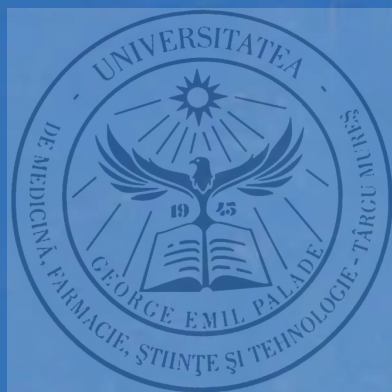


P III 696

Revista de Medicină și Farmacie

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Vol. 45
nr. 1 - 4
1999

CASE DE MARCAT FISCALE



- PREȚ EXCELENT
- INSTALARE GRATUITĂ
- SERVICE ASIGURAT DE PERSONAL ATESTAT
- INSTRUIREA UTILIZATORILOR
- OPȚIUNEA CONECTĂRII LA CALCULATOR

ÎNTÂMPINATI CONTROLUL FINANCIAR CU
CEA MAI BUNA SOLUTIE DIN JUDET !!!

PENTRU INFORMAȚII VĂ INVITĂM LA MAGAZINUL

COMPUTER CENTER

P-ța Trandafirilor , Nr.43; Tel: 168806 / 168807 / 168808

ElectroOrizont

INFO: 065 - 168806; www.orizont.net
magazinul Computer Center

internet TOTAL

9.99 USD*

Peste 400 ore/lună

(11 ore/zi + weekend complet)**

1 lună gratuit + participi la concurs

ElectroOrizont

prețul nu conține TVA
între orele 01 - 07 și 18 - 23
în weekend accesul nu este limitat

U.M.F. Târgu-Mureș



• 5 5 0 0 6 6 2 7 •

Biblioteca Centrală

Adresa

Gheorghe Marinică nr. 38
4300 Târgu Mureș
Tel. (+40)-65-215551
Fax (+40)-65-210407

Colegiul de redacție

Redactor șef

Prof. dr. Ion Păscu

Redactori șefi adjuncți

Prof. dr. Ludovic Seres-Sturm
Prof. dr. Alexandru Boțianu
Prof. dr. Constantin Copotoiu

Secretar de redacție

Carmen Căldăraru

Redactori

Dan Dobreanu
Grigore Dogaru
Egyéd Imre
Sigrîd Eșianu
Dumitru Moldovan
Mihăiș Gheorghe
Sorin Popșor
Alexandru Șchiopu
Tiberiu Bătagă

Tehnoredactor

Ovidiu Popa

Copertină

MasterDruck Târgu Mureș

Cuprins

Editorial

Conversația cu bolnavul 4

Referate generale

Antiplatelet action of nitric oxide: a historical perspective 6

Georgette M Buga, Louis J. Ignarro
Histologic changes in allograft cardiac rejection 11

Mihai Turcu, Angela Borda, Anca Sin, Cosmin Creangă, Sorin Zaharie, Liliana Fediuc

Atelectazia pulmonară - un punct de vedere chirurgical 21

Alexandru Botianu, Petre Boțianu, Anca Sin, Alexandrina Ioniță,
Corina Golovei, Valentin Căreianu, Eda Gliga Baubec, Ioan Pribac, Gabriela
Jimboreanu, Vasile Damian, Dan Rediș

Interacțiunea substanțelor cu importanță biologică și proteinele de
macrobiotransport 32

Buksa Coloman

Diagnosticul computer tomografic al chistului hidatic cerebral 37

Mircea Buruian, Ion Pascu, Alexandru Lupșă, Alexandru Mădăraș,
Costinel Stoica jr., Janos Acs

Tehnica și strategia explorării computer tomografice
în chistul hidatic hepatic 41

Mircea Buruian, Sorin Sfrângeu, Ovidiu Budișcă

Nouă interpretare etio-patogenică a sindromului posttrombotic
și a dermatozei varicoase 46

Ovidiu V. Buțiu, Lia-Maria Simu, Iulius Simu

Mecanisme imunitare în patogenia nefropatiilor glomerulare 50

Grigore Aloiziu Dogaru, Carmen Denise Căldăraru

Valoarea rezonanței magnetice și a computer tomografiei în
diagnosticul patologiei asociate osului temporal 55

Eda Gliga Baubec

Ecografia tiroidiană: importanța și rolul ei în diagnosticul
afecțiunilor tiroidiene 63

Camelia Gliga

Modificări citologice în tireopatii 68

Camelia Gliga, Angela Borda

Imunohistochimia în diagnosticul limfoamelor maligne
nonhodgkiniene 73

Adriana Habor, Anca Sin, Anca Gligor, Smaranda Demian

Posibilități de ameliorare a diagnosticului microscopic al
limfoamelor nonhodgkiene prin metode imunohistochimice 76

Adriana Habor

Aspergiloza, micoză oportunistă la bolnavii imunodeprimați 80

Adriana Habor

Implicațiile hormonilor tiroidieni în apărarea nespecifică
a organismului 83

Laszlo Annamária, Kun Imre, Alexandru Șchiopu, Gheorghe Vasilescu,

Camelia Gliga, Ionela Pașcanu
Citokinele în scleroza multiplă 90

Adriana Martin, Ion Pascu

Utilizarea misoprostolului în declanșarea travaliului 98

Claudiu Mărginean

Epidemiologia-prezent și viitor 107

Monica Sabău

Sinteză privind sindroamele paraneoplazice cutanate 111

Iulius P. Simu, Silviu Morariu, Eda Gliga Baubec, Ovidiu V. Buțiu

Citomegalovirus și imunodepresia 117

Anca Sin, Adriana Habor, Liliana Fediuc, Adina Șandru

Mecanismul imunologic de respingere a grefei 122

Anca Sin, Adriana Habor

Tratamentul chirurgical al nistagmusului optic 125

Liana Sireteanu, T. Orban, Anda Sireteanu, A. Bândilă, M. Văcar

Diagnostic diferențial al tumorilor intraoculare la adult
prin ecografie 128

Liana Sireteanu, Anda Sireteanu

Rolul prognostic al sindromului inflamator seric în bolile
coronariene 131

Diana Tîiș

Articole originale

Clinical and radiological evaluation of total hip arthroplasty with Argomedical prosthesis-Swiss	134
<i>Nagy Ors, Tiberiu Bătagă, Ludovic Seras Sturm, Balint Andor, Sorin Pop, Bod Peter, Kovacs Atilla</i>	
Experimental study of lymphoid organ behavior in viral infected organisms.....	137
<i>Mihai Turcu, Angela Borda, Anca Sin, Cosmin Creangă</i>	
Considerații privind apariția leziunilor neurologice constituite sau pasagere la copii tratați cu citostatice.....	141
<i>Maria Despina Baghiu, Rodica Mera</i>	
Efectul factorului de stimulare granulocitară (NEUPOGEN, G-CSF) în neutropenia instalată secundar tratamentului citostatic intensiv la copii.....	146
<i>Maria Despina Baghiu, Ioan Muntean</i>	
Tratamentul simultan al infecției cu <i>Helicobacter pylori</i> și al infestației cu <i>Giardia lamblia</i>	149
<i>Simona-Maria Bătagă, Ana Bratu, Tórk Imola, Corneliu Duda</i>	
Aspecte endoscopice și histopatologice ale duodenitei lambliazice.....	154
<i>Simona-Maria Bătagă, Corneliu Duda, Cristina Hajdu</i>	
Corelații endoscopice și histopatologice ale duodenitelor.....	158
<i>Simona-Maria Bătagă, Corneliu Duda, Cristina Hajdu</i>	
Leziuni pleurale în timpul abordului percutanat pentru litiaza reno-ureterală	163
<i>Radu Boja, Alexandru Boțianu, Silvia Orha, Iuliu Negruț, Alexandrina Ioniță, Dorin Nicolescu, Traian Georgescu</i>	
Studiul efectului metolului asupra activității cardiace, modificările ECG produse de metol în prezența isoptinului la șobolani	166
<i>Domahidi Ioan, Farkas Judit, Peter Katica, Drăgoi Simona, Peti Atilla, Balint Csilla</i>	
Terapia inhalatorie în sindromul bronhobstructiv la copil	171
<i>Doina Drăsoveanu, Virginia Bodescu, Gabriela Bucur, Lakatos Izabella</i>	
Modificările funcției renale la pacienții cu distiroidii	175
<i>Ioana Dulău, Alexandru Șchiopu, Dan Vlăduțiu, Mihai Pațiu I., Gheorghe Drăgătoiu</i>	
Semnificația patologică a interacțiunii reversibile glucoză - proteine serice	180
<i>Dungaci Monica, Coloman Buksa, Krisztina Buksa</i>	
Infecțiile urinare recidivante și durerile abdominale la copil	184
<i>Amalia Făgărășan, Constantin Rusnac</i>	
Studiul incidenței fumăturii și a factorilor care îl influențează la elevii claselor V-XII din câteva școli din județul Mureș.....	187
<i>Farkas Evelyn</i>	
Particularitățile clinice, paraclinice și terapeutice ale bolnavilor spitalizați cu fibrilație atrială permanentă	191
<i>Frigy Attila, Orbán Károly, Komáromi Zoltán, Incze Alexandru</i>	
Diagnosticul infecției cervico-vaginale în obstetrică și ginecologie.....	195
<i>Marius Cosma Gliga, Constantin Rădulescu, Laszlo Janos, Maria Kristály Dora</i>	
Efectele unor agenți haotropici anionici asupra temperaturilor de topire și de solidificare ale DPPC-MLV.....	200
<i>Ștefan Hobai, Fazakas Zita, Gheorghe Vasilescu</i>	
Influența ionului Li^+ asupra temperaturilor de topire și solidificare ale DPPC-MLV.....	204
<i>Ștefan Hobai, Fazakas Zita</i>	
Solubizarea cu detergenți a veziculelor unilamelare mici de ovolecitină.....	207
<i>Ștefan Hobai, Zita Fazakas, Edit Molnar, I. Antofie</i>	
Folosirea misoprostolului pe cale intravaginală, intracervicală și intrauterină în inducerea travaliului.....	210
<i>Claudiu Mărginean</i>	
Modificări microscopice în timus la bolnavii cu MYASTHENIE GRAVIS. Corelații imagistice	218
<i>Eugenia Moldovan, Rodica Bălașa</i>	
Procedeu combinat de reconstrucție osteoarticulară în tumorile osoase de genunchi.....	223
<i>Nagy Őrs, Balint Andor, Seres-Sturm Ludovic, Tiberiu Sorin Pop, Tiberiu Bătagă, Attila Kovács</i>	
Observații privind acțiune antibacteriană și antivirală a unor extracte obținute din genul <i>Lysimachia</i> L.....	226
<i>Peter Hajnalka</i>	
Aspecte etiopatogenice, clinice, paraclinice și terapeutice în enurezisul la copil.....	228
<i>Elisabeta Racos, Constantin Rusnac</i>	
Implicarea virusurilor hepatitice B și C în determinismul hepatopatiilor cronice.....	231
<i>Monica Sabău, Monica Dănilă, Cristina Golea, Eva Solomon, Nistor-Mădăraș Claudia, Ioana Vodă, Cristina Seban</i>	
Farmacie	
Activitatea biologică a hidrocarburilor aromatice și a unor compuși naturali conținând cicluri aromatice.....	236
<i>Veronica Avriganu</i>	
Komlótozoz (LUPULI STROBULI) kivonatok és illóolaj antinociceptív hatása és akut toxicitása	240
<i>Csedő Zoltan, Feszt György, Dogaru T. Maria</i>	
Caracterizarea fizico-chimică a interacțiunii antibioticelor aminoglicozidice cu ioni Cu^{2+}	247
<i>Dudutz Gyöngyi, Kincses Ajtay Mária, Bedő Katalin</i>	
Studiul conținutului în substanțe minerale ale plantei medicinale <i>Rheum palmatum</i> L. (Polygonaceae).....	250
<i>Fekete Tünde, Szentmihályi Klára, Kéry Ágnes, Csédo Carol</i>	
Studiul conținutului în substanțe minerale ale plantei medicinale <i>Calendula officinalis</i> L.	254
<i>Fekete Tünde, Szentmihályi Klára, Kéry Ágnes, Csédo Carol</i>	
Studiul conținutului în substanțe minerale ale plantei medicinale <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertner	260
<i>Fekete Tünde, Szentmihályi Klára, Kéry Ágnes, Csédo Carol</i>	
Studiul comparativ al conținutului în flavonoizi a frunzelor diferitelor specii de <i>Corylus</i>	264
<i>Foris Izabella, Dușa Silvia, Csédo Carol</i>	
Influența verapamilului asupra efectului antinociceptiv al unor extracte vegetale	268
<i>Szőcs Dóra, Maria T. Dogaru, Gheorghe Feszt</i>	
Contribuții la cercetarea efectului antinociceptiv și al mecanismului de acțiune a unor plante din familia Lamiaceae	272
<i>Szőcs Dóra, Gheorghe Feszt, Maria T. Dogaru</i>	
Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor(II). Sisteme chimice de livrare	277
<i>Tórkés Béla</i>	

Stomatologie

Determinarea efectului antibacterian al polifenolatului de zinc de MORUS sp.	283
<i>Dan Virginia, Alexandru Monea, Marioara Monea, Monica Sabău</i>	
Efectul antimicrobian al polifenolatului de zinc de MORUS sp. asupra florei din placa dentară a pacienților parodontopați.....	286
<i>Dan Virginia, Alexandru Monea, Peter Mihail</i>	
Unele aspecte histomorfologice ale leziunilor cronice parodontale	292
<i>Dan Virginia, Alexandru Monea, Ștefan Bokskay</i>	
Studiul rolului leziunilor periapicale cronice în amplificarea intensității reacției de fază acută la bolnavi cu inflamații acute și cronice.....	295
<i>Kovács Deszo, Módy Eugen</i>	
Necesitatea acceptării noii viziuni medicale sistemice în gnatoprotetica dentară în condițiile statusului funcțional sau disfuncțional al sistemului orofacial la adulți și vârstnici.....	301
<i>Ieremia Lucian, Mioara Bălaș Chirilă</i>	
Prezentarea unor chestionare anamnestice cu specific gerontologic de concepție proprie în scopul evaluării statusului mental și al celui funcțional ori disfuncțional al sistemului orofacial.....	304
<i>Mioara Bălaș Chirilă, Lucian Ieremia</i>	
Complicațiile și prognosticul tratamentului endodontic.....	309
<i>Monica Monea Pop</i>	
Proprietățile antibacteriene ale unor paste de obturație radiculară.....	313
<i>Monica Monea Pop, Peter Mihail</i>	
Selectarea șanțurilor și fisurilor în scop carioprofilactic prin metoda sigilării.....	318
<i>Păcurar Mariana, Bocskay Ștefan</i>	
Evaluarea ultrasonografică a musculaturii maseterine ca procedeu paraclinic gnatoprotetic.....	323
<i>Szász Orlando</i>	

Tehnici chirurgicale

Procedul Bassini: execuție curentă și adevăr istoric.....	327
<i>Alexandru Boțianu, Petre Boțianu</i>	

Prezentare de caz

Echinococoză hepatică multirecidivată, complicată intratoracic drept cu fistulă biliobronșică, asociată cu echinococoză toracică secundară postchirurgicală dreaptă.....	342
<i>Alexandru Boțianu, Petre Boțianu, Alexandrina Ioniță, Mircea Buruiian, Ion Pribac, Valentin Căreianu</i>	
Sechestrație pulmonară stângă extralobară cu chist de sechestrație.....	349
<i>Alexandru Boțianu, Petre Boțianu, Anca Sin, Alexandrina Ioniță, Vasile Damian, Ion Pribac, Valentin Căreianu</i>	
Sindrom nefrotic datorat unei glomerulonefrite membranoproliferative la o pacientă cu tiroidită autoimună.....	354
<i>Dulău Ioana Floarea, Simona Răcășan, Dan Vlăduțiu, Mihai Pațiu Ioan, Liliana Pârvu, Mirela Gherman Căprioară</i>	
Fasciita necrozantă "sinergistică": observații medico-legale și morfopatologice într-un caz cu evoluție naturală.....	357
<i>Hecser Laszlo, Dumitru Matei, Viorel Hădăreanu, Jung Harald</i>	
Distrofii musculare progresive la copii: criterii diagnostice	362
<i>Eugenia Moldovan, Ana Popescu, Laszlo Jozsef</i>	
Necroza hemoragică a ficatului complicată precoce post transplant.....	366
<i>Anca Sin, Adriana Habor, Diana Pescaru, Liliana Fediuc</i>	
Transplant și retransplant hepatic	372
<i>Anca Sin</i>	

Istoria medicinei

Memento iatroistoriografic și farmacoistoric	380
<i>Aurel Cojocaru</i>	

In memoriam

In memoriam	384
<i>Aurel Cojocaru, Ludovic Ernest Racz</i>	
MIHÁLKOVICS GÉZA (1844-1899) /Megemlékezés halálának 100. Évfordulója alkalmából/	386
<i>Rácz Lajos -Ernő</i>	

Conversația cu bolnavul

DIN SECRETELE ANAMNEZEI

Este recunoscut unanim aportul anamnezei în stabilirea unui diagnostic corect. Conversația cu bolnavul într-o atmosferă de respect reciproc, fără grabă, nu poate fi înlocuită de nici o altă tehnică, oricât ar fi de complexă.

Pentru a se realiza conversația este necesară o pregătire prealabilă. Conversația nu pornește ușor, fiind necesare condiții propice. Se poate chiar vorbi despre o artă sau chiar știință a conversației.

Pregătirea ambianței în care urmează să se desfășoare discuția dintre medic și pacient este esențială. Trebuie să se găsească o poziție cât mai normală pentru niște persoane ce urmează să discute lucruri serioase. Medicul și pacientul trebuie să stea cât mai confortabil, fiind situați la același nivel. O poziție mai înaltă a unuia dintre interlocutori poate sugera o dominare. Este bine ca cele două persoane să nu stea față în față, poziție care implică o confruntare. Între cele două persoane este bine să fie un spațiu liber, fără obiecte interpușe cum ar fi birou sau masă, și să se găsească o distanță optimă. Dacă pacientul este culcat este recomandabil să i se ridice capul, dacă este posibil, iar medicul să fie așezat pe un scaun scund sau chiar pe marginea patului pentru a se afla la același nivel.

Fiind o discuție privată, este recomandabil să nu fie prezente și alte persoane. Cu rudele apropiate se poate discuta mai târziu. În clinici prezența studenților poate deranja; de aceea este obligatoriu să se explice pacientului rațiunea prezenței lor, să i se ceară permisiunea expresă.

Discuția dintre medic și pacient poate fi eșalonată pe trei etape, astfel:

ÎNCEPEREA CONVERSAȚIEI

Pornirea unei discuții nu este totdeauna ușoară, fiind necesare la început câteva remarci de ordin general potrivite momentului respectiv. Urmează întrebarea medicului privind motivul pentru care pacientul se prezintă la consultație. Este bine ca pacientul să fie lăsat să-și exprime doleanțele și, numai în cazuri excepționale, să se dirijeze discuția. De obicei, din relatările pacientului nu se obțin date importante, dar acestea constituie totuși un schelet al problemelor lui. Este important ca pacientul să fie lăsat să-și termine expunerea, iar medicul să știe să asculte.

CONVERSAȚIA PROPRIU-ZISĂ

În această parte, medicul începe să intervină și să preia conducerea discuției. Modul de abordare a problemelor este specific pentru fiecare pacient, fiind particularizat și în funcție de suferința lui. Există câteva recomandări care se pot face pentru această etapă: să nu ocolești privirea bolnavului, să nu iei notițe și să nu întrerupi discuția pentru nici un motiv, aceasta pentru a nu fi bănuț de lipsă de interes, de grabă, fapt care ar stânjeni discuția pornită deja. Întrebările care se pun pacientului în această etapă sunt necesare atât pentru completarea informației, cât și pentru verificarea diferitelor ipoteze diagnostice care se ridică pe parcurs. Este important ca întrebările să nu influențeze pacientul, să nu-i dea impresia că medicul așteaptă un anumit răspuns. Sunt necesare întrebări la care să se poată răspunde opțional cu: nu, da sau uneori.

SFÂRȘITUL CONVERSAȚIEI

În această etapă medicul consideră că a obținut majoritatea informațiilor. Este necesar să se repete pacientului tot ce medicul a înțeles din expunerea simptomelor, cerând să fie corectate anumite lipsuri sau interpretări incorecte. În această etapă se pot obține date pe care pacientul, în mod voluntar sau involuntar le-a ținut ascunse (frica de boală gravă, consum de medicamente, alimente, viața sexuală, etc.). Tot acum pot fi completate informațiile de rutină, eventual se pot lua note, completa fișe. Este util să se întrebe pacientul ce crede el despre suferința lui actuală și ce anume îl supără mai mult și de ce.

Pe tot parcursul conversației, medicul trebuie să fie atent nu numai la răspunsurile pacientului, dar și la reacțiile lui. Ezitățile sau căutarea cuvintelor la un răspuns, fenomenele vegetative, pot arăta că discuția a atins un punct sensibil. Este important să ținem cont de comunicarea nonverbală sau așa-zisul limbaj al corpului. Astfel, înclăștarea maxilarelor și a pumnilor, necesitatea de a fuma, poziția dreaptă în scaun, pot indica o stare de mânie; încrucișarea picioarelor, lăsarea în spate în scaun, acoperirea feței cu palma, evitând privirea interlocutorului,

pot indica o stare de încurcătură; privirea fixă, transpirații, îndepărtarea scaunului, râsul neadecvat, respirația rapidă, pot indica frica; fața inexpressivă, imobilitatea corpului, poziția flască pot indica o stare de depresie. Toate aceste date rezultate din comunicarea nonverbală sunt de real ajutor în formarea unei păreri și chiar în formularea unui diagnostic.

Este important ca în timpul discuției să se folosească un vocabular adaptat pacientului, stării lui de cultură, zonei geografice din care provine. Este necesar ca medicul să poată înțelege sensul real al diferitelor expresii folosite de pacient, care pot să difere după regiunea din care provine sau după limba lui maternă.

Este de la sine înțeles că, în timpul conversației, medicul efectuează o activitate

complexă de sinteză în asamblarea și ierarhizarea diferitelor date, ajungând la un diagnostic probabil de sindrom.

În final, după efectuarea examenului obiectiv clinic este necesar să se explice pacientului în termeni pe care să-i înțeleagă, care este suferința pe care medicul o bănuiește și ce explorări sunt necesare pentru a putea stabili un diagnostic cert și apoi un tratament corespunzător.

În desfășurarea anamnezei, pe lângă tehnica care duce la algoritmul diagnostic, este nevoie de o înțelegere narativă, holistică a pacientului.

Există tendința medicului de a căuta și vedea numai ce se așteaptă să obțină în discuția cu pacientul și de a elimina ceea ce consideră că nu e necesar algoritmului diagnostic.

Prof. dr. Simion Cotoi



Antiplatelet action of nitric oxide: a historical perspective

Georgette M. Buga, Louis J. Ignarro

Nota redacției: Georgette M. Buga de la Departamentul de Farmacologie Medicală și Moleculară al Centrului de Științe Medicale a Universității California Los Angeles este absolventa Facultății de Biologie a Universității Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca și dublu doctor în biologie al celor două universități. Ea este principala colaboratoare a profesorului Louis J. Ignarro, unul dintre cei trei laureați ai premiului Nobel pentru fiziologie și medicină pe anul 1998 pentru contribuția capitală la demonstrarea rolului oxidului nitric ca moleculă semnal în sistemul cardiovascular.

Platelets, as most of the cells in the body, are influenced by nitric oxide (NO) at multiple levels of their activity. NO is a multifunctional molecule generated by the oxidation of L-arginine to L-citrulline in the presence of nitric oxide synthases (NOS). There are two constitutively present isoforms that were initially detected in vascular endothelium (eNOS) and in the neurons in the cerebellum (nNOS), which generate pulses of low levels of NO. These isoforms are calcium and calmodulin dependent and their role is in regulation of vascular homeostasis and other physiological functions such as, retinal phototransduction, cardiac contraction, insulin secretion, ion transport, intestinal secretion, renal function and neuromodulation. Inducible NOS (iNOS), absent under normal conditions, is calcium/calmodulin independent and requires cytokines or endotoxin stimulation to generate high levels of NO for extended periods of time. iNOS induction occurs in pathophysiological conditions, such as inflammation, infection and sepsis. The intracellular receptor for NO is the soluble form of the enzyme, guanylate cyclase (sGC), which upon activation, causes 3':5'-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) accumulation, that subsequently leads to vasodilation and inhibition of platelet aggregation in vasculature.

The long road to identification of all the players in platelet function strongly involves the multifaceted actions of NO, and this historical review attempts to present some of the key steps that were reported in the last 25 years.

By mid to late 1970s it was known that endothelial denudation leads to rapid platelet adhesion, aggregation, degranulation and recruitment of additional platelets, that ultimately result in thrombus formation. Platelets aggregate in response to a number of agents, such as, ADP, epinephrine, serotonin, thrombin, vasopressin, arachidonic acid metabolites, subendothelial matrix components, immune complexes, viruses and bacteria. Platelet aggregation was reported to include two phases:

I. A primary reversible phase initiated by physiological stimuli, during which the discoid platelets change their shape and adhere to the exposed subendothelial tissue.

II. A second, irreversible phase elicited by stronger stimuli induces platelet secretion, release of platelet components and recruitment of additional platelets^{14,23}. Some of these stimuli were shown to activate three different pathways leading to platelet aggregation.

a. One pathway triggered by damage to vascular wall allows platelets to interact with collagen in the subendothelial matrix or with thrombin formed during the activation of blood coagulation cascade to release platelet-derived aggregating agents, such as ADP and serotonin.

b. Thrombin and calcium ionophores, strong stimulants of platelet aggregation and degranulation, were presumed to act by altering intraplatelet calcium levels, a process that was shown to be regulated by intracellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP) accumulation.⁹

c. Stimulation of platelets by ADP, collagen or thrombin can result in activation of phospholipases A₂, C and D (PLA₂, PLC and PLD) and liberation of arachidonic acid from platelet membrane phospholipids. In the presence of cyclooxygenase (COX), a heme-containing dioxygenase, arachidonic acid is converted into

unstable cyclic prostaglandin endoperoxides (PGG_2 and PGH_2), which in turn, are converted by the action of thromboxane synthase into another unstable compound, thromboxane A_2 (TxA_2). Both prostaglandin endoperoxides and TxA_2 are potent platelet aggregating agents and their effects, are inhibited by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). These three pathways that lead to platelet activation were shown to be independent of each other and interact synergistically.^{14,28} Patients suffering from cardiovascular and cerebrovascular disorders were shown to have an increased susceptibility to platelet aggregation, and factors such as, dietary lipids, smoking and stress seem to alter normal platelet aggregation.^{23,28}

By late 1970s the role of cAMP in platelet function was well established, but that of cGMP was uncertain and a number of contradictory reports showed that arachidonic acid metabolites, serotonin, ADP or collagen, caused an increase in platelet cGMP levels. One important observation made at that time was the fact that cAMP elevation inhibited both platelet aggregation and degranulation, whereas cGMP accumulation was associated only with inhibition of platelet aggregation.^{3,10,11} At the same time it was reported that sodium nitroprusside (SNP) and nitroglycerin (GTN) produced accumulation of cGMP in vascular and non-vascular smooth muscle cells.¹ Other studies indicated the ability of SNP and GTN to inhibit platelet aggregation by a mechanism that was unrelated to cAMP accumulation.^{3,11}

The first report that correlated the antiaggregatory effects of NO, SNP, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG), and cigarette smoke, with sGC activation and cGMP accumulation in platelets, was published in 1981.²⁰ All the discordant and contradictory information reported previously was logically explained in a series of elegant experiments. There were a number of other very important observations in that study, besides the above-mentioned correlation. For example, the authors showed that the same agents (NO, SNP, MNNG, cigarette smoke) that inhibited platelet aggregation by a cGMP-mediated mechanism, also disaggregated the platelets already aggregated by ADP. They showed that the common denominator in the action of the above agents, that inhibited or reversed platelet aggregation, while concomitantly activating the sGC and elevating the cGMP levels in platelets, was NO. To further substantiate their theory, an exogenous cGMP analog was used (the more lipophilic 8-bromo-cGMP), to show attenuation of

ADP-induced platelet aggregation. In their foresight they suggested the use of a specific cGMP phosphodiesterase (PDE) inhibitor to prevent cGMP hydrolysis and thus to enhance the cGMP-mediated antiaggregatory effects of NO producing compounds. Unfortunately, at that time, the only available PDE inhibitors were the highly non-specific ancestors of sildenafil (Viagra). To further confirm the involvement of NO-cGC-cGMP pathway in the inhibition of platelet aggregation by NO, SNP, MNNG and cigarette smoke, the authors used methemoglobin that was known since 1937¹³ to avidly bind NO and thus prevent its action on platelet aggregation. Another first was the use of thiols, which reacted with NO in their experimental compounds, to form S-nitrosothiols. Dithiothreitol, S-nitrosocysteine, and S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP), all potent activators of sGC, showed a marked elevation of platelet cGMP levels that was correlated with the inhibition of platelet aggregation. In a study published in 1983, the authors used synthetic S-nitrosothiols to show their heme-dependent activating effects on a partially purified soluble fraction of GC from human platelets.²¹ They even considered a cGMP-independent action of NO, an idea that even in the early 1990s seemed to be more of a heresy than a possible cellular effect.

By the late 1980s it was already known that platelet activation played an important role in atherosclerosis, but most of the attention in clinical research was directed towards the cAMP elevating agents that inhibited platelet aggregation.¹⁶

In 1987, when the endothelium-derived relaxing factor (EDRF) was identified to be NO, a timely shift took place in viewing the importance of NO in vascular disorders¹². That year an important study was published that compared the role of NO with two endothelial-derived factors, EDRF and prostacyclin (PGI_2), in the interaction between the circulating platelets and the vascular wall.²⁴ They showed that PGI_2 , a metabolite of arachidonic acid, is generated from the prostaglandin endoperoxides intermediates (PGG_2 and PGH_2) which as shown above, are potent inducers of platelet aggregation. PGI_2 exerts opposite, antiaggregatory effects by activating AC and elevating platelet cAMP levels. EDRF, like NO, elicits vasodilatation and inhibits platelet aggregation by elevating cGMP levels.²² The use of newly developed specific cGMP PDE inhibitors enhanced the antiaggregatory effects of EDRF/NO. Similarly, superoxide dismutase potentiated EDRF/NO effects by removing the super-

oxide anion produced in platelet suspensions, which the authors correctly speculated, might inactivate NO. They also showed that hemoglobin and Fe^{2+} inhibit both EDRF and NO and concluded that the similarity of the pharmacological effects on platelets supported the hypothesis that EDRF is NO. Comparing the NO and PGI_2 effects the authors showed their equal potency and synergism as antiaggregatory agents. Later that year the same group made an important observation regarding the unique ability of NO to prevent platelet adhesion to vascular collagen and other extracellular matrix components. PGI_2 , on the other hand, was shown to be only a weak inhibitor of platelet adhesion. Another very interesting observation was the enhancement of antiadhesive action of both NO and PGI_2 by cGMP specific PDE inhibitors. The action of forskolin, another antiadhesive agent that activates AC, was also potentiated by cGMP PDE, suggesting that cGMP can selectively regulate platelet membrane properties that affect their adhesion.²⁵ Only years later would this dual effect of cGMP be clearly explained (see below).

By the mid 1990s a series of questions regarding the contradictory experimental results reported earlier were answered and NO was proven to be substantially more important in regulating vascular blood flow than previously thought. For example, it was shown that the cardiovascular effects of endogenous or exogenously administered NO are mediated in conjunction with stimulation of COX.^{26,27} The increased production of PGI_2 in endothelial cells or PGD_2 in mast cells, followed by AC activation and cAMP elevation, results in further enhancement of the vasodilatory and antiaggregatory effects of NO.^{6,26,27} The mechanism of COX activation and PGI_2 and PGD_2 release by NO is cGMP-independent and it is presumed to involve S-nitrosylation of cysteine residues in the catalytic domain, and/or binding of NO to the heme moiety of COX. The concomitant accumulation of both cGMP and cAMP, as a result of NO action, elicits a stronger vasodilatory and antiaggregatory effect than either alone. Thus, the loss of both endothelial products that regulate normal blood flow in vascular disorders such as, atherosclerosis and ischemia-reperfusion injury, may have pathophysiological consequences far more disastrous than previously thought. This further underlines the importance of the clinical use of NO donors to restore vascular and platelet function in endothelial dysfunction disorders.

This information also provides an explanation to some of the contradictory reports published in the 1970s, showing a cAMP elevation in the presence of NO donors and a partial inhibition of NO-elicited relaxant and antiaggregatory effects by NSAIDs. Considering that NO mediates the activation of two endogenous signal transduction pathways, soluble GC and COX, a proper evaluation of vascular consequences of L-arginine-NO pathway inhibition is warranted.^{2,6,26,27}

A constitutive, calcium-dependent isoform of NOS that is comparable to eNOS, has been identified in human platelets. It is reported to have a strong paracrine inhibitory effect on platelet recruitment by activated platelets and only a modest antiaggregatory effect.⁷ It was observed that in the presence of low levels of endothelium- and platelet-derived NO there was an increased expression of P-selectin and activation-dependent glycoprotein (GP) IIb-IIIa complex. These molecules are involved in the enhanced adhesion and recruitment of platelets that result in thrombus formation.^{7,15,19}

In normal blood vessels NO is mainly formed by eNOS during the pulsatile stretch of endothelial cells and flow-induced shear stress. In injured vessels, additional NO may be produced by an iNOS in other cellular components of the blood (platelets, lymphocytes) and the blood vessel wall (smooth muscle cells and endothelium).⁵

Recently, red blood cells (RBCs) were reported to contribute to the vascular and platelet homeostasis in a new and rather unexpected manner. They too have been shown to contain a cytosolic, constitutive, calcium-dependent endothelium type of NOS.^{4,17} Human and rat RBCs are capable of inhibiting platelet aggregation and degranulation and this effect is prevented by preincubation of RBCs with NOS inhibitors, indicating that NO released from RBCs has a major role in antiplatelet action of RBCs. The contribution of plasma, blood cellular components and blood vessels to the available pool of NO, shows the complexity of the platelet biological and chemical microenvironment, that ultimately determines their function.

The present knowledge is that NO may act in an autocrine or paracrine manner to modulate platelet function via cGMP-dependent and cGMP-independent mechanisms. In the first case cGMP carries out its effects by targeting three types of effector molecules: cGMP-dependent protein kinases, cGMP-gated cation channels and phosphodiesterases.

I. cGMP-dependent protein kinases (cGKs) are the primary mediators of cGMP inhibitory action on platelet aggregation. cGKs inhibit elevation of intracellular Ca^{2+} in response to agonist action, by blocking the formation of PLC-mediated inositol 1,4,5 trisphosphate (IP_3), a Ca^{2+} -mobilizing intracellular messenger, from membrane phospholipids. In platelets the Ca^{2+} -regulating action of cGKs is mimicked by cAMP-dependent protein kinases (cAKs). Cytoskeleton-associated vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP), a modulator of P-selectin and GP IIb-IIIa complex involved in platelet adhesion and recruitment, appears to be the common target for both cGKs and cAKs.²⁹

II. cGMP-gated ion channels belong to the cyclic nucleotide-gated ion channel family. Allosteric interaction of cGMP with cation channels has been documented in a number of cell types and may also modulate platelet activity.

III. Phosphodiesterases (PDEs) are enzymes that hydrolyze cGMP and cAMP, respectively and terminate their action. cGMP can utilize the cAMP pathway by binding to specific PDEs to modulate cellular cAMP levels and thus affect platelet function. Two of the nine PDEs currently known, PDE II and PDE III, are regulated by cGMP. PDE III, present in platelets, is inhibited by cGMP in a process that results in intraplatelet accumulation of cAMP.²⁹

The cGMP-independent regulatory effects of NO on platelet function may include one or more of the following: activation of COX, inhibition of other heme-containing enzymes such as, lipoxygenase¹⁸, NOS, cytochrome P450 (responsible for metabolism of a variety of molecules including prostaglandins and leukotrienes) and modulation of intracellular iron status. Indirect NO effects mediated by reactive nitrogen species can produce nitrosative and oxidative stresses that result in reduction of intracellular thiols, inactivation of membrane receptors, ion transporters and key metabolic enzymes. These may lead to increasing levels of free intracellular metal ions, proteases and nucleases, depletion of mitochondrial energy supply, decreased tissue oxygenation and ultimately cell death.

Consequently, platelets are influenced by NO in a complex manner and awareness of the multiple roles that NO plays in physiological and pathophysiological events should be constantly kept in mind.



BIBLIOGRAPHY

1. ARNOLD WP, MITTAL CK, KATSUKI S, MURAD F - *Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3',5'-monophosphate in various tissue preparations*, Proc Natl Acad Sci USA, 1977, 74:3203-3207
2. BHAGAT K, VALLANCE P - *Nitric oxide 9 years on*, J Royal Soc Med, 1995, 88:667-673
3. BOHME E, GRAF H, SCHULTZ G - *Effects of sodium nitroprusside and other smooth muscle relaxants on cyclic GMP formation in smooth muscle and platelets*, Adv Cyclic Nucl Res, 1978, 9:131-143
4. CHEN LY, MEHTA LJ - *Evidence for the presence of L-arginine-nitric oxide pathway in human red blood cells: relevance in the effects of red blood cells on platelet function*, J Cardiovasc Pharmacol, 1998, 32:57-61
5. CHEUNG P-Y, SALAS E, SCHULZ R, RADOMSKI MW - *Nitric oxide and platelet function: implications for neonatology*, Seminars in Perinatology, 1997, 21:409-417
6. ROSA M, IALENTI A, IANARO A, SAUTEBIN L - *Interaction between nitric oxide and cyclooxygenase pathways*, Prostaglandins Leukot, Essent, Fatty Acids, 1996, 54:229-238
7. FREEDMAN JE, LOSCALZO J, BARNARD MR, ET AL - *Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment*, J Clin Invest, 1997, 100:350-356
8. GONZALES-FERNANDEZ F, LOPEZ-FARRE A, RODRIGUEZ-FEO JA ET ALL - *Expression of inducible nitric oxide synthase after endothelial denudation of the rat carotid artery. Role of platelets*, Circ Res, 1998, 83:1080-1087
9. HASLAM RJ - *Roles of cyclic nucleotides in platelet function*, in Biochemistry and Pharmacology of Platelets, Ed Knight J, Elsevier, Amsterdam, 1975:121-157
10. HASLAM RJ, DAVIDSON MML, DAVIES T, LYNHAM JA AND MCCLENAGHAN MD - *Regulation of blood platelet function by cyclic nucleotides*, Adv Cyclic Nucl Res, 1978, 9:533-552
11. HASLAM RJ, DAVIDSON MML, LYNHAM JA - *Functional significance of the effects of sodium nitroprusside (SNP) and prostaglandin E1 (PGE1) on cyclic nucleotides and protein phosphorylation in human platelets*, Fed Proc, 1979, 38:232
12. IGNARRO LJ, BUGA GM, WOOD KS, BYRNS RE AND CHAUDHURI G - *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide*, Proc Natl Acad Sci USA, 1987, 84:9265-9269
13. KEILIN D AND HARTREE EF - *Reaction of nitric oxide with haemoglobin and methaemoglobin*, Nature, 1937, 139:548
14. KINLOUGH-RATHBONE RL, PACHAM MA, REIMERS HJ, ET ALL - *Mechanisms of platelet shape change, aggregation and release induced by collagen, thrombin or A23187*, J Lab Clin Med, 1977, 90: 707-719
15. LELCHUK R, RADOMSKI MW, MARTIN JF, MONCADA S - *Constitutive and inducible nitric oxide synthase in human megacaryoblastic cells*, 1992 J Ther Exp Pharmacol, 1992, 292:1220-1224
16. LEUNG L, NACHMAN R - *Molecular mechanisms of platelet aggregation*, Ann Rev Med, 1986, 37:179-186
17. LI J, BONAVENTURA C, STAMLER JS - *S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control*, Nature, 1996, 380:221-226
18. MAKATSUKA M, OSAWA Y - *Selective inhibition of the 12-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism by L-arginine or sodium nitroprusside in intact human platelets*, Biochem Biophys Res Commun, 1994, 200:1630-1634
19. MEHTA JL, CHEN LY - *Identification of constitutive and inducible forms of nitric oxide synthase in human platelets*, J Lab Clin Med, 1995, 125:370-377
20. MELLION BT, IGNARRO LJ, OHLSTEIN EH, ET ALL - *Evidence for the inhibitory role of guanosine 3',5'-monophosphate in ADP-induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators*, Blood, 1981, 57:946-955
21. MELLION BT, IGNARRO LJ, MEYERS CB, ET ALL - *Inhibition of human platelet aggregation by S-nitrosothiols. Heme-dependent activation of soluble guanylate cyclase and stimulation of cyclic GMP accumulation*, Molecular Pharmacology, 1983, 23:653-664
22. MONCADA S, RADOMSKI MW, PALMER RMJ - *Endothelium-derived relaxing factor. Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. Commentary*, Biochem Pharmacol, 1988, 37:2495-2501
23. PACKHAM MA, KINLOUGH-RATHBONE RL, REIMERS HJ, ET ALL - *Mechanisms of platelet aggregation independent of adenosine diphosphate*, In Prostaglandins in hematology, Eds Silver M J, Smith JB and Kocsis JJ, New York, Spectrum Publications Inc, 1977:247-276
24. RADOMSKI MW, PALMER RMJ, MONCADA S - *Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets*, Br J Pharmacol, 1987, 92:181-187
25. RADOMSKI MW, PALMER RMJ, MONCADA S - *The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium*, Biochem Biophys Res Comm, 1987, 148:1482-1489
26. SALVEMINI D, MISO TP, SEIBERT K, MASFERRER JL, ET ALL - *Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes*, Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90:7240-7244
27. SALVEMINI D, CURRIE MG, MOLLACE V - *Nitric oxide-mediated cyclooxygenase activation. A key in the antiplatelet effects of nitrovasodilators*, J Clin Invest, 1996, 11:2562-2568
28. SAMUELSSON B - *The role of prostaglandin endoperoxides and thromboxanes in human platelets*, in Prostaglandins in hematology, Eds Silver MJ, Smith JB and Kocsis JJ, New York, Spectrum Publications Inc, 1977:1-10
29. VAANDRAGER AB, DE JONGE HR - *Signalling by cGMP-dependent protein kinases*, Mol & Cell Biochem, 1996, 157:23-30

Histologic changes in allograft cardiac rejection

Mihai Turcu, Angela Borda, Anca Sin, Cosmin Creangă,
Sorin Zaharie, Liliana Fediuc

Sunt analizate aspectele histologice întâlnite în patologia transplantului cardiac, atât cele legate de respingerea grefei cât și cele nelegate de respingere, precum și patologia pe termen lung a transplantului cardiac. În afara prezentării aspectelor întâlnite în patologia respingerii acute, s-a apelat la diverse clasificări morfologice. Cunoașterea modificărilor nelegate de respingere cum sunt ischemia, fibroza interstițială, calcificările, efectul Quilty, hipertrofia miocitară, infecțiile, îmbogățesc spectrul modificărilor din faza acută. Aspectele histologice întâlnite în patologia pe termen lung a transplantului cardiac – ateroscleroza grefei, neoplasmul pacienților cu transplant – completează patologia legată de transplantul cardiac. Prin varietatea de modificări întâlnite, se subliniază importanța și necesitatea biopsiei endomiocardice în diagnosticarea și evaluarea reacției de respingere în transplantul cardiac. **Cuvinte cheie:** biopsie endomiocardică, reacție acută cardiacă, patologie nelegată de respingerea cardiacă, patologie pe termen lung a transplantului cardiac.

The article makes the analysis of histologic aspects encountered in acute cardiac rejection and acute cardiac nonrejection pathology, and also the long term pathology in transplanted hearts. Besides the presentation of acute rejection pathology diverted morphological classification have been used. Nonrejection pathological changes such as ischemia, interstitial fibrosis, calcification, Quilty effect, myocytic hypertrophy, infections, have enriched the spectrum of acute phase histological changes. Long term pathology of transplanted heart – atherosclerosis, neoplasm of heart transplanted recipients – complete the transplanted heart pathology. The variety of histologic changes encountered emphasize the importance and usefulness of endomyocardic biopsy in diagnosis and evaluation of rejection in cardiac transplant.

Key words: endomyocardic biopsy, acute cardiac rejection, nonrejection pathology, long term pathology in transplanted heart.

Cardiac transplant, first heterotopic and then orthotopic cardiac graft, was reported by Downie¹ in 1953, and after that a heart of a chimpanzee was transplanted into a dying patient² functioned approximately 1 hour. In 1970 Barnard performed the first human heart transplant.³ The initial enthusiasm for cardiac transplant decreased largely due to rejection.

Since 1980 with the introduction of the immunosuppressive agent cyclosporine, 5-year actuarial survival for patients approaches 85%⁴ and the largest survival has been reported at 18,5 years,⁵ considering now the cardiac transplant a viable therapeutic option for patients with end-stage heart disease. Since 1970, the endomyocardial biopsy became the mainstay for diagnosis and evaluation of rejection, largely as a result of the pioneering work of Billingham and

her colleagues⁶ at Stanford University. Since the introduction of cyclosporine in the early 1980, the role of biopsy become even more important in posttransplantation therapy of patients performing cardiac transplants.

ENDOMYOCARDIAL BIOPSY

Specimens should be fixed in 10% buffered formalin for paraffin embedding. Frozen section immunoperoxidase studies require the receipt of tissue in saline. If electron microscopy is desired, a suitable fixative such as glutaraldehyde must be available. The number of pieces of myocardium required for reliable interpretation should be between three and six. In many centers, most endomyocardial biopsy specimens are processed within 24 hours. However, due to the small size of the samples, adequate fixation and processing can also be obtained in approximately 4 hours with excellent histologic results. The examination of at least four slides, increase the sensitivity of the biopsy. The sections should be routinely stained with hematoxylin and eosin.

The use of special stains such as van Gieson stain and methyl-green pyronine stain is often helpful.

There are some artifacts which can lead to misdiagnosis.

Myocardial contraction bands identical to those described for reperfusion injury and in association with catecholamines,^{7,8} an artifact which can be diminished when room temperature fixative rather than refrigerated fixatives are utilized. However, some authors⁹ have interpreted this changes as part of mild acute rejection.

Interstitial edema is part of the severe acute rejection, but artifactual tissue spreading may be induced by tissue handling and processing.

The most troublesome aspect is the biopsy of a previous biopsy site. Sibley et al¹⁰ report finding the evidence of prior biopsy in approximately 70% of biopsy specimens. In the acute¹¹ phase the biopsy site surface contains a platelet fibrin thrombus often admixed with red cells. Adjacent myocytes undergo coagulative necrosis. By 1 to 2 days, there is a accompanying acute and chronic inflammatory cell infiltrate. The biopsy site then undergoes progressive organization, through which inflamed granulation tissue eventually becomes a dense hyalinized scar that may contain residual chronic inflammatory cells. If the presence of myocyte disarray is appreciated, then an associated chronic inflammatory cell infiltrate most likely represents the residue of inflammation associated with a prior biopsy site. In some old biopsy site, fingers of fibrous tissue will extend in between individual myocytes. Entrapped lymphocytes in these areas may be difficult to distinguish from acute rejection, depending on the plane of section. In these cases, the use of van Gieson stain may be helpful to delineate small areas of interstitial fibrosis. A prior biopsy site is also indicated by the presence of hemosiderin-laden macrophages or a foreign body reaction. The presence of subepicardial adipose tissue occasionally showing postsurgical changes and mesothelial cells on a biopsy indicate that the myocardium has been perforated, without major clinical significance.

EARLY POST-TRANSPLANTATION PATHOLOGY

In the first 10 days after transplant, the following pathologic changes may occur (Table I):¹²

Table I.

Immediate graft rejection
Hyperacute rejection
Reperfusion or ischemic damages
Acute rejection

Immediate graft failure usually occurs before the patient leaves the operating room and may be due to surgical problems, prolonged ischemic time or severe pulmonary hypertension. Myocardium exhibits interstitial hemorrhage and diffuse edema.

Hyperacute rejection, due to improper cross matching or major histocompatibility differences, is rare. Myocardium presents marked diffuse interstitial hemorrhages with neutrophils marginating in vessels and fibrin thrombi in small vessels.

Reperfusion or ischemic injury is seen in the myocardium of any patient up to a week following transplantation and is manifest by focal necrosis, with or without neutrophils.

Acute rejection is unusual within the first 10 days following transplantation. The distinction between acute rejection in the early postoperative period and surgery related ischemia can be made by the observation that, in ischemia, myocyte necrosis precede an acute inflammatory response, whereas a mononuclear infiltrate is seen first in acute rejection, followed by necrosis.

PATHOLOGY OF ACUTE CARDIAC REJECTION

Because of a poor correlation between clinical symptoms and the presence or severity of cardiac rejection especially in cyclosporine treated patients, endomyocardial biopsy is the gold standard for the diagnosis of cardiac rejection.

The sequence of histologic changes in unmodified classic cell-mediated acute cardiac rejection has been described from animal models¹³ and consist of infiltration of the graft by mononuclear cells initially in a perivascular location.

Gradually the mononuclear cells, predominantly lymphocytes and immunoblasts, make their way into the interstitium, eventually causing the destruction of myocytes. In the late phases of rejection, neutrophils, interstitial hemorrhage, and vasculitis complete the histologic picture.

The main diagnostic categories for transplant endomyocardial biopsies together with the three grades of acute rejection include a series of diagnoses resulted from subsequent biopsies, enabled us to observe how the myocardium responds to treatment (Table II).

Table II.

No evidence of acute rejection
Mild acute rejection
Moderate acute rejection
Severe acute rejection
Ongoing acute rejection (mild, moderate, severe)
Resolving acute rejection
Vascular/Humoral rejection

MILD ACUTE REJECTION

Mild acute rejection is characterized by the presence of a scant perivascular or interstitial infiltrate of lymphocytes and immunoblasts, which if stained with methyl-green pyronine, will be pyroninophilic. Myocyte necrosis is absent. Usually the changes of mild acute rejection will not exist in more than one or at most two fragments of myocardium. It appears as though the interstitial pattern of mild acute rejection may be harbinger of a more severe¹⁴ rejection episode. In most instances, a heart show to have mild acute rejection will have a subsequent biopsy in 1 week, at which time 20-40% will have progressed to a least a moderate acute rejection.¹⁵ Owing to the fact that many do not progress, however, specific antirejection treatment is usually not administered for the diagnosis.

MODERATE ACUTE REJECTION

Moderate acute rejection is characterized by the presence of perivascular endocardial and interstitial lymphocytes and immunoblasts in association with damage to adjacent myocytes. The changes can affect one to all pieces in the biopsy, a fact that is taken into account in some grading schemes but not in others. The interstitial infiltrate tend to be "space occupying" in part due to the loss of myocytes, but probably also due to the sheer number of lymphocytes that may separate the myocardial interstitium. Eosinophils may accompany the predominantly lymphocytic infiltrate. A large number of eosinophils should prompt one to search for infections with CMV or Toxoplasma. A predominantly eosinophilic infiltrate should suggest the possibility of a drug-induced hypersensitivity reaction. Ultrastructural evidence of myocyte necrosis is observed less frequently in moderate rejection that might be indicated by light microscope indicating that much of the cell injury in acute rejection is potentially reversible.¹⁶ It has been shown that, in biopsies with no evidence of myocyte necrosis but in which a mild mononuclear inflammatory infiltrate is present in all pieces, there is a likelihood of concomitant myocyte necrosis that was missed by the biopsy.¹⁷ There is a spectrum of moderate rejection, from involvement of just one fragment of myocardium to cases that are just short of severe acute rejection in which all pieces of myocardium are involved but neutrophils or hemorrhages is absent. Occasionally, these borderline severe cases will be treated more aggressively than the typical moderate acute rejection.

SEVERE ACUTE REJECTION

Severe acute rejection is characterized by the presence of a marked interstitial lymphocytic infiltrate, usually associated with myocyte necrosis, hemorrhages and a neutrophilic infiltrate. If arterioles are present on the biopsy, they will be often show evidence of vasculitis. A vasculitis in the absence of other features of severe acute rejection has been reported by the Herskkowitz et al¹⁸ and others¹⁹ to be associated with the development of lethal cardiac rejection or severe left ventricular dysfunction. As indicated by Herskowitz et al in cyclosporine-treated patients, occasionally the degree of lymphocyte infiltration in severe acute rejection is less than might be expected. A large-vessel vasculitis may also be seen as part of moderate to severe rejection.²⁰

The features of hyperacute rejection include severe interstitial hemorrhage and edema. The small vessels may be plugged by platelet aggregates, sludged red cells, and marginating neutrophils. Depending on the longest time between transplantation and histologic examination, the myocardium may also show evidence of ischemia. The changes described, as most patients with hyperacute rejection will require retransplantation.

ONGOING ACUTE REJECTION (MILD, MODERATE, SEVERE)

Ongoing acute rejection implies that the degree of cellular infiltration and/or myocyte damage are the same or worse than the most recent biopsy.

RESOLVING ACUTE REJECTION

Resolving acute rejection implies that the degree of cellular infiltration and/or myocyte damage is less than the most recent previous biopsy and is characterized by the presence of active fibrosis, often highlighted by the van Gieson stain. There may also be small number of residual lymphocytes and plasma cell in the interstitium without evidence of myocyte damage, although occasionally necrotic myocytes may be seen up for 2 weeks after a rejection episode.

RESOLVED ACUTE REJECTION

Resolved acute rejection may have the appearance of an entirely normal biopsy or have areas of interstitial fibrosis, but with minimal to no cellular infiltrate remaining. Under cyclosporine treatment, 60 to 70% of follow-up biopsies will show the complete resolution of a rejection episode by 2 weeks⁷.

VASCULAR/HUMORAL REJECTION

Is mediated primarily via the humoral arm of the immune system.²⁴ Rare cases of rejection through to be mediated partially. The main histologic features are marked interstitial edema, prominent endothelial cell swelling with or without an inflammatory infiltrate of mononuclear cells (including plasma cells or plasmacytoid cells), and possibly neutrophils. The larger vessels may show an arteritis with vascular deposition of IgG or IgM, complement and fibrinogen which is extremely helpful arriving at the diagnosis.²³

On basis of these sequential changes, different classifications schemes has been developed, from simple to complex, to correlate the degree of rejection with the beginning moment of immunosuppressive therapy.

The first and most widespread used classifications is Stanford Classification (Table III).

Table IV Morphologic grading of cardiac allograft rejection, Texas Institute Classification

Grade	Morphology
0	No evidence of rejection
1-2	Perivascular aggregates of mononuclear cells
3	Perivascular aggregates of mononuclear cells, with extension into the interstitium
4-8	Interstitial mononuclear cells with cardiac myocyte degeneration of increasing severity
9-10	Extensive cardiac myocyte degeneration, interstitial mononuclear cells and polymorphonuclear cells

In the Texas Classification, grade 4 to 8 (representing moderate rejection) are differentiated by the severity of myocyte damage, ranging from occasional myocyte degeneration (grade 4) to frequent, multifocal myocyte degeneration (grade 8). The authors believe this allows a greater ability to tailor treatment to the needs of patient (i.e. grade 8 would be approached more aggressively than grade 4). The ability to designate various grades of rejection numerically may facilitate communication and allow better comparisons among sequential biopsies.²⁴

The "Hanover Classification" for cardiac allograft differentiates the lower grades, similar to the "Texas Classification". It also take into account additional changes that may be observed, such as early and late resolving rejection, chronic rejection, vasculopathy, fibrosis and non-rejection-related changes (infectious lesions, ischemia, previous biopsy sites) (Table V).

Table III. Stanford Classification.

Grade	Morphology	Treatment	
		Azathioprin	Cyclosporne
Mild	Perivascular and/or sparse interstitial infiltrate of mononuclear cells	Increase therapy	Rebiopsy
Moderate	Perivascular and interstitial infiltrate of mononuclear cells and myocytes necrosis	Increase therapy	
Severe	Diffuse mixed infiltrate (polymorphonucleares, eosinophils, lymphocytes) myocyte necrosis, hemorrhage, vasculitis	Increase therapy	
Resolving	Diminished Infiltrate of small lymphocytes, hemosiderin laden macrophages, fibroblasts, new collagen	Taper therapy	
Resolved	Mature focal scars	Withdraw augmented therapy	

Refinements have been made in the Stanford Classification in attempt to optimize precision of diagnosis, resulting Texas Classification. The "Texas Classification" proposed by McAllister and colleagues,²⁴ categorizes rejection into ten grades (Table IV).

Vasculopathy is considered as a component of acute as well as chronic rejection. Attempts are made to document the localization quality and quantity of fibrosis.

The authors believe that subdivision of mild rejection allows consistent judgments to be made in

terms of immunosuppression and the interval for a subsequent biopsy(e.g., grade A-2 in a biopsy after the first 2 postoperative months would require a follow-up biopsy within 7 days, whereas grade A-1 would require rebiopsy within 14 days.

The authors acknowledge, however, that the Hannover Classification still require further validation, unlike the Stanford Classification which still serves as the cornerstone for grading cardiac allograft rejection.

Table V. Morphologic grading of cardiac allograft rejection, Hannover Classification

Grade	Morphology
Acute rejection	
A-0	No evidence of rejection
A-1	Interstitial or endocardial edema, slight perivascular, less endocardial infiltrates of mononuclear cells
A-2	Interstitial edema, slight perivascular and endocardial infiltrates of mononuclear cells; beginning infiltration in interstitium; retrogressive changes in myocytes with perinuclear halo(premyocytolysis), splitting or branching of myocytes, and increased number of so-called contraction bands in comparison to A-1
	Increasing perivascular, interstitial and endocardial infiltrates, predominantly consisting of mononuclear cells, with focal necrosis of myocytes
A-3	Marked infiltrates, predominantly interstitial and perivascular, of mononuclear , partly mixed cellularity, with vasculopathy and an increase of degenerative changes or necrosis of myocytes.
A-4	
Resolving	
A-5a	Early resolving phase with decreasing infiltrates, proliferation of fibroblasts and of abundantly capilarized granulation tissue, as well as reticulin fibers
	Late resolving phase with granulation tissue with fibrocytes, fibrosis with collagen fibers and hemosiderin deposits; or advanced organization
A-5b	
Chronic Rejection	
C-0	No evidence of rejection
C-1	Chronic rejection with interstitial, partly endocardial, aggressive fibrosis; persisting vasculopathy of various grades of intensity
Vasculopathy	
B-0	No evidence of vasculopathy
B-1	Slight vasculopathy; endothelial swelling with degenerative changes; slight perivascular mantle infiltrates
B-2	Severe vasculopathy; vascular necrosis; massive intramural infiltrates; so called endovasculopathy or thrombotic vasculopathy
Fibrosis	
F-0	No evidence of fibrosis
F-1	Presence of fibrosis which is : 1.Specified with respect to the localization(e = endocardial, I =interstitial) and with respect to the character (a = aggressive fibrosis. I.e. ea. or ia, according to the localization) 2.Quantified-with reference to the two possible localization- in semiquantitative terms (e or ea (%), I or ia(%))
Non rejection-related changes	
E-0	No evidence of non-related changes
E-1	Presence of non-rejection-related changes

Table VI. Cyclosporine versus Azathioprine immunossuppression

Cyclosporine	Azathioprine
Rejection develops slowly (4-5 days)	Rejection develops rapidly (24-36 hours)
Clinical signs often absent	Clinical signs: fever, gallop rhythm, electrocardiographic changes
Slow reversal of rejection (2 weeks)	Rapid rejection often not reversible
Eosinphils common in rejection	Eosinophils rare in rejection
Quilty effect in 5% to 10% of biopsies	Quilty effect very rare
Severe rejection often reversible	Severe rejection often not reversible

The monitoring of the results of immunosuppressive treatment of sequential biopsies makes necessary that the pathologist have some knowledge of the morphologic differences between conventional (azathioprine) and cyclosporine immunosuppressive therapy (Table VI).

In present it seems to be a more extensive use of azathioprine especially in poor-controlled renal function and hypertensive patients.

The clinical signs for predicting acute rejection in cyclosporine-treated patients are not as reliable as in those receiving azathioprine since the only sign in cyclosporine-treated patients may be fever. Rejection develops much faster in azathioprine-treated patients. Although myocardial fibrosis occurs in all transplant hearts, a fine perimyocytic fibrosis can be observed in cyclosporine treated patients.

The combined treatment with OKT3 monoclonal antibody (immune antihuman T cell antibody) as an immunosuppressive agent may also allow lower doses of cyclosporine.

The new or nonconventional immunotherapies (e.g. cyclophosphamid, radiation therapy), we have not noted striking differences in the biopsy compared with those receiving cyclosporine or conventional immunosuppression, although carefully controlled comparisons still need to be made.

NONREJECTION PATHOLOGY

A number of histologic nonrejection changes are frequently seen in endomyocardial specimens from transplant recipients.

Ischemia

In the first 1 to 2 weeks following transplantation, changes of ischemia, reperfusion, and/or catecholamine effect may be observed. Such changes were identified in 24% of biopsies (Tazelaar and Billingham, unpublished data, 1986). Their importance lies in not overdiagnosing them as acute rejection. There will usually be some myocyte necrosis, often coagulative in nature with myocytes appearing with myocytes appearing hypereosinophilic. This may be accompanied by variable numbers of neutrophils and lymphocytes. Usually, the degree of myocyte necrosis will be out of proportion to the accompanying inflammatory cell infiltrate, unlike acute rejection. The areas of ischemia may often be very small, subendocardial in location, and highlighted by van Gieson stain, where the degenerative myofibrils will appear pale.

Changes of myocardial ischemia may also rarely be seen in endomyocardial biopsies taken from long-term survivors who have developed severe coronary graft arteriosclerosis, and who do not usually develop symptoms of angina but may have concurrent features of congestive heart failure, a left ventricular dysfunction, that could potentially be confused with features of acute rejection

Interstitial fibrosis

Billingham²⁸ described a fine perimyocytic pattern of interstitial fibrosis, shortly after cyclosporine utilization and it appears as though cyclosporine dose,^{29,30} the ischemic time of the donor heart, and recipient age.³¹ The frequency with fine interstitial fibrosis has decreased as the dose of cyclosporine were lowered.

Calcification

Calcification of the myocardium post cardiac transplantation was originally described by Pardo-Mindan et al³² in biopsy specimens and at autopsy. Subsequently, Cohnert et al³³ described its occurrence in endomyocardial biopsies.

Pathologically, two patterns of calcification have been recognizable.

Extensive dystrophic calcification has been observed in prior biopsy sites where large masses of calcium are located in the subendocardial zone. More delicate calcification of individual myocytes has also been identified where the encrustation of mitochondria appears to be occurring. This type of calcification in tissue sections, can be confirmed by Von Kossa stain.

Cyclosporine-associated endocardial infiltrates (Quilty effect)

Quilty effect represents a dense lymphocytic infiltrate, in no relation with rejection process which can be observed in 5 to 10% of patients treated with cyclosporine.³⁴ This effect was named after the surname of the first patient in whom it was observed, at Stanford University. It may or may not be seen in association with acute rejection, and usually resolves within 2 to 3 weeks regardless of whether there has been augmented immunosuppression or not.

Microscopically the involvement of the endocardium may range from small nodular aggregates to sheet-like areas of involvement. The adjacent subendocardial myocardium³⁵ is occasionally involved and damage to adjacent myocytes may be observed, although this change should not be interpreted as acute rejection. Inflammatory infiltrate shows predominantly T cells with a significant component of B cells with nest disposal and also plasm cells.³⁶

Development of the Quilty effect appears related to cyclosporine use, but the mechanism by which it develops is unknown.

It does not portend the development of serious lymphoproliferative process.

*Myocyte hypertrophy*³⁷

Regardless of whether the myocardium is examined by endomyocardial biopsy or at autopsy, there is evidence of myocyte hypertrophy within 1 to 2 months, becoming evident at 3 years after transplant. The etiology of this hypertrophy in part appears to be related to the ischemic time of the donor heart.

INFECTIONS

The infections must always be considered in transplant recipients who are under intensive immunosuppression, comprising the major cause of death in cardiac transplanted patients.^{26,28} The two most common infections identified by endomyocardial biopsy in cardiac transplant recipients are Cytomegalvirus and Toxoplasmosis.²⁷ Both of these can be very focal, present without an associated inflammatory cell infiltrate, and therefore, easily overlooked. CMV infection may occur by transmission from CMV seropositive donors to seronegative recipients.³⁸

The diagnosis of CMV infection is made by finding the characteristic Coudry type inclusions in myocyte, fibroblasts, or endothelial cells. The inclusions may be seen in myocytes without a significant associated inflammatory cell infiltrate or may also be associated with areas of myocyte necrosis and an inflammatory cell infiltrate, usually of a mixed nature including eosinophils. The presence of large number of eosinophiles in an endomyocardial biopsy specimen should prompt a diligent search for the possibility of concurrent infection. Degenerating or activated myocytes at the edge of a prior biopsy site will contain smudged chromatin or prominent nucleoli mimicking CMV infection. Utilization of in situ hybridization techniques or of monoclonal antibodies directed against CMV antigens may be helpful. It is important to recognize viral infections, owing to the availability of specific antiviral agents.³⁹

Toxoplasmosis may also be acquired from the donor organ or occur as reactivation of latent infection. *Toxoplasma Gondii* is ubiquitous and as many as 30% of adults may have serologic evidence of a previous infection.⁴⁰ Although these persons are usually asymptomatic *Toxoplasma Gondii* infection in immunocompromised patients can result in necrotizing encephalitis myocarditis or pneumonia.

The cysts of *Toxoplasma Gondii* may also be present in myocardial cells without a significant inflammatory reaction. Once ruptured, however, they may incite an inflammatory reaction not unlike that seen in acute rejection, although again there may be a mixed inflammatory cell infiltrate with neutrophils and eosinophils present as well as mononuclear infiltrate. Occasionally, the cysts of *Toxoplasma Gondii* may be difficult to differentiate from microcalcifications which may occur post-transplantation. Toxoplasmosis may be life threatening only when acquired from the donor organ, however, and prophylaxis may have a role in mitigating the effects of *Toxoplasma Gondii* infections in this patient population.

Other organisms that have been described in the setting of cardiac transplantation include herpesvirus, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis Carinii* and *Mycobacteria*.¹² *Staphylococcus Aureus* is also beginning to become a problem in some hospitals and may emerge as a significant pathogen in transplant patients in the next five years. It may be difficult to distinguish acute rejection from the necrosis and inflammation associated with viral or parasitic infections.

While the finding of a CMV infection or an *Toxoplasma* Cyst can be difficult, it is usually taken as clear-out evidence of infection and treated as such. However, it is occasionally difficult to know how to interpret the accompanying inflammatory cell infiltrate, especially if no organisms are seen directly associated with no inflammation. On the initial biopsy, such changes are usually interpreted cautiously and the inflammatory infiltrate is probably best regarded as a component of infection. Once treatment has begun for the infection, however, and the inflammatory infiltrate is identified on subsequent biopsies unassociated with organisms, it is difficult to determine whether the infiltrate should be interpreted as an ongoing infection or a concurrent rejection episode. If an infiltrate persists despite adequate anti-infectious therapy it is probably best regarded as a component of rejection episode.

LONG TERM PATHOLOGY IN THE TRANSPLANTED HEART

Coronary Arteriosclerosis

Coronary arteriosclerosis represent the most significant long-term complication of cardiac transplantation in the development of an intimal proliferation process that can involve the large epicardial coronary arteries and also extends into the smaller intramyocardial coronary

arteries. However, even though intramyocardial coronary arteries are involved, they are rarely of the caliber expected to be seen in an endomyocardial biopsy specimen. Serial coronary arteriography is the only way this diagnosis can be reliably made.

The incidence of coronary artery disease detected by angiography in cardiac transplant recipients is approximately 40% at 5 years. Angiographic patterns of disease are characterized by diffuse concentric narrowing, most prominent in the middle to distal segments of arteries, with obliteration of distal vessels; these may be either discrete or tubular narrowing with occluded branches, and collateral vessels are poorly developed.⁴¹

The pathogenesis of accelerated coronary artery diseases in transplanted hearts is unknown. Immunologic-mediated endothelial injury is the presumed mechanism, but a correlation has not been observed with the number of acute rejection episodes or with age of the donor heart or a prior history of coronary artery disease.⁴³ Corticosteroid use and the hyperlipidemia that occurs in transplanted recipients have been implicated, too.⁴³

The immune hypothesis is supported by the histopathology of the vessels at autopsy or retransplantation. Johnson et al.²⁰ have examined the coronary arteries from 61 of the Stanford cohort of cardiac allografts and found that their histopathology varies in a time-dependent fashion. This may help to explain the variation in pathology reported previously.^{7,44}

In its earliest form, mild to moderate concentric fibrous intimal thickening of the large to medium-sized coronary arteries was observed. This was occasionally associated with a mononuclear endovasculitis, and is usually seen during the first year post-transplantation and it was usually little or no lipid deposition.

A second group have fibrofatty atheromatous plaques involving the large- and medium-sized coronary arteries that varied somewhat with increasing graft survival. The larger the graft survival, the more eccentric the lesions, the more likely they were to have extracellular rather than intracellular lipid (foamy lipid-laden macrophages) and the more the lesions resemble those of native atherosclerosis.

In the third form, there was diffuse intimal thickening involve large and small extramural and some intramyocardial coronary arteries. The larger vessels tended to have more typically atherosclerotic lesions, and the smaller vessels had more fibrous intimal lesions.

The histopathologic spectrum of the coronary artery disease correlates with the clinical outcome, patients with diffuse narrowing involving both large and small intramyocardial vessels were at greater risk for myocardial infarction, death, or retransplantation due to coronary disease those patients with either of the two lesions.²⁰

Neoplasm in heart transplanted recipients

Due to immunosuppressive treatment, even aggressive one, supported by cardiac transplant recipients, these patients carry an increased risk for malignancies,⁴⁵ especially hematopoietic-lymphoid malignancies.⁴⁶

The etiology and nature of lymphoproliferative lesions in transplant recipients has been controversial. The pathogenic mechanism could be the decreased immune surveillance of neoplastic clones, viral oncogenesis due to immunosuppression, or chronic antigenic stimulation of the heart.⁴⁶ The most likely mechanism for pathogenesis begins with a resting population of B cells that, following Epstein-Barr virus infection, undergoes some type of genetic alteration (translocation). Due to the normal function of T cells, this population remains latent until immune surveillance is lost by immunosuppressive therapy, resulting in a neoplastic clonal proliferation.⁴⁷

The incidence of malignant lymphoma may vary with the type of allograft and immunosuppressive regimen. The development of lymphoma correlates with the degree of immunosuppression, and clinical recovery has been associated with reduction of immunosuppressive therapy.⁴⁶ As many as 13% of cardiac transplants recipient who have received cyclosporine have developed malignant lymphomas.⁴⁶ Malignant lymphoma in cardiac transplant patients are usually B cell in origin and often associated with EBV; they tend to be high-grade, large cell lymphomas and show an increased incidence at extranodal sites, such as brain and soft tissue. In brain they appear as solitary nodular involvement and may respond to radiation therapy. The most common malignancies which appears after immunosuppressive treatment are squamous cell and basal cell carcinomas.

An interesting report was about the largest survivor following cardiac transplantation (18.5 years) who received long-term azathioprine and corticosteroid therapy and who developed squamous cell and basal cell carcinomas of the skin and a squamous cell carcinoma of the lung.⁵ This patient also had regenerative nodular hyperplasia of the liver, renal adenomas, and a renal adenocarcinoma that were found at autopsy.

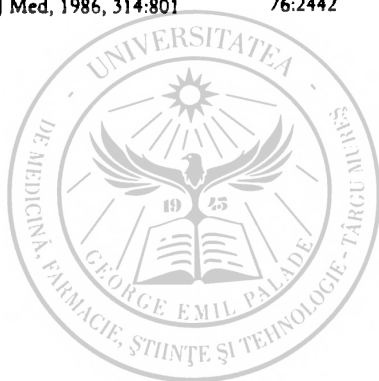
MYOCARDIAL INNERVATION

The resting heart rate of the transplanted heart, show to be 110 ± 10 beats per minute, most likely reflects the absence of normal vagal tone and a lack of significant reinnervation.⁴⁶ Both pathologic and physiologic study of the transplanted heart indicate that myocardial reinnervation does not appear to take place, although there have been reports of patients experiencing angina-like post-transplantation.

REFERENCES

1. DOWNIE HG - *Homotransplantation of the dog heart*, Arch Surg, 1953, 66:624
2. HARDY JD, CHAVEZ CM, KURRUS FD ET AL - *Heart transplantation in man; Development studies and a report of a case*, JAMA, 1964, 188:1132
3. BARNARD CN - *A human cardiac transplant*, S Afr Med J, 1967, 49:213
4. HECK CF, SHUMWAY SJ, KAYE MP - *The Registry of the International Society for Heart Transplantation: Sixth Official Report - 1989*, J Heart Transplant, 1989, 8:271
5. NERRIL, PAYAN MJ, CHOUX R ET AL - *An exceptional 18-year follow-up after cardiac transplantation*, Cancer, 1989, 63:1697
6. BILLINGHAM ME - *Some recent advances in cardiac pathology*, Hum Pathol, 1979, 10:367
7. CHOMETTE G, AURIOLM, DELCOURT A, ET AL - *Human cardiac transplants; Diagnosis of rejection by endomyocardial biopsy and causes of death (about 30 autopsies)*, Virchows Arch, 1985, 407:295
8. GOKEL JM, REICHAUT B, STRUCK E - *Human cardiac transplantation-evaluation of morphological changes in serial endomyocardial biopsies*, Pathol Res Pract, 1985, 178:345
9. KEMNITZ J, SCHAFERS HJ, HAVERICH A - *Myocardial contraction bands in transplant biopsies (letter)*, Hum Pathol, 1986, 17:1080
10. SIBLEY RK, OLIVARY MT, BOLMAN RM ET AL - *Endomyocardial biopsy in the cardiac allograft recipient: A review of 570 biopsies*, Ann Surg, 1986, 203:177
11. ROSE AG, NOVITZKY D, COOPER DKC, ET AL - *Endomyocardial biopsy site morphology*, Arch Pathol Lab Med, 1986, 110:622
12. BILLINGHAM ME - *The postsurgical heart; The pathology of cardiac transplantation*, Am J Cardiovasc Pathol, 1988, 1:319
13. BILLINGHAM ME - *Some recent advances in cardiac pathology*, Hum Pathol, 1979, 10:367
14. EDWARDS WD - *Pathology of endomyocardial biopsy*, In Waller BF (ed): *Pathology of the heart and great vessels*, New York, Churchill Livingstone, 1988:191
15. IMAKITA M, TAZELAR HD, BILLINGHAM ME - *Heart allograft rejection under varying immunosuppressive protocols as evaluated by endomyocardial biopsy*, J Heart Transplant, 1986, 5:279
16. MYLES JL, RATLIFF NB, MCMAHON JT, ET AL - *Reversibility of myocyte injury in moderate and severe acute rejection in cyclosporine - treated patients*, Arch Pathol Lab Med, 1987, 111:947
17. ZERBE TR, ARENA V - *Diagnostic reliability of endomyocardial biopsy for assessment of cardiac allograft rejection*, Human Pathol, 1988, 19:1307
18. HERSKOWITZ A, SOULE LM, UEDA K ET AL - *Arteriolar vasculitis on endomyocardial biopsy; A histologic predictor of poor outcome in cyclosporine- treated heart transplant recipients*, J Heart Transplant, 1987, 6:127
19. SMITH SH, KIRLIN JK, GEER JC, ET AL - *Arteritis in cardiac rejection after transplantation*, Am J Cardiol, 1987, 59:1171
20. JOHNSON DE, GAO SZ, SCHROEDER JS, ET AL - *The spectrum of coronary artery pathology in human cardiac allograft*, J Heart Transplant, 1989, 8:349
21. WEIL R, CLARKE DR, IWAKI Y, ET AL - *Hypereacute rejection of a transplanted human heart*, Transplantation, 1981, 32:71
22. CARRIER M, PALANUA SH, GRAHA AR, ET AL - *Histopathology of acute myocardial necrosis: Effects of immunosuppression therapy*, J Heart Transplant, 1987, 6:218
23. HAMMOND EH, YOWELL RL, NUNONDA S, ET AL - *Pathologic observations and clinical implications*, J Heart Transplant
24. McALLISTER HA, SCHNEE MJM, RADOVANCEVIC B, FRASIER OH: *A system for grading allograft rejection: Texas Heart, Inst J*, 1986, 13:1
25. KEMNITZ J, COHNERT T, SCHAFERS HJ, ET AL - *A classification of cardiac allograft rejection: A modification of the classification by Billingham*, Am J Surg Pathol, 1987, 11:503
26. BILLINGHAM ME - *Cardiac Transplantation*, In Waller BF (ed): *Contemporary Issues in Cardiovascular Pathology*, Philadelphia, FA Davis, 1988:185
27. HUNT SA - *Complications of heart transplantation*, J Heart Transplant, 1983, 3:70
28. BILLINGHAM ME - *Diagnostic of cardiac rejection by endomyocardial biopsy*, Heart transplant, 1982, 1:25
29. GRIFFITH BP, HARDESTY RL, DEEB GM, ET AL - *Cardiac transplantation with cyclosporin A and Prednisone*, Ann Surg, 1982, 196:324
30. STOVIN PGI, ENGLISH TAH - *Effects of cyclosporine on the transplanted human heart*, J Heart Transplant, 1987, 6:180
31. KENDALLM TJ, WINTERS GL, RADIO SJ, ET AL - *Endomyocardial fibrosis in human heart allograft: Major factors in development and issues in assesment*, Modern Pathology, 1989, 2:47A
32. PARDO-MINDAN FJ, HERREROS J, MAGIRIL MA, ET AL - *Myocardial calcification following heart transplantation*, J Heart Transplant, 1986, 5: 332
33. COHNERT TR, KEMNITZ J HAVERICH A, ET AL - *Myocardial calcification after orthotopic heart transplantation*, J Heart Transplant, 1988, 7:304

34. IMAKITA M, COHNERT TR BILLINGHAM ME - *Endocardial infiltrates: The "Guilty" effect (abstract)*, Heart Transpl, 1988, 7:57
35. KOTTKE-MARCHANT K, RATLIFF NB - *Endomyocardial lymphocytic infiltrates in cardiac transplant recipients*, Arch Pathol Lab Med, 1989, 113:690
36. KOTTKE-MARVHANT K, RATLIFF NB - *An ultrastructural analysis of the endomyocardial infiltrate associated with cyclosporine in cardiac transplant patients(abstract)*, Lab Invest, 1988, 58:50
37. IMAKITA M, TAZELAAR HD, ROWAN RA, ET AL - *Myocytes hypertrophy in the transplanted heart: A morfometric analysis*, Transplantation, 1987, 43:839
38. SILVER MA, WINTERS GL - *Pathology of cardiac transplantation*, In Waller BF(ed): Pathology of the Heart and Great Vessels, New York, Churchill Livingstone, 1988:293
39. COLLABORATIVE DHPG TREATMENT STUDY GROUP - *Treatment of serious infections with 9-(1,3-Dihydroxy-2-Propoxymethyl) guanine in patients with AIDS and other immunodeficiencies*, N Engl J Med, 1986, 314:801
40. FLECK DJ - *Toxoplasmosis*, Public Health, 1969, 83:131
41. GAO SZ, ALDERMAN EL, SCHROEDER JS, ET AL - *Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patients: coronary arteriographic findings*, J Am Coll Cardiol, 1988, 12:334
42. BILLINGHAM ME, MASEKMA, KHANA K, ET AL - *Long-term cardiac allograft pathology in humans*, Lab Invest, 1979, 42:103
43. TAYLOR DO, THOMPSON JA, HASTILLO A, ET AL - *Hyperlipidemia after clinical heart transplantation*, J Heart Transplant, 1989, 8:209
44. UYS CJ, ROSE AG - *Pathologic findings in long-term cardiac transplants*, Arch Pathol Lab Med, 1984, 108:112
45. PENN I - *Malignant lymphomas in organ transplant recipients*, Transplant Proc, 1981, 13:736
46. WEINTRAUB J, WARNKE RA - *Lymphoma in cardiac allograft recipients*, Transplantation, 1982, 33:347
47. KLEIN G - *Lymphoma development in mice and humans: Diversity of initiation is followed by convergent cytogenic evolution*, Proc Natl Acad Sci USA, 1979, 76:2442



Atelectazia pulmonară - un punct de vedere chirurgical

Alexandru Boțianu¹, Petre Boțianu¹, Anca Sin², Alexandrina Ioniță³, Corina Golovei³,
Valentin Căreianu⁴, Eda Gliga Baubec⁴, Ioan Pribac⁵, Gabriela Jimboreanu⁵,
Vasile Damian¹, Dan Rediș¹

Autorii prezintă principalele mecanisme de apariție a atelectaziei și principalele semne radiologice. Este de asemenea prezentat și rolul metodelor moderne de diagnostic, cum ar fi tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară. Se subliniază importanța unor forme particulare de atelectazie cum ar fi atelectazia rotundă, atelectazia plată și atelectazia ce apare ca o complicație a operațiilor pe torace.

Cuvinte cheie: atelectazie pulmonară, semne radiologice, CT, RMN, forme particulare

The authors present the main mechanisms and the radiographic signs of atelectasis, as well as the role of the modern methods of diagnostic such as computed tomography and magnetic resonance imaging. It is emphasized the importance of some particular forms such as rounded and plate atelectasis and the postoperative atelectasis, after thoracic surgery.

Key words: atelectasis, radiographic findings, CT, MRI, particular forms

Atelectazia pulmonară este una dintre cele mai frecvent întâlnite entități în patologia pulmonară, ce se caracterizează prin expansiunea incompletă a parenchimului pulmonar sau prin colabarea unui parenchim pulmonar anterior bine ventilat. Această afecțiune poate să apară încă de la naștere sau în oricare moment al vieții și se caracterizează în esență prin apariția unor zone de parenchim pulmonar a căror aerare este incompletă sau nulă. Atelectazia unei porțiuni semnificative de parenchim pulmonar duce la tulburări ale oxigenării; în plus, orice zonă atelectaziată prezintă un mare risc de suprainfecție. Deoarece parenchimul pulmonar colabat poate fi reexpansionat în marea majoritate a cazurilor, se consideră că atelectazia este o stare reversibilă, care nu ar trebui să contribuie semnificativ la un sfârșit fatal.^{1,2}

În concepția Școlii Românești de Chirurgie Toracică atelectazia pulmonară este un proces de *apneumatoză* într-un teritoriu pulmonar ventilat de o *bronhie* care este *total obstruată*. Indiferent de mecanismul obstrucției (corp străin aspirat, proces granulomatos intrabronșic, proces tumoral sau fibros extrabronșic), condiția necesară instalării atelectaziei este ca în

teritoriul pulmonar corespunzător să nu mai ajungă nici cea mai mică cantitate de aer, iar aerul din acest teritoriu să fie resorbit. În locul lui, printr-un efect de surfactant, pătrunde în alveole o cantitate mică de ser.

Consecința morfologică macroscopică este privarea de aer a unității morfofuncționale afectate (plămân, lob, segment, etc.), reducerea volumului acestuia, *întregul proces fiind situat în limitele unității*.

Consecința radiologică este existența triadei de *simptome* obligatorii: opacitate sistematizată, omogenă și retractilă; lipsa unuia dintre aceste *simptome* infirmă diagnosticul. Spre deosebire de pneumonia francă lobară, imaginea atelectaziei este retractată.^{3,4}

Fraser și Paré⁵ au prezentat 5 mecanisme de apariție a atelectaziei:

1. Atelectazia prin obstrucție sau resorbție apare ca și consecință a ocluziei complete a arborelui bronșic, ceea ce duce în timp la resorbția aerului situat în alveolele aferente, cu colabarea acestora; în pereții alveolelor colabate persistă totuși un flux sanguin. Cauza cea mai frecventă este reprezentată de secrețiile excesive de la nivelul bronșiilor de ordinul 2 sau mai mici, fiind frecvent întâlnită în astmul bronșic, bronșita cronică, bronșiectazii, stări postoperatorii. O altă cauză importantă este obstrucția unei bronșii mari prin tumori, corpi străini, etc.

2. Atelectazia pasivă apare secundar prezenței unui proces înlocuitor de spațiu la nivelul cavității toracice; de obicei este vorba despre hidro- sau pneumotorace.

¹Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș

²Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

³Clinica ATI II, Spitalul Municipal Târgu-Mureș

⁴Clinica Radiologie II, Spitalul Municipal Târgu-Mureș

⁵Clinica de Pneumoftiziologie, Spitalul Municipal Târgu Mureș

Adresă pentru corespondență: Boțianu Alexandru, Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș.

3. Atelectazia prin compresie este un colaps pulmonar localizat la nivelul unei zone aflate în contiguitate cu o masă pulmonară expansivă sau cu o bulă. Unii autori consideră ultimele două tipuri de atelectazii ca fiind o singură entitate.

4. Atelectazia adezivă definește colapsul ce apare în prezența unor bronșii permeabile; cel mai probabil mecanism este reprezentat de existența unor anomalii la nivelul surfactantului. Această formă de atelectazie apare frecvent în asociere cu pneumonia. Tot o formă de atelectazie adezivă este și cea care apare ca un efect advers al folosirii oxigenului în concentrații mari.

5. Atelectazia cicatricială sau retractilă apare printr-un proces de fibrozare, fie localizat, fie general.

Cauzele acestei stări patologice sunt multiple, putând fi determinată de procese patologice situate atât la nivelul plămânului cât și în afara lui.

Cauze comune de atelectazie:^{1,2}

1. Obstrucție centrală prin:

a. leziuni bronșice intrinseci prin tumori primare sau secundare, ganglioni limfatici erozivi cu fistulă ganglio-bronșică;

b. obstrucții bronșice prin mucus sau corpi străini;

c. compresie bronșică extrinsecă dată de ganglioni limfatici măriți (cu sau fără calcificare), mase mediastinale, anevrisme aortice sau cardiomegalie;

d. leziuni traumatiche ale bronșiilor;

2. Cicatrizare defectuoasă cu apariția de stenoze bronșice:

a. procese inflamatorii acute;

b. infecții cronice (tuberculoză, histoplasmoză);

c. iradiieri;

d. sarcoidoză;

e. pneumoconioză;

f. bronșiectazii;

g. astm bronșic;

h. sechele după rupturi bronșice traumatiche;

3. *Obstrucții ale bronșiilor periferice, în prezența unor bronșii lobare sau segmentare permeabile, cel mai frecvent prin acumularea de sânge, mucus sau secreții, bronșiectazii, pneumonii, traumatisme, fibroză chistică de pancreas sau astm bronșic.*

4. *Înlocuirea parenchimului normal prin tumori cu creștere extensivă sau pneumonii.*

5. *Compresiune secundară a parenchimului pulmonar:*

a. revărsate pleurale;

b. hemotorax;

c. pneumotorax;

6. *Anomalii ale surfactantului (insuficiență sau inactivare), așa cum se întâmplă în:*

a. sindromul de detresă respiratorie a adultului;

b. iradiere;

c. ventilare prelungită cu oxigen în cantități mari;

d. displazia pulmonară.

Factorii predispozanți includ toate stările în care pacientul nu are forța necesară pentru a-și reexpansiona parenchimul pulmonar și/sau a-și curăța căile respiratorii. Cele mai frecvente asemenea stări sunt:

- *starea postoperatorie* (durere, pareze de diafragm și mușchi intercostali, diminuarea reflexului de tuse);

- *deprimarea centrilor respiratori*;

- *boli neurologice* (sindromul Guillain-Barré, distrofia musculară Duchénne, etc).

Clinic poate să apară tuse, cu sau fără expectorație, precum și o serie de alte simptome, determinate de cele mai multe ori de cauza care a produs atelectazia (hemoptizie în neoplasm, febră când procesul se complică cu o infecție, etc).

Aspectul radiologic general al colapsului pulmonar lobar.

În cazul colapsului pulmonar lobar, apare în esență o scădere a volumului lobului respectiv; cele mai importante semne radiologice sunt *arcuirea, deplasarea și apropierea scizurilor și creșterea localizată a densității zonei respective*, la care se adaugă *deplasarea structurilor hilare și mediastinale, ascensionarea diafragmului, aglomerarea structurilor vasculare cu deplasarea și/sau rotarea structurilor bronho-vasculare, apropierea coastelor*. În funcție de conținutul aerian sau lichidian al spațiilor alveolare apare de regulă o creștere a densității parenchimului colabat. Rareori, parenchimul colabat poate avea o densitate normală. Trebuie menționat că, chiar și în cazul unor obstrucții complete ale arborelui bronșic, alveolele periferice pot să conțină aer, ca rezultat al circulației bronșice colaterale. Din acest motiv, bronhograma aeriană este prezentă și în cazul creșterii densității unor lobi colabați.²

Porțiunea proximală a lobului colabat este tracionată spre hilul pulmonar, ceea ce face ca imaginea radiologică a lobului colabat să fie îndreptată spre hil. Din acest motiv, *colapsul lobar va fi îndreptat întotdeauna spre mediastin pe radiografia PA*. Pe radiografia de profil, lobul superior colabează spre anterior, lobul inferior spre posterior, iar cel mediu *descrește simetric în volum*.³

Un semn important ce apare precoce este *semnul siluetei*, descris de Felson.⁴ Acesta pornește de la premisa că, consolidarea unui segment sau lob pulmonar care este în contiguitate cu marginea inimii, aortei, diafragmului sau mediastinului va duce la dispariția porțiunii respective a marginii. De multe ori, obliterarea marginii siluetei cardiace

sau ștergerea umbrei diafragmului este primul semn al atelectaziei.

Un alt semn este *hiperaerarea* și *supradistensia compensatorie a lobilor adiacenți* sau a *plămânului controlateral*, cu distanțarea vaselor pulmonare și o mai bună vizualizare a structurilor vasculare adiacente. Uneori apare chiar o herniere a lobului superior controlateral, care este destins, la nivelul mediastinului superior.

Uneori poate să apară un *pneumotorax* localizat adiacent lobului colabat, atât la copii cât și la adulți; explicația se bazează pe apariția unui fenomen de vacuum, asemănător cu cel descris în radiologia ortopedică. Redistribuiția lichidului pleural, cu deplasarea acestuia în jurul lobului colabat, se explică prin apariția locală a unei presiuni negative dată de distorsiunea parenchimului pulmonar și a peretelui toracic. În cazul tumorilor localizate central s-a descris *semnul literei "S"*, format de concavitatea scizurii pulmonare și convexitatea masei tumorale.

Aceste semne clasice ale atelectaziei vor fi diminuate sau chiar absente în cazul unui parenchim anormal, existenței unei tumori extinse, procese cicatriciale sau aderențe pleurale. În plus, unele din aceste semne pot fi simulate de unele variante anatomice normale. Aspectul radiologic depinde mult și de rapiditatea cu care aceste modificări se instalează. *Deplasarea unei leziuni preexistente* (de obicei un nodul calcificat) este un semn precoce, care poate fi folosit în cazul în care există radiografii efectuate anterior (de exemplu în unitățile de terapie intensivă).¹

Examinarea CT pune în evidență mult mai ușor aceste semne de colaps lobar, având următoarele avantaje:^{7, 8}

- lipsa superpoziției diferitelor structuri pe imaginile CT; fiecare structură este vizualizată separat pe secțiune.

- posibilitatea de a măsura densitatea diferitelor structuri;

- posibilitatea de a evalua simultan structurile mediastinale, pleurale, vasculare, bronșice și parenchimul pulmonar;

- permite o evaluare cu mai multă acuratețe a permeabilității bronșice și a eventualelor deplasări, distorsiuni sau rotații;

- în majoritatea cazurilor permite evidențierea neoplasmelor pulmonare, cu condiția ca examinarea să se facă atent și să se folosească substanță de contrast.

Rezonanța magnetică nucleară pune în evidență zona atelectaziată a parenchimului vascular, evidențiind și structurile bronhovasculare. Ea oferă puține date în plus față de CT în ceea ce privește etiologia, astfel încât nu este folosită pe scară largă pentru diagnosticul atelectaziei. Există

totuși câteva boli care au un aspect RMN caracteristic, cum sunt aspergilomul sau infarctul pulmonar.⁹

ASPECTUL RADIOLOGIC AL ATELECTAZIEI DIFERIȚILOR LOBI

ATELECTAZIA LOBULUI SUPERIOR DREPT

Semne majore:

1. Ascensionarea progresivă și parțială a scizurii mici și ascensionarea progresivă a segmentului superior al marii scizuri.

2. Apariția unei opacități aplatizate situată paramediastinal (pe radiografia PA). În cazul unui colaps complet, pe radiografia de profil apare o opacitate în formă de "ic" - *semnul umbrelei*.

3. Deplasarea spre superior a hilului drept, ascensionarea umbrei arterei pulmonare drepte (pe radiografia de profil) și deplasarea spre lateral și superior a bronșiei primitive drepte și a bronșiei intermediare. Bronșia primitivă și cea a segmentului 6 Fowler devin tangente.

4. Deplasarea laterală a mediastinului superior.

5. Aglomerarea vaselor lobului superior.

6. Dispariția umbrei venei cave superioare și a benzilor paratraheale pe radiografia PA și a porțiunii anterioare a aortei ascendente pe radiografia de profil.

Semne minore:

1. Ascensionarea progresivă a hemidiafragmului drept, cu sau fără apariția unei creste juxtafrenice; această creastă este cauzată de o fisură accesorie inferioară sau de ligamentul pulmonar.

2. Dispariția punctelor vasculare. Punctul vascular superior este format de convergența arterelor segmentelor lobului superior cu artera lobară superioară; punctul vascular inferior este format de convergența arterelor pentru segmentul 6 Fowler și artera intermediară, peste care se suprapune umbra venei pulmonare inferioare.

3. Semne de colaps periferic lateral.

4. Semnul literei "S" în cazul masei tumorale cu localizare centrală.

Examinarea CT:

- deplasarea spre superior și medial a scizurii mici, care devine vizibilă pe CT;

- deplasarea spre anterior a porțiunii superioare a scizurii mari;

- hiperaerarea lobului mediu și a segmentului 6 Fowler, care se insinuează lateral și posterior, de-a lungul lobului superior colabat;

- semnul literei "S" este vizibil și pe CT în cazul tumorilor cu localizare centrală;

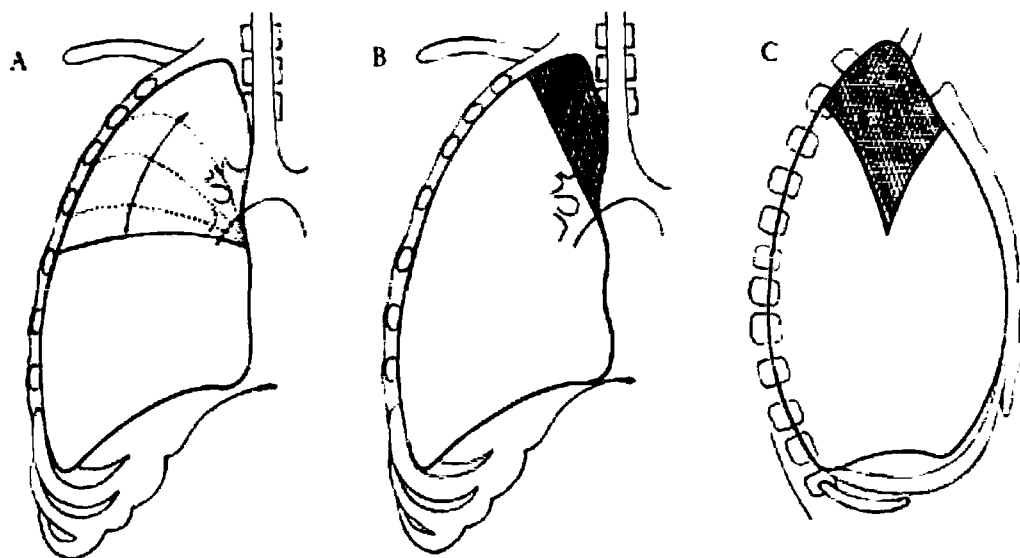


Figura 1. Colapsul lobului superior drept.

A - Elevarea progresivă a scizunii mici. B - Umbră aplatizată paramediastinală. C - "Ic" mediastinal sau semnul umbrelei (după De Schepper și Tobback).

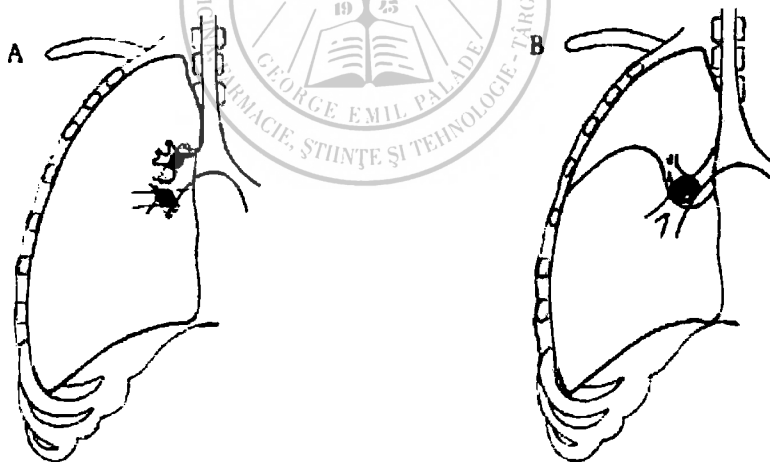


Figura 2. Semne minore de colaps al lobului superior drept. A - Dispariția unuia sau a două puncte vasculare

B - Semnul literei "S" în tumorile cu localizare centrală (după De Schepper și Tobback).

ATELECTAZIA LOBULUI SUPERIOR STÂNG

Semne majore:

1. Ascensionarea progresivă, deplasarea spre anterior și încurbarea scizurii mari paralel cu peretele toracic pe radiografia de profil.

2. Localizarea anterioară a lobului colabat și apariția unei umbre în formă de "ic" la nivelul mediastinului (*semnul umbrelei*) pe radiografia de profil.

3. Deplasarea spre superior a hilului stâng și a arterei pulmonare stângi sunt mult mai puțin exprimate decât pe partea dreaptă datorită situației

anatomice diferite - fixarea arterei pulmonare stângi la nivelul bronșiei primitive stângi.

4. Apariția de parenchim pulmonar la nivelul apexului este rezultatul hernierii superioare a lobului inferior stâng; apare o mai bună delimitare a arterei pulmonare inferioare și o transparență periaortică.

5. Aglomerarea vaselor lobare superioare.

4. Deplasarea hilului, a mediastinului și a diafragmului, precum și hiperaerarea lobilor adiacenți sunt mai puțin exprimate datorită volumului redus al lobului mediu.

5. Dispariția unei porțiuni a umbrei cardiace pe radiografia PA.

6. Semnul literei "S" în cazul tumorilor centrale.

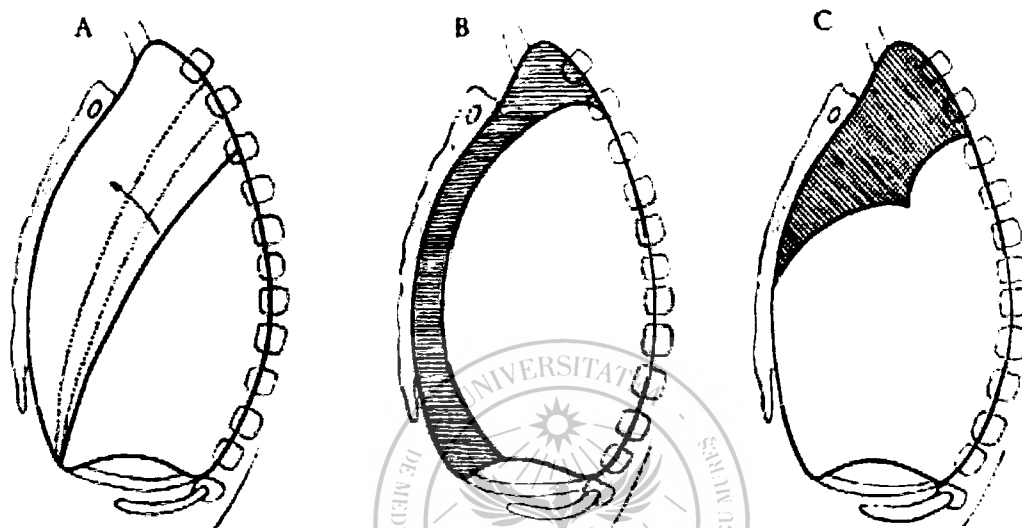


Figura 3. Colapsul lobului superior stâng.

A - Elevarea progresivă, deplasarea spre anterior și încurbarea scizurii. B - Localizarea anterioară a lobului colabiat pe radiografia de profil. C - "lc" mediastinal sau semnul umbrelei, imaginea fiind în oglindă cu cea de partea dreaptă (după De Schepper și Tobback).

6. Obliterarea marginii stângi a siluetei cardiace pe radiografia PA și a arcului aortic pe radiografia de profil.

Semne minore:

1. Deplasarea progresivă spre superior a bronșiei primitive stângi și a bronșiei lobare inferioare; pe radiografia de profil, bronșia primitivă și cea a segmentului 6 Fowler devin tangente.

2. Ascensionarea progresivă a hemidiafragmului stâng, cu sau fără apariția unei creste juxtafronice.

3. Deplasarea progresivă a septului mediastinal anterior pe radiografia PA.

4. Semnul literei "S" în cazul tumorilor centrale.

ATELECTAZIA LOBULUI MEDIU

1. Apropierea scizurii mici și a jumătății inferioare a scizurii mari (pe radiografia de profil).

2. Apariția unei opacități triunghiulare aplatizate orientată cu vârful spre hil (pe radiografia de profil) și situată la periferie (pe radiografia PA).

3. Apariția unei umbre în formă de catarg la nivelul bazei drepte.

Diferențierea dintre colapsul complet al lobului mediu și cel al unuia dintre cele două segmente este uneori dificil de efectuat datorită hiperexpansiunii lobilor adiacenți, care pot deplasa lobul mediu, simulând astfel limitarea atelectaziei la un segment. S-a încercat descrierea câtorva semne pentru a diferenția colapsul întregului lob de cel limitat la un segment. În cazul în care vârful lobului colabiat este situat la nivelul arterei pulmonare drepte, foarte probabil este vorba despre o atelectazie limitată la segmentul medial. Apariția unei disocieri între zona atelectaziată și artera pulmonară sugerează colapsul întregului lob. Atelectazia segmentului lateral are o formă mai triunghiulară și este situată mai spre posterolateral și superior, pe când atelectazia segmentului medial are o formă mai dreptunghiulară și o poziție mai antero-medială și mai inferioară.

Examinarea CT:

-deplasarea anterioară a jumătății inferioare a scizurii mari, care poate fi bine evidențiată, având un traiect perpendicular pe planul secțiunii CT;

-prezența unei umbre de formă triunghiulară situată paramediastinal;
 -pierderea contactului dintre lobul mediu și peretele toracic, ca urmare a interpoziției lobului superior supradestins.

Semne majore:

1. Deplasarea spre inferior a jumătății superioare a scizurii mari și deplasarea spre posterior a jumătății inferioare.

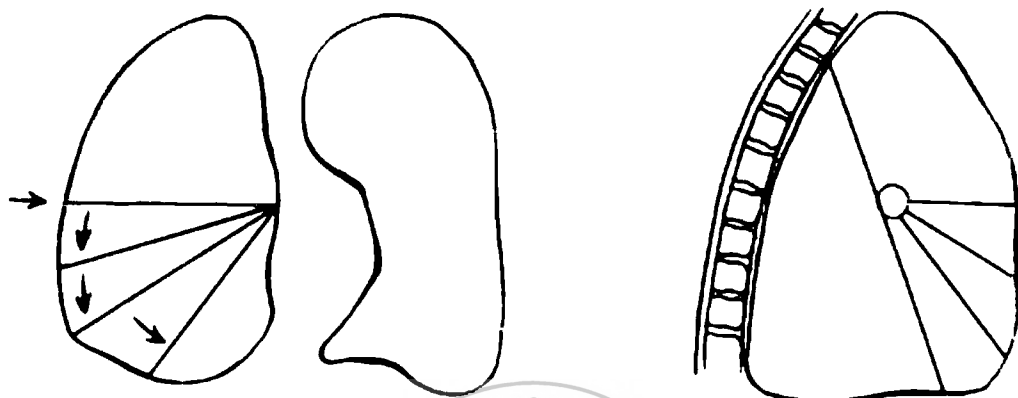


Figura 4. Deplasarea scizurilor în colapsul lobului mediu (după Wallace T Miller).

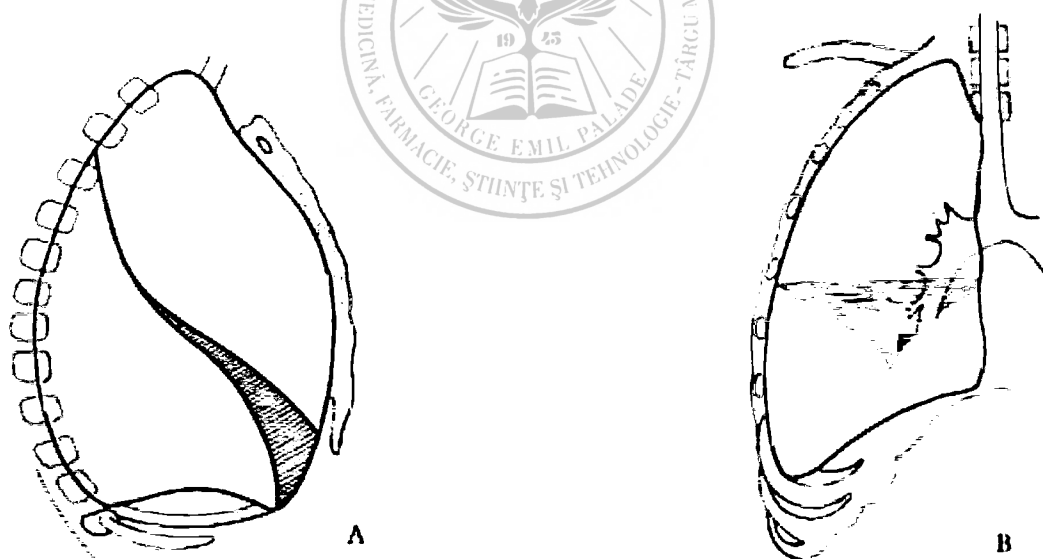


Figura 5. Colapsul lobului mediu A - Aspectul de "ic" triunghiular pe radiografia de profil. B - Aspectul de catarg pe radiografia PA (după De Schepper și Tobback).

ATELECTAZIA LOBILOR INFERIORI

Deoarece imaginile radiologice sunt simetrice, atelectazia lobului inferior stâng și drept sunt tratate împreună.

2. Opacitate triunghiulară bine delimitată, situată paramediastinal pe radiografia PA. Pe radiografia de profil apare o opacitate triunghiulară slab delimitată ce se extinde de la nivelul hilului spre unghiul costofrenic posterior.

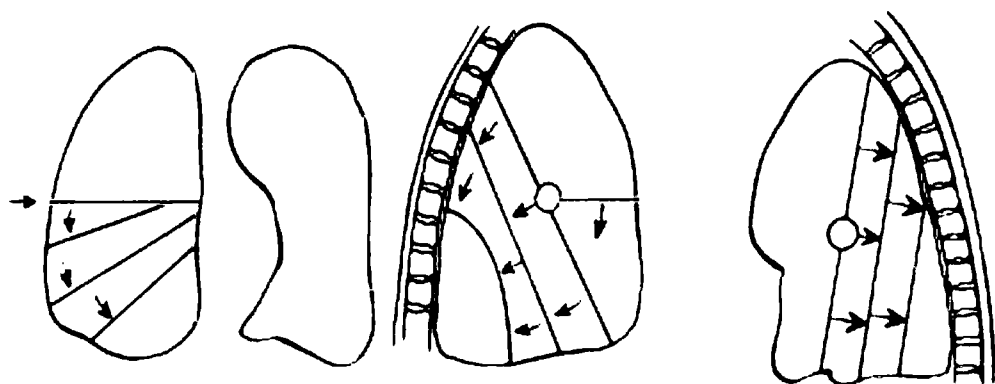


Figura 6 Deplasarea scizurilor în atelectazia lobilor inferiori (după Wallace T. Miller)

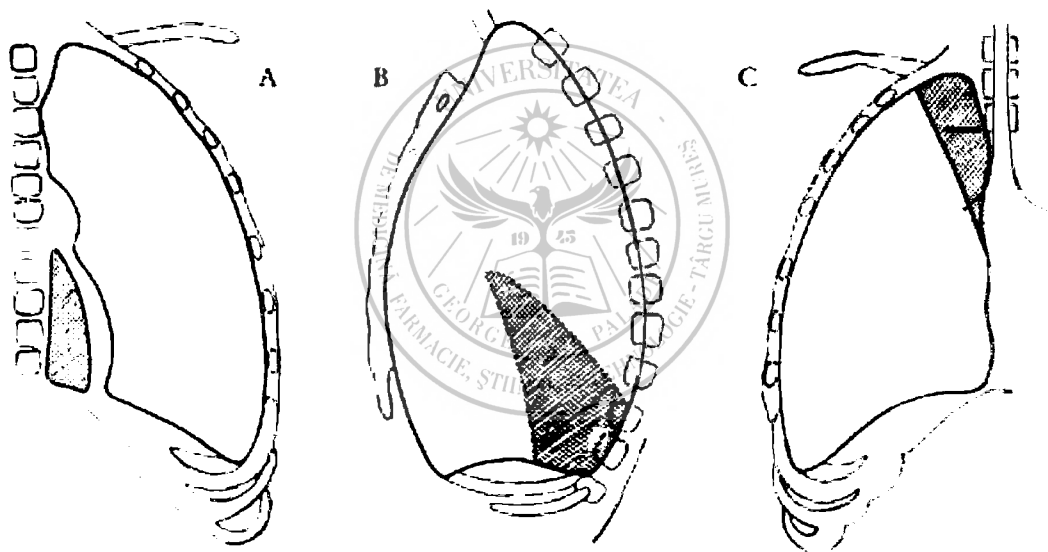


Figura 7. Colapsul lobului inferior stâng. A - Opacitate triunghiulară bine delimitată situată paravertebral pe radiografia PA. B - Opacitate triunghiulară orientată cu vârful spre hil și baza spre unghiul cardiofrenic pe radiografia de profil. C - Semnul "trunghiului superior" - deplasarea septului mediastinal superior poate simula o atelectazie de lob superior drept (după De Schepper și Tobback).

Ambele fenomene sunt date de atașarea lobilor inferiori la diafragm prin intermediul ligamentului triunghiular. În cazul unui ligament incomplet, lobul inferior se poate retracta spre hil.

3. Deplasarea progresivă spre inferior a hilului, arterei pulmonare și a bronșiei lobare superioare. Bronșia lobară inferioară și cea intermediară devin mai verticale.

4. Dispariția umbrei venei cave inferioare în cazul atelectaziei lobului inferior drept și a aortei ascendente în cazul lobului inferior stâng.

5. Dispariția umbrei diafragmului.

Semne minore:

1. Deplasarea laterală a septului mediastinal superior rezultând astfel semnul "trunghiului superior", care poate simula uneori chiar o atelectazie de lob superior; de asemenea, se poate confunda cu tumorile mediastinale superioare.

2. Ascensionarea progresivă a diafragmului.

3. Rotarea cordului în atelectazia de lob inferior stâng poate duce la dispariția butonului aortic și la aplatizarea marginii cardiace.

4. Apariția unor "noduli vasculari" în cazul copiilor cu atelectazie de lob inferior stâng.

Deplasarea hilului spre posterior și inferior duce la apariția a 3 sau mai mulți noduli, situați de-a lungul umbrei cardiace, dați de vasele lobului superior stâng.

5. Semnul literiei "S" în cazul masei tumorale centrale.

6. Pneumotoraxul posteromedial, care poate fi singurul semn de colaps al lobului inferior. În asemenea cazuri, aerul intrapleural poate fi găsit medial de lobul colabiat, cu o creștere a conturului mediastinului ipsilateral.

Examinarea CT:

-evidențiază aceleași semne ca și examinarea radiologică clasică, dar acestea sunt mult mai ușor de pus în evidență și de evaluat prin această metodă.

FORME PARTICULARE DE ATELECTAZIE

Atelectazia rotundă (Pleurita retractilă cu pleurezie).

Descrisă pentru prima dată în anul 1928 de către Loeschke, atelectazia rotundă este o formă aparte de atelectazie; importanța ei provine din aspectul nodular pseudotumoral, ceea ce o face dificil de diferențiat de cancerul bronhopulmonar, adesea fiind necesară biopsia pentru tranșarea diagnosticului. În legătură cu modul de apariție al acestei leziuni se consideră că în timpul unor revărsate pleurale cu evoluție acută apar zone atelectaziate de parenchim pulmonar care "plutesc" relativ liber, ceea ce le permite să se deplaseze și să se invagineze într-o scizură. Aceasta duce la apariția unei îngroșări pleurale și la aderența la nivelul pleurei viscerale adiacente invaginației. După resorbția revărsatului pleural și reexpansiunea plămânului, zona atelectaziată are tendința de a se rula ca o minge, luând astfel aspectul unui nodul pulmonar. Necesitatea existenței unui revărsat pleural pentru apariția acestei leziuni este luată în discuție de unii autori care consideră leziunile pleurale cronice, îndeosebi cele ce apar în contextul azbestozei, ca fiind o cauză mult mai probabilă a acestui fenomen.¹⁰

Radiografia toracică, tomografia clasică și cea computerizată pun în evidență leziunea, existând unele semne care pot orienta diagnosticul. Leziunea este în general rotundă sau ovalară, bine delimitată, de mărime variabilă, de obicei între 3 și 7 cm. Nu este în întregime înconjurată de parenchim pulmonar și formează un unghi ascuțit cu pleura, indicând localizarea sa intrapulmonară. Localizarea este în apropierea pleurei, cel mai adesea în segmentul bazal posterior sau lateral; uneori poate fi adiacentă diafragmului. Datorită prezenței unei bronhograme aeriene sau a unei

colecții lichidiene pleurale în zona centrală, zonele periferice ale tumorii pot apărea mai dense.

Vasele și bronșiile se încurbează spre această formațiune, convergând spre suprafața infero-medială, unde intră dinspre posterior. Acest aspect dă o imagine de "coadă de cometă" sau de "virgulă". Ca în toate cazurile de atelectazie, reducerea volumului lobului afectat și hiperaerarea celorlalți lobi sunt semne comune. La nivelul pleurei adiacente leziunii apare o îngroșare, uneori chiar cu calcificare, cu sau fără deplasarea sau îngroșarea scizurilor. Uneori pot să apară zone de atelectazie plată ce se extind de la marginea acestei pseudotumori. Migrarea caudală a tumorii și uneori chiar dispariția acesteia pe parcursul a câteva săptămâni poate fi rezultatul, cel mai probabil, apariției unei rupturi la nivelul aderențelor pleurale, dată de mișcările respiratorii.¹¹

Diagnosticul diferențial trebuie făcut în primul rând cu cancerul pulmonar. Deși semnele prezentate sunt destul de sugestive, nici unul nu este patognomonic. Diagnosticul se poate tranșa prin puncția ghidată CT; în lipsa acesteia este necesară urmărirea atentă a pacienților, pentru a observa eventuala progresie a leziunii.

Atelectazia plată (Linia Fleischner)

Atelectazia plată apare sub forma unor umbre orizontale sau oblice situate deasupra diafragmului, drepte sau ușor încurbate, unice sau multiple, uni- sau bilaterale.¹² Natura exactă a acestei afecțiuni nu este cunoscută, existând mai multe ipoteze. Unii autori consideră că originea ar fi dată de obstrucția bronșiilor periferice, atelectazia rotundă având la bază o origine pur bronșică. Alți autori consideră că leziunea ar fi pur vasculară, fiind adesea legată de embolia pulmonară fără infarct. Cea mai acceptată ipoteză este cea a compresiei alveolelor pulmonare care devin astfel mai puțin compliante, ca urmare a prezenței edemului sau a infecției, asociate cu ocluzii bronșice și/sau vasculare secundare. Ipoteza hipoventilației și a colapsului alveolar este susținută de apariția și dispariția rapidă a acestei leziuni.¹³

Atelectazia după intervențiile chirurgicale pe torace. Atelectazia este o complicație relativ frecventă în chirurgia toraco-pulmonară, fiind cel mai important factor de morbiditate postoperatorie. La pacienții toracotomizați, scăderea complianței pulmonare, amplitudinea mică a respirațiilor, acumularea de lichide în cavitatea pleurală, imobilizarea reflexă a cutiei toracice și tusea inefficientă duc la retenția de secreții în plămânul ipsilateral. În cazul în care căile aeriene nu sunt menținute permeabile,



Figura 8 Radiografie toracică PA preoperator. Atelectazie de lob superior drept. Bolnavul refuză operația



Figura 9 Radiografie toracică profil drept preoperator. Atelectazie de lob superior drept



Figura 10. Radiografie toracică PA înaintea operației. Atelectazia plămânului drept cu tracțiunea traheei. Se observă mugurele tumoral în carenă. Bolnavul acceptă operația



Figura 11 Radiografie toracică de control la 4 luni postoperator



Figura 12. Radiografie toracică de control la 4 luni, apare atelectazia lobului sau lobilor restanți pe plămânul ipsilateral

Bolnavul T.T., 50 ani, cu diagnostic de "Tumără pulmonară dreaptă cu invazia carenei și a peretelui lateral drept al traheei (vezi figura 10 - atelectazie pulmonară dreaptă, se observă mugurele tumoral în carenă), a crosii azygos, pericardului, diafragmului și a pleurei". Operația: 27.07.1987. Pneumonectomie dreaptă lărgită intrapericardică, cu rezecție laterală dreaptă de carenă și trahee, rezecție crosii azygos, rezecție parțială de pericard, evidare ganglionară mediastinală, rezecție parțială de diafragm, pleurectomie parietală superioară. Supraviețuire: 8 luni.



apare atelectazia lobului sau lobilor restanți pe plămânul ipsilateral. Dacă se dezvoltă o atelectazie masivă, pacientul devine rapid dispneic și apare cianoza, mai mult sau mai puțin accentuată. Împreună cu tahipneea, apare un puls rapid și o creștere bruscă a temperaturii. Examenul clinic și, dacă este necesară, radiografia toracică, confirmă diagnosticul. Este indicată aspirația traheo-bronșică promptă, inclusiv aspirația bronhoscopică a secrețiilor retenționate. În unele cazuri poate deveni necesară traheostomia. Este important de menționat faptul că atelectazia apare frecvent și după intervenții care nu afectează parenchimul pulmonar propriu-zis.¹

La unii pacienți, infecția se poate suprapune peste atelectazie sau zone de atelectazie pot rezulta din episoade nerecunoscute de aspirație. Incidența reală a pneumoniei postoperatorii este dificil de apreciat: în cele mai multe articole publicate, pneumonia este prezentată împreună cu atelectazia pulmonară și cu problemele majore ce se asociază cu retenția de secreții. Keagy¹⁴ a observat o incidență de 7% a acestui grup de complicații, pe un grup de 369 de bolnavi la care s-a efectuat lobectomie. Waki¹⁵ a raportat o incidență de 6,6% la 197 de pacienți la care s-a efectuat pneumonectomie. Deși incidența generală a pneumoniei nu a fost prezentată, Van Knorring¹⁶ notează că această complicație a fost cauza decesului la 1,3% din pacienți, pe o serie de 518 rezecții pulmonare pentru cancer. Tedder,¹⁷ într-un studiu al rezecțiilor bronhoplastice a observat că pneumonia postoperatorie în sine a apărut la 6,6% din pacienți și a fost responsabilă de 15,4% din decesele postoperatorii.

BIBLIOGRAFIE

1. SHIELDS THOMAS W - *General Features and Complications of Pulmonary Resections*, în Shields TW-General Thoracic Surgery, Ed Williams&Wilkins, Baltimore, Philadelphia Hong Kong, ediția a 4-a, 1994:391-415
2. DE SCHEPPER AM, TOBBACK I - *Pulmonary Collapse (Atelectasis)*, în Sperber M: Radiologic Diagnosis of Chest Disease, Ed Springer, New York, Berlin, Heidelberg, 1990:314-332
3. BARCAN F, POPESCU P, VOICU T - *Diagnosticul radiologic în patologia organelor toracice*, Ed Medicală, București, 1980
4. BARCAN F - *Diagnosticul diferențial radiologic în patologia organelor toracice*, Ed Medicală, București, 1981
5. FRASER RG, PARE JAP - *Diagnosis of Diseases of the Chest*, Ed WB Saunders, Philadelphia, 1989
6. FELSON B - *Chest Roentgenology*, Ed WB Saunders, Philadelphia, 1973:168-184
7. WALLACE T MILLER JR, WARREN BG, EPSTEIN DH - *Computed Tomography of the Lungs and Chest*, în Shields TW-General Thoracic Surgery, Ed Williams&Wilkins, Baltimore, Philadelphia Hong Kong, ediția a 4-a, 1994:158-184
8. SPERBER M - *Computed Tomography of the Thorax: Lungs and Mediastinum*, în Sperber M: Radiologic Diagnosis of Chest Disease, Ed Springer, New York, Berlin, Heidelberg, 1990:60-77
9. GORDON GAMSU - *Magnetic Resonance Imaging of the Thorax*, în Shields TW-General Thoracic Surgery, Ed Williams&Wilkins, Baltimore, Philadelphia Hong Kong, ediția a 4-a, 1994:184-203
10. MINTZER RA, GORE RM, VOGELZANG RL, HOLZ S - *Rounded atelectasis and its association with asbestos-induced pleural disease*, Radiology, 1981, 139:567-570
11. KHALIFE K, FEINTRENIE X, TONNEL F, ZUCK P, ANTHOINE D, LAMY P - *L'atélectasie ronde pulmonaire par enroulement: un diagnostic a ne pas meconnaître*, Méd Hyg, 1984, 42:4122-4126
12. WESTCOTT JL, COLE S - *Plate atelectasis*, Radiology, 1982, 155:1-9
13. SHAW DR - *Fleischner's lines*, Br J Dis Chest, 1982, 76:97-98
14. Keagy BA et al - *Elective pulmonary lobectomy: Factors associated with morbidity and operative mortality*, Ann Thoracic Surgery, 1985, 40:349
15. WAKI R ET AL - *Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy*, Ann Thoracic Surgery, 1989, 48:33
16. VAN KNORRING J ET AL - *Atelectasis after thoracotomy for lung cancer*, Ann Thoracic Surg, 1992, 53:642
17. TEDEER M ET AL - *Current morbidity, mortality, and survival after bronchoplastic procedures for malignancy*, Ann Thoracic Surg, 1992, 54:387

Interacțiunea substanțelor cu importanță biologică și proteinele de macrobiotransport

Coloman Buksa

Substanțele cu importanță biologică sunt compuși anorganici și organici de origine exogenă și/sau endogenă cu multiple roluri și funcții în organism. În lichidele biologice extracelulare, substanțele cu importanță biologică sunt transportate (macrobiotransport) în 4 forme: libere-nefixate, fixate reversibil pe vehicule de macrobiotransport, legate structural ireversibil de macromolecule și/sau complexate sub diferite forme. Cele mai semnificative proteine cu funcții de macrobiotransport sunt: albumina, prealbumina, α_1 glicoproteina, lipoproteinele, ceruloplasmina, hemoglobina și globulinele. Albumina este cea mai importantă proteină cu funcție de macrobiotransport având în vedere că se găsește în concentrație mare în lichidele biologice și are un număr mare de situsuri de fixare selective și nespecifice. Studiile complexe multidisciplinare efectuate au urmărit stabilirea modalităților de interacțiune, respectiv elucidarea aspectelor termodinamice, cinetice, electronice și sterice ale proceselor de fixare. Interacțiunile reversibile ale substanțelor cu importanță biologică cu proteinele de macrobiotransport au efect asupra distribuției, repartiției și biodisponibilității acestora în compartimentele organismului, precum și asupra cineticii excreției. Cunoașterea particularităților, caracteristicilor și consecințelor interacțiunii reversibile prezintă importanță deosebită pentru chimiști, biochimiști, biologi, farmaciști și medici specialiști.

Cuvinte cheie: substanțe cu importanță biologică, proteine de macrobiotransport, albumina umană, echilibre de fixare, semnificație patologică.

Biologically important compounds (B.I.C.) are organic or inorganic compounds, of exogenous or endogenous origin, which plays multiple roles and functions in the organism. In the extracellular biological fluid compartments B.I.C. are transported in four different forms: free or unbound compounds, reversibly bound to macrobiotransporters, structurally irreversibly bound to macromolecules, or complexed in different ways. Albumin, prealbumin, α_1 glycoprotein, lipoproteins, ceruloplasmin, hemoglobin and globulins are the most important macrobiotransporters proteins. As albumin is represented in high concentration in biological fluids and has many selective and unspecific binding sites, it turned to be most important transport protein. Multidisciplinary complex studies attempted to determine interacting ways and to elucidate thermodynamic, electronic and steric aspects of the binding process. B.I.C. and macrobiotransporter proteins reversible interactions influence distribution, repartition and biological availability of these compounds in the different compartments of the organism and the kinetics of elimination as well. Knowing the particularities, characteristics and consequences of these reversible interactions is specifically important for chemists, biochemists, biologists, pharmacists and doctors as well.

Key words: biologically important compounds, macrobiotransporter proteins, human albumin, binding equilibrium, pathological meaning.

Primile observații privind interacțiunea unor indicatori și coloranți cu proteinele plasmactice, au fost făcute încă la începutul secolului.^{1,2} Studii ulterioare au dovedit că în sectoarele și compartimentele hidrice ale organismelor vii, substanțele cu importanță biologică (S.I.B.) pot intra în interacțiuni ireversibile cu proteinele de tip receptori, enzime, acceptori și/sau în interacțiuni reversibile cu proteinele de tip macrobiotransportori.³ Elucidarea tuturor aspectelor legate de diferite feluri și tipuri de interacțiuni necesită studii multidisciplinare complexe.

SUBSTANȚE CU IMPORTANȚĂ BIOLOGICĂ

S.I.B. din compoziția materiei vii sunt compuși anorganici și organici, de origine exogenă sau/si endogenă. În organism pot avea roluri multiple și funcții structurale, energetice, de reglare, de apărare, etc. Exerciță acțiuni asupra sistemelor biologice de diferite nivele de organizare: celule, țesuturi, organe, sisteme de organe, aparate sau asupra întregului organism.

S.I.B. pot fi clasificate pe baza mai multor criterii: complexității moleculare, importanței, rolului, originii, solubilității, polarității, sarcinii

electrice, naturii substanțelor, afinității față de situsurile de legare de pe proteine. Prezintă importanță practică clasificarea lor ca și cationi, anioni și substanțe neionice:⁴

-Cationi anorganici: H^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} ; etc.

-Cationi organici: detergenți cationici, amine biogene, medicamente cationice, etc.;

-Anioni anorganici: OH^- , Cl^- , I^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , SCN^- , HCO_3^- ; etc.;

-Anioni organici: acizi grași, coloranți anionici, detergenți anionici, acizi biliari, bilirubina, aminoacizi, hematina, protoporfirina, medicamente anionice; etc;

-Substanțe neionice polare: glucide, vitamine, hormoni, alcooli, detergenți neionici, medicamente neionice; etc.;

-Substanțe neionice apolare: lipide și unele vitamine, hormoni și medicamente liposolubile, etc.

S.I.B. în procesele de interacțiune cu proteinele de macrobiotransport sunt considerate liganzi și pe baza afinității lor față de situsurile de fixare pe proteine pot fi de 3 feluri:

- liganzi omologi: se fixează de aceleași grupe de situsuri, sunt competitivi pentru ocuparea situsurilor pe proteină;

- liganzi heterologi: se fixează de situsuri identice și diferite, sunt competitivi pentru ocuparea anumitor grupe de situsuri pe proteină;

- liganzi inerti: se fixează de situsuri diferite, nu sunt competitivi.

Orice substanță din organism a fost, este și va fi transportată de la locurile de origine la locurile de țintă. Pe baza sectorului de acțiune și a principiului de transport pot fi diferențiate două forme de biotransport:⁵

- macrobiotransportul S.I.B. în sectorul hidric extracelular: sânge, lichidul cefalorahidian (L.C.R.), limfă, lichide interstițiale, bilă, urină, transpirație, etc. Vehiculele de macrobiotransport pot fi macromolecule naturale (proteine, proteide, polizaharide, acizi nucleici, etc.), macromolecule artificiale (dextran, polivinil pirolidon, etc) sau celule circulante (eritrocite, leucocite, trombocite). Macrobiotransportul S.I.B. se realizează "pe calea apei" în 4 forme:

-libere-nefixate, alcătuind componenta biologică activă a substanței;

-fixate reversibil pe vehicule de macrobiotransport (macromolecule, celule circulante);

-legate structural ireversibil de substanțe macromoleculare (proteine, acizi nucleici, polizaharide, etc);

-complexate sub diferite forme de alte substanțe.

-microbiotransportul S.I.B. în sectorul intracelular: transmembranal, intracelular și/sau transcelular. Procesul poate avea caracter activ sau pasiv. Microbiotransportul se realizează în 3 forme:

- libere-nefixate;

- fixate reversibil de macromolecule;

- legate structural ireversibil de alte substanțe.

PROTEINE DE MACROBIOTRANSPORT

Importanță majoră în procesele de macrobiotransport prezintă proteinele, cu specificitate mai mare față de S.I.B. de origine endogenă și selectivitate față de substanțele de origine exogenă.⁵ Cele mai semnificative proteine cu funcții de macrobiotransport sunt⁶:

- albumina: fixează și transportă S.I.B. de origine endogenă sau exogenă, cu caracter acid sau bazic, respectiv hidrofil sau hidrofob;

- α_2 glicoproteina acidă: preferențial fixează S.I.B. cu caracter bazic;

- lipoproteinele: (chilomicroni, VLDL, LDL și HDL) participă în macrobiotransportul substanțelor liposolubile (vitamine, hormoni, lipide, etc.);

- prealbumina: fixează acizii grași;

- ceruloplasmina: fixează Cu^{2+} ;

- hemoglobina: fixează O_2 , CO_2 , CO;

- globuline fixatoare de hormoni;

Albumina este cea mai importantă proteină cu funcție de macrobiotransport având în vedere că se găsește în concentrație mare în lichidele biologice extracelulare și are un număr mare de situsuri de fixare, deci poate fixa cantități mari de substanțe. Situsurile de fixare fiind selective sau nespecifice, participă la biotransportul mai multor S.I.B. în același timp. Capacitatea sa de fixare se explică prin structura și proprietățile speciale în soluții apoase.

În compoziția albuminei umane se găsesc toți cei 20 de α aminoacizi naturali. Din totalul de 585 de α aminoacizi ($M=66439$ g/mol) 339 prezintă grupe libere polare (57,95%), din care 99 grupe libere bazice și 98 grupe libere acide⁷. Macromolecula albuminei are un caracter pronunțat polar cu multe grupe funcționale libere ionizabile, deci în soluție apoasă se comportă ca un macroelectrolit, formează poliamfioni (Figura 1).

Marea afinitate a albuminei pentru substanțele polare o situează în rândul coloizilor hidrofilii, dar prin existența canalelor hidrofobe interne constituie un înveliș protector și pentru substanțe apolare.

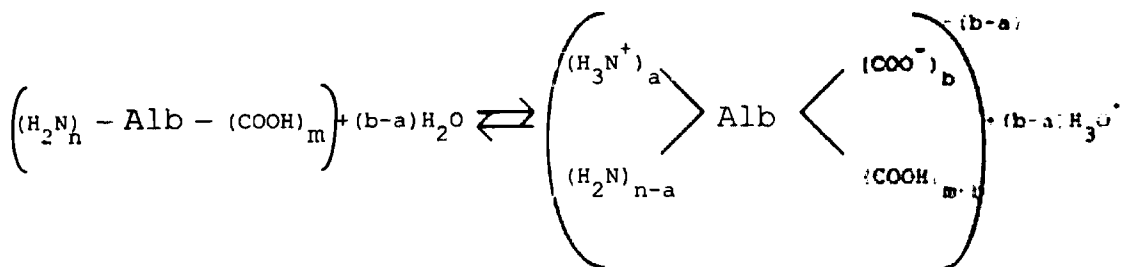


Figura 1. Formarea poliamfionilor

PROCESELE DE INTERACȚIUNE ÎNTRE S.I.B. ȘI PROTEINELE DE MACROBIOTRANSPORT

Interacțiunea între două substanțe depinde de reactivitatea lor (condiții interne) și de ansamblul condițiilor externe. În vederea elucidării mecanismului interacțiunii între S.I.B. și proteinele de macrobiotransport s-au efectuat numeroase studii experimentale complexe. S-a urmărit stabilirea modalităților de interacțiune,^{5,8,9} precum și studiul aspectelor termodinamice,^{6,10} cinetice,¹¹⁻¹⁴ electronice¹⁵⁻¹⁷ și sterice¹⁸⁻²³ ale proceselor de fixare.

Modalitățile de interacțiune posibile sunt prezentate schematic în figura 2. În condiții fiziologice interacțiunile sunt nedenaturante pentru proteine, cu legare nestructurală prin procese de fixare reversibile a S.I.B. de situsurile proteinelor.

Capacitatea proteinelor de a fixa reversibil anioni, cationi, molecule polare și apolare stă la baza funcției de macrobiotransport. S.I.B. cu proprietăți foarte diferite se fixează de situsurile proteinelor prin legături fizice de tip hidrogen, dipol-dipol, van der Waals sau cu legătură ionică.¹⁵⁻¹⁷ În soluție apoasă macromoleculele de albumină (având în vedere dimensiunile 3*15 nm)

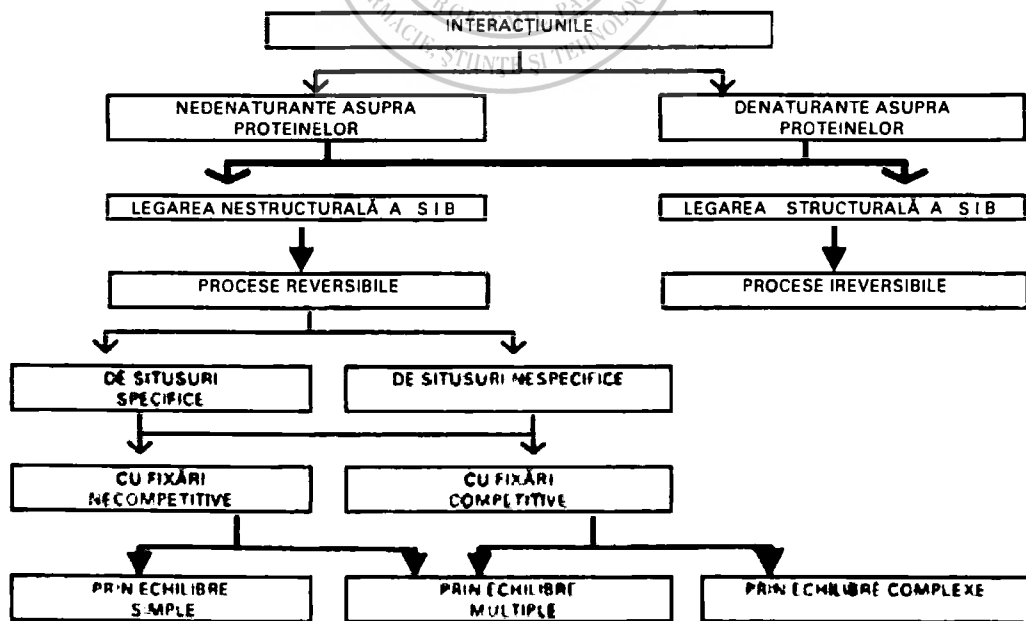


Figura 2. Modalități de interacțiune între S.I.B. și proteine *

formează un sistem dispers eterogen. În urma asimetriei câmpului de atracție între molecula de albumină și moleculele de apă, la limita de separare a celor două faze se crează un exces de energie liberă ($DG < 0$). Sistemul nu se află în echilibru energetic absolut și scăderea energiei libere se realizează prin adsorbție de diferite substanțe pe suprafața macromoleculelor de albumină printr-un proces exoterm ($DH < 0$). Adsorbția tinde la un echilibru care poate fi exprimat printr-o constantă de adsorbție analoagă constantei de asociere. Deoarece cantitatea substanței adsorbite crește până la un anumit nivel la care suprafața moleculară adsorbantă devine ocupată, se poate considera un proces stoechiometric. Ecuația izotermei de adsorbție poate fi transpusă în aceea a legii acțiunii maselor, deci se poate deduce că nu este vorba de o deosebire de natură între procesul chimic și cel adsorbtiv, ci de o anumită localizare spațială a procesului de fixare a substanței care reacționează. Datorită dimensiunilor particulelor coloidale și datorită localizării spațiale a situsurilor de fixare, în procesul de adsorbție (în conformitate cu teoria ciocnirilor) prezintă semnificație factorul steric. Identificarea sterică a situsurilor de fixare prezintă dificultăți metodologice. Dintre lucrările care abordează problema localizării situsurilor de fixare pe albumina serică umană pot fi amintite cele ale lui Fehske și colab.,²⁴ Sudlow și colab.,²⁵ Kragh-Hansen,²⁶ Brown și colab.²⁷ și Herve.^{6,28}

Ținând cont de varietatea și multitudinea situsurilor de fixare pe proteine de macrobiotransport, precum și de diversitatea substanțelor cu importanță biologică (S.I.B.), se poate aprecia că sunt posibile mai multe tipuri de echilibre de fixare. Clasificarea proceselor de asociere-disociere poate fi făcută din mai multe puncte de vedere:

- după felul procesului de echilibru și al produsului obținut pot fi: de hidroliză, de adsorbție-desorbție, de precipitare-solubilizare, de ionizare, de chelatizare, de complexare,

- după complexitatea echilibrelor pot fi: simple, multiple, în trepte succesive, competitive, complexe.

- după felul situsurilor de fixare pot fi: de situsuri specifice sau nespecifice.

Prin studii experimentale efectuate în condiții "in vivo" s-a dovedit^{3, 6, 29-30} că interacțiunile între S.I.B. și proteinele de macrobiotransport au efect asupra:

- macrobiotransportului în lichidele biologice extracelulare;

- distribuției și repartiției în organism;

- biodisponibilității în compartimentele organismului;

- cineticii excreției din organism (prin urină, bilă, transpirație, etc.).

Cunoașterea particularităților, caracteristicilor și consecințelor interacțiunii între S.I.B. (de origine endogenă sau exogenă) și proteinele de macrobiotransport (în condiții fiziologice sau patologice) prezintă importanță deosebită pentru:

- chimistul analist, privind modalitățile de interacțiune, mecanismul proceselor de fixare, felul legăturilor, localizarea situsurilor de fixare pe proteine, tipul echilibrelor de fixare, parametri de fixare;

- biochimist-biolog, privind valorile parametrilor de echilibru, cauzele și semnificațiile patologice ale defectelor de fixare;

- farmacist, privind aspectele farmacodinamice ale biotransportului.

- medicul specialist, privind valoarea diagnostică a parametrilor de echilibru de fixare a S.I.B. pe proteine serice și consecințele patologice ale defectelor de macrobiotransport.

Determinarea experimentală, în condiții "in vitro", a valorii parametrilor de fixare ale proteinelor de macrobiotransport față de diferite S.I.B. prezintă importanță științifică și în același timp are semnificație biologică.^{31,32} Studiul interacțiunilor reversibile în condiții "in vivo", respectiv determinarea parametrilor de echilibru a fixării unor S.I.B. pe proteinele lichidelor biologice extracelulare prezintă semnificație patologică în vederea depistării bolilor de macrobiotransport și totodată are valoare diagnostică.³³⁻³⁵

BIBLIOGRAFIE

1. OSBORNE WA - *Intracellular colloidal salts*, J Physiol, 1906, 34:84-92
2. SORENSEN SPL - *Enzyme studies. II. The measurement and importance of the hydrogen ion concentration in enzyme reactions*, Biochem Z, 1909, 21:131-304
3. SCHANKER LS - *Mechanism of drug absorption and distribution*, Annual Review of Pharmacology, 1961, 1:29-44
4. BUKSA C - *Studiul echilibrelor de fixare a unor specii biologice active pe proteine solubile*, Teză de doctorat, 1998, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca
5. BENNHOLD H - *La fonction de transport des proteines du serum*, Ann Biol Clin, 1967, 25:311-327
6. HERVE F, URIEN S, ALBENGRES EDITH, DUCHÉ JC, ET AL - *Drug binding in plasma*, Clin Pharmacokinet, 1994, 26:44-58
7. BROWN JR - *Serum albumin. Amino acid sequence*, In ROSENBERG et al (Eds): *Albumin structure, function & uses*, Pergamon Press Oxford, 1977:27-51
8. TILLEMENT JP, HOUIN G, ZINI R, URIEN S, ET AL - *The binding of drugs to biological macromolecules in plasma: recent advances and therapeutic significance*, Adv Drug Res, 1984, 13:59-94

9. BREE F, URIEN S, NGUYEN P, TILLEMENT JP, ET AL - *Human serum albumin conformational changes as induced by tenoxicam and modified by simultaneous diazepam binding*, J Pharm Pharmacol, 1993, 45:1050-1053
10. ROVATI GE - *Rational experimental design and data analysis for ligand binding studies: tricks, tips and pitfalls*, Pharmacological Research, 1993, 28:4: 277-299
11. PACIFICI GM, VIANI A - *Methods of determining plasma and tissue binding of drugs: pharmacokinetics consequences*, Clin Pharmacokin, 1992, 23: 449-468
12. KETELSLEGERS JM, KNOTT GD, CATT KJ - *Kinetics of gonadotropin binding by receptors of the rat testis. Analysis by a nonlinear curve-fitting method*, Biochemistry, 1975, 14:3075-3083
13. MOTLUSKY HJ, MAHAN LC - *The kinetics of competitive radioligand binding predicted by the law of mass action*, Mol Pharmacol, 1984, 25:1-9
14. KARLSSON MO, NEIL A - *Estimation of binding parameters by kinetic data analysis: differentiation between one and two sites*, Eur J Pharmacol, 1988, 148:115-121
15. BURKHARD RK, MOORE FA - *Interactions of homologues of carcinogenic azo dyes and bovine albumin*, J Amer Chem Soc, 1955, 77:6057-6059
16. HAUROWITZ F, MOIRA F, TEKMAN S - *The reaction of native and denatured ovalbumin with congo red*, J Amer Chem Soc, 1952, 74:2265-2271
17. MARTIN NH - *Preparation and properties of serum and plasma proteins, XXI. Interactions with bilirubin*, J Amer Chem Soc, 1949, 71:1230-1233
18. SCHMIDT W, JAHNCHEN E - *Species-dependent stereospecific serum protein binding of the oral-coagulant drug phenprocoumon*, Experientia, 1978, 34:1323-1328
19. LAGERCRANTZ C, LARSSON T - *Stereoselective binding of the enantiomers of warfarin and tryptophan to serum albumin from some different species studied by affinity chromatography on columns of immobilized serum albumin*, Comp Biochem Physiol, 1981, 69:375-378
20. MÜLLER WE - *Stereoselective plasma protein binding of drugs*, In: Drug Stereochemistry Analytical Methods and Pharmacology (Eds WAINER IW AND DRAYER DE), MARCEL DEKKER, New-York, 1988:227-239
21. SJÖHOLM I - *Specificity of protein binding sites on plasma proteins*, In: Drug Protein Binding (Eds REIDENBERG EM AND ERILL S), Prager Publishers, Philadelphia, 1988:36-45
22. KALISZAN R, NOCTOR TAG - WAINER IW, *Stereochemical aspects of benzodiazepine binding to human serum albumin. II. Quantitative relationships between structure and enantioselective retention in high performance liquid affinity chromatography*, Mol Pharmacol, 1992, 42:512-517
23. NOCTOR TAG, PHARM CD, KALISZAN R, WAINER IW - *Stereochemical aspects of benzodiazepine binding to human serum albumin. I. Enantioselective high performance liquid affinity chromatography examination of chiral and achiral binding interactions between 1,4-benzodiazepines and human serum albumin*, Mol Pharmacol, 1992, 42:506-511
24. FEHSKE KJ, MÜLLER WE, WOLLERT U - *The location of drug binding sites in human serum albumin*, Biochem Pharmacol, 1981, 30:687-692
25. SUDLOW G, BIRKETT DJ, WADE DN - *Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin*, Mol Pharmacol, 1976, 12:1052-1061
26. KRAGH-HANSEN U - *Molecular aspects of ligand binding to serum albumin*, Pharmacol Rev, 1981, 33:17-53
27. BROWN JR, SHOCKLEY P, 1982 - "Lipid-Protein Interactions" (P Jost and OH Griffith, eds), Vol I, 25-68, Wiley, New York
28. HERVE F - *Fonctions de transport de l'apha-1-fetoprotéine et de l'albumine. Comparaison des mécanismes de liaison. Relations possibles avec la conformation des deux protéines*. Ph.D.Thesis (1986), Université Pierre et Marie Curie, Paris VI
29. TILLEMENT J.P. - *The relationship between plasma protein binding distribution and pharmacokinetic of drugs* In TILLEMENT JP (Ed) *Advances in pharmacology and therapeutics*, Pergamon Press Oxford, New-York, vol.7, 1978:103-112
30. TILLEMENT JP, URIEN S, CHAUMET-RIFFAUD P, RIAUT P, BREE F - *Blood binding and tissue uptake of drugs: recent advances and perspectives*, Fundamental and Clinical Pharmacology, 1988, 2:223-238
31. KARLSSON MO, NEIL A - *Estimation of ligand binding parameters by simultaneous fitting of association and dissociation data: a Monte Carlo simulation study*, Mol Pharmacol, 1989, 35:59-66
32. BUKSA C, ȘCHIOPU A - *Importanțele și semnificațiile diagnostice ale separării și dozării substanțelor biochimice libere-nelegate de proteinele circulante din lichidele biologice*, A XVIII-a Sesiune anuală de valorificare a cercetării științifice, Institutul de Sănătate Publică și Cercetări Medicale Târgu-Mureș, Program-Rezumat, 1992:91
33. BUKSA C, BUTIULCA ZORINA - *Echilibre de fixare a ionilor de proteine solubile circulante în lichidele biologice*, A XX-a Sesiune anuală de valorificare a cercetării științifice, Institutul de Sănătate Publică și Cercetări Medicale Târgu-Mureș, Program-Rezumat, 1994:120
34. BUKSA C - *Macrobiotransportul substanțelor biologice active în sectoarele și compartimentele hidrice ale organismului*, A XXII-a Sesiune anuală de valorificare a cercetării științifice, Institutul de Sănătate Publică și Cercetări Medicale Târgu-Mureș, Program-Rezumat, 1996:10
35. BUKSA C, OPRÎȘOR I - *Echilibrul de fixare a Ca²⁺ pe proteine de macrobiotransport*, A XXIII-a Sesiune științifică anuală, Centrul Medical, Servicii de Sănătate și Conducere Târgu-Mureș, Program-Rezumat, 1997:PA2

Diagnosticul computer-tomografic al chistului hidatic cerebral

Mircea Buruian,¹ Ion Pascu,² Alexandru Lupşa,³ Alexandru Mădăraş,³

Costinel Stoica jr.,³ Acs Janos³

Autorii prezintă principalele aspecte care vizează tehnica explorării CT, semiologia CT, complicațiile și diagnosticul diferențial CT al chistului hidatic cerebral, pe baza experienței acumulate în domeniul CT în ultimii 7 ani. Iconografia aferentă ilustrează în mod sugestiv chistul hidatic cerebral primar și/sau recidivat postoperator.

Cuvinte cheie: explorare CT, semiologie CT, diagnostic diferențial CT, chist hidatic cerebral.

The authors shows-up the main elements of diagnostic strategy, the CT scan examination and findings of the cerebral hydatid cysts. They describe the thoracic hydatid cysts for the young surgeons making a review of the literature in this field of activity.

Key words: diagnostic strategy, CT-scan technique, CT findings of thoracic hydatid cysts.

Chistul hidatic cerebral prezintă o incidență de 1-2% din totalul proceselor expansive intracraniene, având ca agent etiopatogenic *Echinococcus granulosus/multilocularis*.

Organismul uman este în mod accidental gazdă intermediară. Odată pătruns în organism ciclul ou-larvă-chist este finalizat cu cantonarea chistului în țesuturi la diferite nivele: ficat, plămân, creier, etc., fiind apoi urmat de o creștere în dimensiuni cu o rată de 1-3 cm/an.

TEHNICA EXPLORĂRII CT

Cuprinde mai multe etape:

- stabilirea indicației de examen CT pe baza simptomatologiei;
- poziționarea bolnavului: decubit dorsal pe masa de examen cu fixarea capului în suportul special pentru a evita artefactele de mișcare;
- efectuarea topogramei cerebrale;
- trasarea liniei orizontale germane/bazale pe topogramă;
- stabilirea sectorului de lucru, cu limita inferioară și superioară în care se vor efectua secțiunile în plan axial, paralele cu linia orizontală germană;

- stabilirea parametrilor tehnici de lucru va viza:
- grosimea de secțiune: 2-4 mm
- pasul: 5 sau 10 mm
- timpul: 5 sec
- kilovoltajul: 125 kV
- mAs: 450 mAs
- administrarea de contrast: în perfuzie/bolus, în doză de 1 ml/kgc, în proporție de 50-90% din pacienții la care au fost efectuate scanurile native, în vederea obținerii unor detalii privind structurile cerebrale interesate, precum și starea țesutului cerebral de vecinătate.

SEMIOLOGIA CT A CHISTULUI HIDATIC CEREBRAL

Examinarea CT nativă, precontrast i.v., pune în evidență:

- zonă/zone de hipodensitate uni/multiloculare cu valori densitometrice asemănătoare LCR,
- zonă de edem perifocal de grad diferit,
- formă rotund-ovalară,
- calcificări ocazionale în pereți globulare/curviliniare,
- efect de masă asupra structurilor de linie mediană, în funcție de mărimea chistului și localizarea sa,
- în cazuri uniloculare chistul este mare, de formă sferică, cu contur precis delimitat, cu calcificări și septuri în interior, cu edem perilezional,
- în cazuri cu localizare multiplă, chistele sunt mici, de formă ovoidală/poligonală, cu edem perifocal și cu intensificare după contrast a peretelui chistic,

¹Clinica Radiologică, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș

²Clinica Neurologică, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

³Clinica Neurochirurgie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Mircea Buruian, Clinica Radiologică I, Târgu Mureș, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr. 38

- neregularităţi de contur ale peretelui chistic (forme atipice).

Examinarea postcontrast i.v. ne arată:

- zona/zonăle hipodense fără intensificare, intensificare a peretelui chistului/chistelor în inel pe tot conturul acestuia.



Figura 1. Proces expansiv intracranian intraparenchimatous temporal drept, de tip hipodens, cu valori densitometrice de tip lichidian (0-8 UH), având o formă sferică cu diametrul de 4 cm, contur precis delimitat, cu efect de masă asupra structurilor de linie mediană de la dreapta la stânga (F, 25).



Figura 2. Explorare CT craniană cu secțiuni în plan axial înainte de administrare de contrast i.v., evidențiind chist hidatic cerebral recidivat postoperator localizat la nivelul de răspântie temporo-parieto-occipitală dreaptă cu efect de masă asupra sistemului ventricular, care este dilatat hidrocefal în grad mediu spre sever (F, 17 ani).



Figura 3. Proces expansiv intracranian parietal drept de tip hipodens (0-5 UH), contur precis, cu efect de masă asupra structurilor de linie mediană - chist hidatic confirmat intraoperator și histopatologic (B, 40).



Figura 4. Reconstrucție în plan sagital la cazul de mai sus, precizând localizarea amintită anterior.

COMPLICAȚII

Principalele complicații care pot să apară sunt:

- rupere cu diseminare secundară;
- infectare a conținutului - abces;
- accidente embolice în localizare multiviscerală.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL CT

Se au în vedere toate tipurile de leziuni hipodense, în care densitățile sunt mai scăzute decât cele ale țesutului cerebral normal: edemul cerebral: 8-20 UH; LCR: 0-6 UH; grăsime: -40÷-100 UH; aer: -1000 UH.

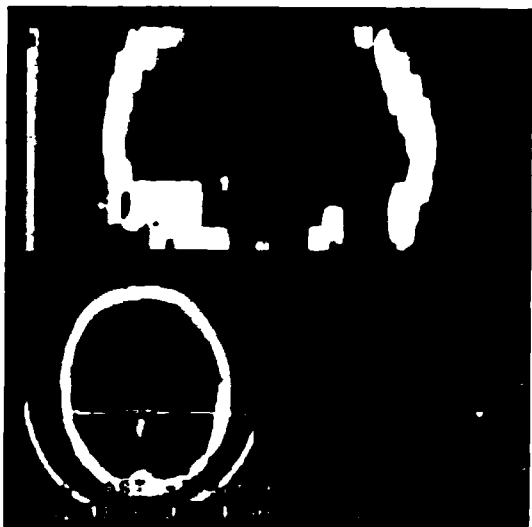


Figura 5. Reconstrucție în plan coronal la același caz, oferind detalii privind localizarea

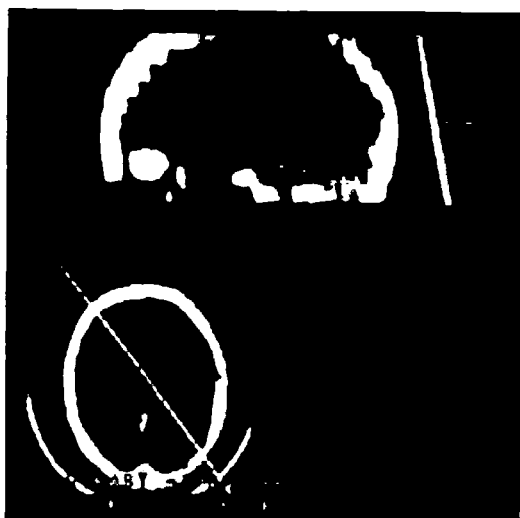


Figura 7. Reconstrucție în plan parasagital pentru demonstrarea relațiilor cu structurile anatomice de vecinătate



Figura 6. Explorare tomografică craniană în plan axial după administrarea de contrast, evidențiind chistul hidatic recidivat postoperator la același caz



Figura 8. Explorare computer tomografică craniană cu secțiuni în plan axial postcontrast intravenos cu nivele de secțiune supraiacente la același caz prezentat mai sus

Principalele leziuni hipodense care intră în discuția diagnosticului diferențial CT sunt:

1. Edemul perifocal: extins, cu afinitate în substanța albă, perifocal, întâlnit în abcese și tumori.

2. Infarctizarea: sediu tipic, cu zonă de hipodensitate, cu efect de masă în stadiul acut, cu intensificare datorită perfuziei de lux, având formă triunghiulară.

3. Dilacerarea cerebrală: zonă de hipodensitate apărută după traumatismele cerebrale.

4. Tumorile: leziuni înlocuitoare de spațiu, cu zonă de hipodensitate, cu sau fără încărcare post-contrast.

5. Abscesul cerebral: leziune expansivă, cu edem perifocal, cu intensificare în inel la periferia zonei hipodense.

6. Encefalita focală: intensificare neomogenă post-contrast i.v.

7. Edemul periventricular (strălucirea periventriculară): zone de hipodensitate periventriculare datorită tulburării circulației LCR.

8. Leucodistrofia: interesare a substanței albe.

9. Encefalopatia spongiformă după encefalite: zone hipodense omogene, bine delimitate.

10. Chistul porencefalic: zonă hipodensă ovalară/rotundă, bine delimitată.

Chistul post-contuzional: zonă hipodensă adiacentă calvariei cu dilatarea spațiilor cerebro-fluide.

BIBLIOGRAFIE

1. ACHOURI M, EL-KAMAR A, NAJA A, ET AL - *Multiple and bilateral hydatid cysts, A case*, Neurochirurgie (France), 1995, 41:108-11
2. ALTINORS N, KARS Z, CEPOGLUC C, GURSES L, SET AL - *CT findings and surgical treatment of double intracranial echinococcal cysts*, Infection (Germany), 1991, 19:110-114
3. ALTINORS N, SENVELI E, DONMEZ T, BAVBEK M, ET AL - *Management of problematic intracranial hydatid cysts*, Infection (Germany), 1995, 23:283-7
4. BENSARD AH, DIETEMANN JL, DE LA PALAVESA MM, ET AL - *Intracranial alveolar echinococcosis: CT and MRI*, Neuroradiology, 1994, 36:289-91
5. BESKONAKLI E, CAYLI S, YALCINLAR Y - *Primary intracranial extradural hydatid cysts extending above and below the tentorium*, Br J Neurosurg, 1996, 10:315-6
6. CATALTEPE O, TAHTA K, COLAK A, ERBENGI A - *Primary multiple cerebral hydatid cysts*, Neurosurg Rev, 1991, 14:231-234
7. COPLEY IB, FRIPP PJ, ERASMUS AM, OTTO DD - *Unusual presentations of cerebral hydatid disease in children*, Br J Neurosurg, 1992, 6:203-210
8. DEMIR K, KARSLI AF, KAYA T, DEVRIMCI E, ALKAN K - *Cerebral hydatid cysts: CT findings*, Neuroradiology, 1991, 33:22-24
9. DIREN HB, OZCANLI H, BOLUK M, KILIC C - *Unilocular orbital cerebral and intraventricular hydatid cysts: CT diagnosis*, Neuroradiology, 1993, 35:149-150
10. EL QUESAR A, BENABDEJLIL M, MANSOURI A, ET AL - *Cerebral vascular accidents due to hydatid embolisms*, J Neuroradiol, 1996, 23:74-8
11. ERSAHIN Y, MUTLUER S, DERMIRTAS E, YURTSEVEN T - *A case of thalamic hydatid cyst*, Clin Neurol Neurosurg, 1995, 97:321-3
12. GANGOPADHYAY K, ABUZEID MO, KFOURY H - *Hydatid cysts of the pterygopalatine-mfratemporal fossa*, J Laryngol Otol, 1996, 110:978-80
13. JACQUET G, GODARD J, CZORNY A - *Cerebral alveolar echinococcosis, Apropos of a surgically-treated case*, Neurochirurgie, 1992, 38:362-7
14. JIMENEZ-MEJIAS ME, TRUJILLO MADRONAL E, ET AL - *Hydatidosis of the posterior fossa*, An Med Interna, 1989, 6:257-259
15. MARTIN OFERINO JA, CHIMPEN RUIZ VA, REVIRIEGO FAEN G, ET AL - *Repeated strokes as a sign of multiple hydatid cysts*, Neurologia, 1996, 11:307-9
16. PETER JC, DOMINGO Z, SINCLAIR-SMITH C, DE VILLIERS JC - *Hydatid infestation of the brain: difficulties with computed-tomography diagnosis and surgical treatment*, Pediatr Neurosurg, 1994, 20:78-83
17. TOPSAKAL C, AYDIN Y, AYDIN F, SAHIN Y, ET AL - *Cerebral alveolar hydatidosis: case report*, Surg Neurol, 1996, 45:575-81
18. WADA H, TAKAHASHI S, HIGANO S, TOMINAGA T, SAKAMOTO K - *CT and MR imaging findings in a case of cerebral alveolar echinococcosis masquerading as brain tumor*, Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1996, 56:608-9

Tehnica și strategia explorării computer tomografice în chistul hidatic hepatic

Mircea Buruiian,¹ Sorin Sfrângeu,² Ovidiu Budișcă³

În lucrare se prezintă principalele probleme de tehnică și strategie a explorării computer-tomografice în diagnosticul pozitiv al chistului hidatic hepatic. După o trecere în revistă a aspectelor etiopatogenice privind chistul hidatic în general, autorul prezintă metodologia diagnostică ca parte a strategiei diagnostice a chistului hidatic și care cuprinde pregătirea pacientului, selecția parametrilor de explorare CT și administrarea de contrast i.v.

Cuvinte cheie: chist hidatic, metodologia diagnostică, pregătire bolnav, parametri de explorare, administrare de contrast.

In this paper the author present the main problem of technique and strategy of CT scan examination in the positive and differential diagnosis of hydatid cysts.

After the review of the literature concerning the etiology and patogenesis of hydatid cysts, the author present the diagnostic methodology as a part of diagnostic strategy concerning the patient preparation, selection of examination parameters and administration of contrast medium.

Key words: hydatidosis, diagnostic methodology, diagnostic strategy, patient preparation, selection of examination parameters, administration of contrast medium.

Boala hidatică este o boală foarte veche, bine cunoscută de către greci încă din antichitate, descrisă apoi de-a lungul timpului în literatura istorică a medicinei.

Afecțiunea este mai frecvent întâlnită în zonele cu climă temperată, cu deosebire în regiunile unde există câini și oi.

În cea mai comună varietate dată de *Echinococcus granulosus*, gazde primare sunt carnivorele (câinii), în vreme ce ierbivorele (oile, vitele, porcii) servesc ca gazde intermediare.

Organismul uman este în mod accidental gazdă intermediară pentru toate speciile. Parazitul este mic, având 3-6 mm lungime, fiind întâlnit cu sutele de mii în intestinul subțire al câinilor. Omul devine infestat datorită contactului apropiat cu câinele sau dacă ingeră alimente, apă etc. contaminate prin materii fecale. Copiii și lucrătorii agricoli sunt cei mai afectați.

După ce ouăle au fost ingerate de către gazda intermediară, peretele oului este lizat, iar larva iese afară, migrând prin venele și limfaticile mezenterice. Majoritatea larvelor sunt filtrate de către ficat, dar unele vor ajunge în cordul drept și de aici la plămân - în consecință, ficatul și plămânul sunt cele

mai infestate organe, larvele putând ajunge oriunde în organism, inclusiv în țesuturile moi și în oase.

Cantonarea într-un anumit țesut este urmată de transformarea larvei în decurs de 7 zile într-un chist mic (sau mai multe dacă infestarea a avut loc cu *E. multilocularis*) care va crește apoi cu o rată de 1-3 cm pe an, creștere mai accentuată în plămân decât în ficat.

Fiecare chist prezintă doi pereți, ectochistul și respectiv endochistul (sau membrana germinală); cel de al treilea perete, cel perichistic, apare pe măsura creșterii chistului, producând reacție inflamatorie adiacentă și comprimarea structurilor de vecinătate. În interiorul chistului se află lichid hidatic și scolecși.

Simptomatologia clinică este rezultatul creșterii în dimensiuni, în funcție de localizare: tuse, hemoptizii, dureri abdominale, ficat mărit, icter, ascită, cefalee, dureri osoase, fracturi în os patologic, etc.

Înainte de a trece la strategia diagnostică trebuie să subliniem câteva aspecte importante:

- Cavitatea abdominală este un spațiu complicat ce nu poate fi demarcat prin computer tomografie la subiecții sănătoși, deoarece faldurile peritoneale au un traiect sinuos; doar colecțiile fluide din diferite spații se pot evidenția CT.

- Tractul gastro-intestinal reprezintă un obiect de studiu nefavorabil pentru CT prin poziția și structura sa.

¹Clinica de Radiologie și Imagistică Târgu Mureș

²Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Clinica Radiologică Cluj-Napoca

³Clinica Chirurgie I Târgu Mureș

Adresă pentru corespondență: M. Buruiian, Clinica de Radiologie și Imagistică, Târgu Mureș, Spitalul Clinic Județean, Târgu Mureș

- Diferențierea anșelor intestinale de formațiunile de tip chistic este posibilă numai după administrarea de contrast per oral.

METODOLOGIA DIAGNOSTICĂ

Ca parte a strategiei diagnostice va include:

- pregătirea pacientului;
- selecția parametrilor de examinare;
- administrarea de contrast.

A. Pregătirea pacientului vizează următoarele aspecte importante:

1. Obținerea de informații asupra condiției pacientului: mobilitate, abilitate pentru cooperare și pentru a sta în decubit dorsal confortabil, pe toată durata expunerii.

2. Informarea pacientului asupra procedurilor care i se vor aplica, vorbind cu pacientul pe durata pauzelor de examinare.

3. Durata examinării să nu fie prea lungă din cauza riscului de artefactare prin mișcarea pacientului.

4. Claustrofobia va fi avută în vedere, primele minute fiind decisive pentru rezultatul final, cheia problemei fiind buna comunicare cu pacientul și încrederea; eventual bolnavul va fi asistat de familie/prieteni în cazul când este mai labil psihic.

5. Opacifierea intestinului va fi parțială (500 ml Gastrografin diluat p.o.) și totală (1000-1500 ml Gastrografin diluat p.o.) deoarece ansele neopacificate pot simula mase adenopatie.

6. Opacifierea colonului se va face parțial (clismă cu 200-300 ml Gastrografin diluat) și total (ingestie p.o. cu 24 ore înainte de examinare a 3x2 porții de Gastrografin diluat).

7. Antiperistalticele (Buscopan, Glucagon) se vor administra pentru reducerea și eliminarea artefactelor de mișcare (mai ales când timpul de scanare este mai mare de 2 secunde).

B. Selecția parametrilor de explorare.

Se va face dacă am răspuns la următoarele întrebări:

- care regiune a corpului va fi scanată (având în vedere că în cazul regiunilor mari este nevoie de secțiuni groase și interval mare între secțiuni) ?

- care organ sau leziune necesită o atenție specială pentru a fi pusă în evidență ?

- care din suprafețele de contact au semnificație diagnostică (având grijă să alegem o grosime de secțiune potrivită) ?

- de câtă rezoluție spațială este nevoie pentru a pune diagnosticul ?

- câtă rezoluție este necesară după administrare de contrast pentru ca leziunea suspicionată să fie evidențiată ?

Toți parametrii tehnici vor fi modificați atât cât este nevoie, de la caz la caz, ținând cont de timpul de examinare și de intervalul dintre secțiuni.

Având în vedere că postcontrast faza parenchimotoasă este relativ scurtă, secțiunile se vor efectua într-o perioadă de timp relativ scurtă.

Astfel, selecția parametrilor de explorare va trebui să precizeze:

- care structură de organ are semnificație diagnostică specială pentru intensificare optimă cu contrast după efectuarea scanurilor native;

- care regiuni ale corpului pot fi evidențiate adecvat cu cele mai puține complicații vasculare după intensificarea cu contrast.

Parametrii tehnici de explorare CT care vor fi folosiți în explorare vor viza:

- *Grosimea de secțiune* care poate fi de 2,4,8 mm având în vedere posibilitatea unor leziuni infiltrative, când numai secțiunile subțiri oferă date adecvate.

Totodată, nu vom uita că selecția grosimii de secțiune determină numărul total de secțiuni pentru regiunea examinată, ca de altfel și timpul total de examinare.

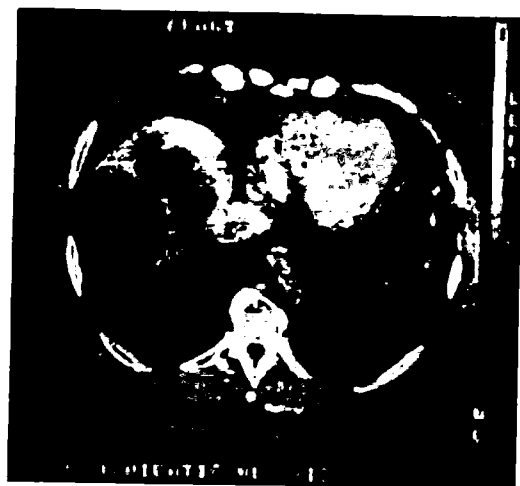
Grosimea de secțiune și intervalul dintre secțiuni (pasul - feed) se vor alege în așa fel încât să fie în concordanță cu așteptările noastre privind diagnosticul și problemele cazului care în ansamblu determină strategia examinării. Se va apela la secțiuni contigue atunci când particularitățile cazului reclamă reconstrucții în diferite planuri.

- *Intervalul dintre secțiuni (feed - pasul)* 1-20 cm va respecta principiul: regiune mică, pas mic, cu secțiuni subțiri, regiune mare, secțiuni groase cu pas mare.

- *Înclinarea ansamblului sursă-detectori* se va face în funcție de caz, cunoscând faptul că înclinarea oferă o mai bună evidențiere a marginilor din punct de vedere morfologic.

- *Timpul de scanare* va fi de 3-5-7-9 secunde. Este de reținut faptul că timpii scurți de scanare minimizează apariția artefactelor de mișcare, iar numărul total de secțiuni determină timpul total de examinare, care trebuie luat în considerare mai ales când este nevoie de administrarea contrastului în bolus, deoarece informația este esențială pentru utilizarea optimă a fazei de bolus i.v.

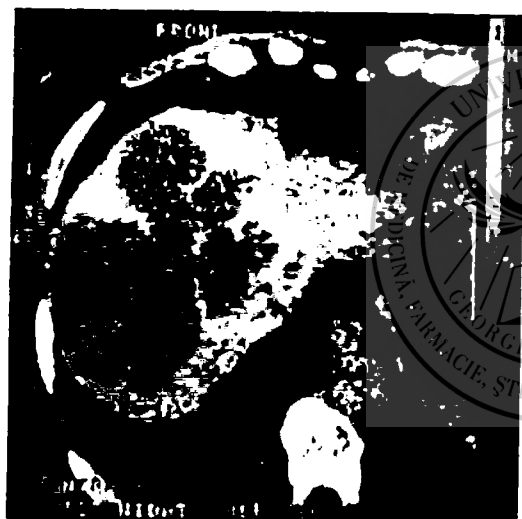
- *Doza de iradiere:* depinzând de grosimea secțiunii și de matricea computerului; doza selectată pe secțiune va determina gradul de rezoluție spațială și rezoluția de contrast.



A



B



C



D

Explorare computer tomografică abdominală centrată pe ficat cu secțiuni în plan axial, secvențiale, înainte (A) și după administrarea de contrast (B, C, D), punându-se în evidență un chist hidatic multilocular localizat în segmentele 5, 6, 7 și 8 ale lobului hepatic drept. Administrarea de contrast este urmată de intensificarea parenchimului hepatic, a peretelui și a septurilor chistului multilocular, vizibile pe secvențele C (imagine de detaliu) și D (cu graficul de densitate demonstrând intensificarea amintită).

ADMINISTRAREA DE CONTRAST

Se face dacă am decis:

- care regiune a corpului va fi scanată;
- care organ sau leziune trebuie să fie evidențiată foarte clar (focată);
- care din suprafețele de contact au semnificație diagnostică;
- câtă rezoluție spațială este necesară pentru a pune diagnosticul;
- câtă rezoluție de contrast este nevoie pentru a demonstra leziunea suspectă.

Contrastul se va administra întotdeauna după scanurile native care vor localiza leziunea. Logica administrării contrastului este obținerea de relații importante asupra organului țintă, deoarece prin bolus i.v. se pot obține un număr limitat de secțiuni. Pe de altă parte, contrastul administrat tranșează clar existența unor anevrisme care vor trebui diferențiate de nodulii limfatici și vasele normale de același diametru.

Modalitatea de administrare va fi în funcție de caz:

- perfuzie i.v.;
- bolus ghidat CT.

Se vor lua precauții în cazul unei alergii posibile la contrast.

STRATEGIA EXAMINĂRII CT

Strategia examinării CT va trebui să fie orientată spre o serie de aspecte importante privind:

- organul țintă, care va fi examinat pe secțiuni native fără contrast, ca supliment al altor tehnici de examinare;

- organul țintă examinat cu contrast în bolus
- administrarea de contrast este necesară pentru o mai precisă evaluare a proceselor patologice utilizând parametri de examen selectați adecvat;
- evaluarea extinderii, mai ales când un proces patologic nu este limitat la un organ, iar determinarea extensiei este o parte importantă a evaluării și stadializării procesului expansiv; căile tipice de extensie, organul preferat de metastazare, frecvența metastazelor vor trebui luate în considerare serios.

- evaluarea extinderii pe secțiuni cu administrare de contrast se face ca supliment al explorării native, deoarece ariile lezionale slab evidențiate pot fi examinate amănunțit, în detaliu; pe de altă parte, contrastul face posibilă distincția între adenopatiile ganglionare și structurile vasculare și identifică infiltrația;

- evaluarea structurilor adiacente se face în imediata vecinătate a procesului, pe baza secțiunilor native și cu contrast.

În concluzie, tehnica și strategia explorării CT în chistul hidatic hepatic va fi orientată de o manieră în așa fel încât să pună în evidență cu claritate procesul patologic, să ofere detalii asupra acestuia și a structurilor de vecinătate implicate, pentru a avea un diagnostic pozitiv și diferențial precis, care să ofere apoi șansa unui tratament medico-chirurgical de cea mai înaltă calitate.

BIBLIOGRAFIE

- ACUNAS B, ROZANES I, CELIK L, ET ALL - *Purely cystic hydatid disease of the liver: treatment with percutaneous aspiration and injection of hypertonic saline*, Radiology, 1992, 182:541-543
- AKHAN O, OZMEN MN, DINCER A, ET ALL - *Percutaneous treatment of pulmonary hydatid cysts*, Cardiovasc Intervent Radiol, 1994, 17:71-275
- ALBA D, DIAZ LOBATO S, GARCIA-QUINTERO T, ARRIBAS P - *Splenothoracic fistula complicating primary splenic hydatidosis*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 111:1103-1104
- AMANN RW, ECKERT J - *Cestodes, Echinococcus*, Gastroenterol Clin North Am, 1996, 25:655-659
- ASCENTI G, SCRIBANO E, LORIA G, ET ALL - *Computerized tomography in the assessment of obstructive jaundice caused by hepatic hydatid cysts*, Radiol Med (Torino), 1995, 89:804-808
- BASOUR TT, ALALI AR, MASON DT, SAALOUKE M - *Echinococcosis of the heart - clinical and echocardiographic features in 19 patients*, Am Heart J, 1996, 132:1028-1030
- BENNIS A, CHARAIBI S, NOUREDDINE M, ET ALL - *Imaging in cardiac hydatid cyst, Apropos of a case*, Ann Cardiol Angeiol (Paris), 1996, 45:132-135
- BULIGESCU L, LUCA L - *Studiul a 108 cazuri de chist hidatic hepatic*, Med Internă, 1991, 43:93-102
- CHERRAKOUI MN, AJANA A, BENHARBIT K, IMANI F - *Characterisation of hepatic hydatid cysts of pseudotumor form, Scanner versus echography*, J Radiol, 1993, 74:473-481
- CHOJI K, FUJITA N, CHEN M, ET ALL - *Alveolar hydatid cysts of the liver: computed tomography and transabdominal ultrasound with histopathological correlation*, Clin Radiol, 1992, 46:97-103
- EL TAHIR MI, OMOJOLOA MF, MALATANI T, ET ALL - *Hydatid disease of the liver: evaluation of ultrasound and computed tomography*, Br J Radiol, 1992, 65:390-392
- FRANQUET T, COZCOLLUCELLA R, MONTES M, SANCHEZ J - *Abscessed splenic hydatid cyst: sonographic and CT findings*, Clin Imaging, 1991, 15:118-120
- GOFFETTE P, DANNEELS F, KURDZIEL JC, DONDELINGER RF - *Diagnosis and percutaneous treatment of pulmonary hydatid cyst, State of the problem apropos of a case*, J Belge Radiol, 1990, 73:259-263
- GOMEZ R, MORENO E, LOINAZ G, ET ALL - *Diaphragmatic or transdiaphragmatic thoracic involvement in hepatic hydatid disease*, World J Surg, 1995, 19:714-719
- GOULIAMOS AD, KALIOVIDOIRS A, PAPAIOLIOU J, ET ALL - *CT appearance of pulmonary hydatid disease*, Chest, 1991, 100:1578-1581
- GUTERMUTH L, CORVIN S, BAUER H - *A retroperitoneal hydatid cyst - a rare manifestation of Echinococcus granulosus*, Zentralbl Chir, 1995, 120:660-663
- HERNANDO L, DEL RIO F, FERREIRA V - *Hepatic hydatidosis. Review of a series of 677 surgically treated patients*, Gastroenterol Hepatol, 1996, 19:140-145
- HERRERA MERINO N, ABASCAL MORTE J, DIAZ DEL RIO BOTAZ PENALVER R ET ALL - *Splenic hydatid cyst, A report of 16 cases*, Rev Esp Enferm Dig, 1991, 79:254-258
- KALOVIDOURIS A, GOULIAMOS A, VLAKOS L, PAPADOPOULOS A, ET AL - *MRI of abdominal hydatid disease*, Abdom Imaging, 1994, 19:489-494
- KALOVIDOURIS A, VOROS D, GOULIAMOS A, ET ALL - *Extracapsular (satellite) hydatid cysts*, Gastronites, Radiol, 1992, 17:353-6
- KARDARAS F, KARDARA D, TSELIKOS D, ET ALL - *Fifteen year surveillance of echinococcal heart disease from referral hospital in Greece*, Eur Heart J, 1996, 17:1265-1270

22. KHANNOUS M, FERRETTI G, RANCHOUP Y, ET ALL - *Intrathoracic hydatid cyst. Contribution of tomodenstometry, Apropos of 25 cases*, J Radiol, 1993, 74:541-548
23. KULAN K, TUNCER C, KULAN C, SERCE K, ET AL - *Hydatid cyst of the intraventricular septum and contribution of magnetic resonance imaging*, Acta Cardiol, 1995, 50:477-481
24. MERKLE E, USADEL S, VOGEL J, ET AL - *Alveolar echinococcosis of the liver - computerized tomography findings*, Aktuelle Radiol, 1995, 5:101-105
25. MUHLHAUSER J, KREFT B, KALFF C - *Atypical Echinococcus cysticus (granulosus) of the liver*, Radiologe, 1993, 33:466-468
26. NOVO ALONSO C, GARIN FERREIRA J, ET AL - *Hepatic alveolar hydatidosis*, Rev Esp Enferm Dig, 1993, 84:127-129
27. ODVEK K, KILINK M, ARSLAN A, AYGUN E, ET AL - *Renal hydatid cysts and the evaluation of their radiologic images*, Eur Uro, 1996, 30:40-49
28. RIBER C, BULUT O, GUSTVSEN JH, NIELSEN OV - *Hydatidosis, Asurvey,, Ugensker, Laeger*, 1995, 157:4445-4449
29. SAREMY F, McNAMARA TO - *Hydatid cysts of the liver: long-term results of percutaneous treatment using a cutting instruments*, Am J Roentgenol, 1995, 165:1163-1167
30. SIEKYERZINSKA-CZARNECKA A, SEWERINIAK W, STADNICKY M - *Echinococcal cysts of the lung and spleen*, Pneumol Pol, 1990, 58:392-396
31. SIMIC O, STRATHAUSSEN S, ATTARBASCHIM, BOLTE J - *Echinococcal hydatid cyst in the right ventricle*, Dtsch Med Wochenschr, 1996, 121:1325-1328
32. STOIANOV G - *A new method for the surgical treatment of hepatic echinococcosis*, Khirurgiia, 1994, 47:28-30
33. SUWANTZ - *Sonographic findings in hydatid disease of the liver: comparison with other imaging methods*, Ann Trop Med Parasitol, 1995, 89:261-269
34. THOMAS S, MISHRA C, KRIPLANI AK, KAPUR BM - *Hydatidemia: a bizarre presentation of abdominal hydatidosis*, Aust NZJSurg, 1993, 63:496-498
35. TOMASINI P, GUILLOT D, SYLLA B, ET ALL - *Unusual radiologic aspect of a hydatid cyst*, Med Trop, 1993, 53:209-212
36. VON SINER W - *Pleural complication of hydatid disease, (Echinococcus granulosus)*, Rofo Fortschr Geb Rontegnstr Neuen Bildgeb Verfahr, 1990, 152:718-722
37. VON SINER WN - *Ultrasound, CT and MRI of ruptured and disseminated hydatid cysts*, Eur J Radiol, 1990, 11:31-37
38. WEGENER OH - *Whole body computed tomography*, Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh-Melbourne-Paris-Vienna, 2nd edn, 1994:137-241
39. YEKELER I, KOCK H, AZDIN NE, ET ALL - *A case of cardiac hydatid cyst localized in the lungs bilaterally and on anterior wall of right ventricle*, Thorac Cardiovasc Surg, 1993, 41:261-263

Nouă interpretare etio-patogenică a sindromului posttrombotic și a dermatitei varicoase

Ovidiu V. Buțiu¹, Lia-Maria Simu¹, Iunius Simu²

Scopul acestei sinteză este să clarifice anumite aspecte etiologice și mai ales patogenice cu privire la procesul patologic complex al insuficienței venoase periferice cronice. Ultimele cercetări privind această problemă se referă tot mai mult la modificările histochimice și biochimice care contribuie la alterarea țesuturilor conjunctiv și elastic conducând în final la apariția varicelor și a trombozelor. De asemenea, în lucrarea noastră ne referim și la evoluția ulcerului venos în funcție de tipul manifestărilor asociate dintre care ne referim mai mult la cele de tip infecțios și fotoalergic. Alături de concluziile desprinse de noi din cele mai recente cercetări am inserat și câteva din rezultatele propriilor noastre studii care se leagă în special de manifestările localizate și la distanță produse prin suprainfecția ulcerelor venoase.

Cuvinte cheie: varice, ulcer de gambă

Our purpose is to clarify certain etio-pathogenic aspects regarding the complex pathologic process of chronic peripheral venous insufficiency. The latest researches show especially the histochemical and biochemical changes which contribute to the conjunctive and elastic tissue degradation leading, finally, to varices and thromboses. We also mention the evolution of the stasis ulcer with associated cutaneous lesions, especially infectious and allergic ones. We also show some of the results of our own researches regarding the local and general lesions produced by the infection of the stasis ulcers.

Key words: varices, stasis ulcer

Cercetările noastre întreprinse pe mai multe sute de bolnavi ne-au determinat ca în sinteza pe care o prezentăm să elaborăm o nouă concepție integrativă a dermatitei de stază în ansamblul patologiei umane.¹ În primul rând vrem să subliniem că cercetările de medicină vasculară s-au oprit la stadiul trombozelor și a varicelor hidrostatice. Ele au avut meritul de a lămuri factorii declanșanți ai dermatitei de stază nereușind decât în mică măsură să atingă problema factorilor favorizanți limitând dezastrul vasculo-cutanat cu care ne întâlnim noi zi de zi la tromboza de ax profund și la dilatarea ampulară a safenelor. Dar adevărata dramă începe abia ulterior prin apariția unor grave alterări de întoarcere ale microcirculației arteriale, venoase² și limfatice, a țesutului conjunctiv perivascular. Dar vorbeam de factori predispozanți. Acești factori sunt legați în mod indiscutabil de meiopragie, deci scăderea pragului de rezistență a țesutului conjunctiv.

Scăderea la care ne referim facilitează apariția în profunzime a trombozelor³ iar la suprafață a varicelor.⁴ Prăbușirea pragului poate fi constituțională⁵ sau dobândită.⁶ Cea constituțională este legată de capacitatea congenitală redusă a mușchilor gambieri de a contribui la acțiunea de întoarcere a sângelui de la periferie spre centru (vis at ergo) cât și de defectul elasticității cutanate (fapt recunoscut în literatură prin expresia "pielea își reduce elasticitatea la jumătate"). Tot în acest context trebuie să menționăm frecvența insuficiențelor ligamentare și fasciale exprimate prin platfus, predispoziție la entorse, cracmente musculare, multiparitate, nașteri facile sau laborioase, ptoze ale organelor genitale cât și rolul vasa vasorum,⁷ etc. În meiopragia conjunctivă sunt afectate biochimic în special elementele constitutive proteice. Dar nu numai proteinele țesutului conjunctiv și ale musculaturii sunt afectate, ci și proteinele bazice trombocitare,⁸ mai ales în sindromul trombotic cu potențial tromboembolic. Eventualitatea menționată apare deci în tromboze, dar nu în complexele varicoase în care nu se constată obstrucții trombotice ci obturări simple inflamatorii. În lezarea țesuturilor meiopragice din punct de vedere

¹Clinica de Dermato-Venerologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica de Radiologie și Imagistică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Ovidiu V. Buțiu, Clinica de Dermatologie, Târgu-Mureș

congenital intervin: traumatismele locale, creșterea presiunii intraabdominale, bridele pelviene, modificările coagulogramei, ale hemostazei, eforturile prelungite sau eforturile intempestive.

Spuneam că există meiopragii ale țesutului conjunctiv legate de predispoziții congenitale, dar există și meiopragii câștigate ocazional. În acest grup au un rol determinant infecțiile, ortostatismul prelungit, terenul (bolnavii longilini fac mai frecvent varice, în timp ce indivizii cu un tip constituțional picnic, cu gambe "în burlan" și cu un corp mai "greoi" fac mai des tromboze).

Dar meiopragia țesutului conjunctiv nu se oprește numai la stadiul varicelor și trombozelor, ci afectează treptat toate vasele mici și țesutul aferent realizând o adevărată disarmonie vasculo-tisulară microscopică continuată local prin sindromul "posttrombotic" și sindromul "postvaricos",⁹ ambele neputând fi identificate strictamente cu tromboza de ax profund sau cu varicele hidrostatice¹⁰ ce au fost cercetate până la un anumit nivel (limitat) de chirurghi și interniști. Aceste două specialități au spus tot ce aveau de spus prin probe ca: oximetria, fleboximetria, termometria funcțională cutanată, oscilometrii simple sau asociate cu efectul caloric (Leriche-Fontaine), oscilometria de efort, termometrii reflexe, determinări ale curbei de reîncălzire, probe ale băilor alternante, probe Trendellenburg, Chevrier, Delbet, Perthes, Tudor, reografii, aprecierea semnului Schwartz, Sicard, Homans, a timpului de golire și reumplere venoasă cât și a probelor de ortostatism, a probei celor 3 garouri. Toate aceste explorări medico-chirurgicale și-au spus cuvântul istoric, astăzi având mai mult o valoare de literatură, fiind foarte puțin întrebuițate în dermatologie în care drama vasculo-cutanată ce se petrece la nivel enzimatic, biochimic, histochimic, imunologic și alergologic este mult mai importantă în studiul dermatitei de stază.¹

Dacă analizăm dermatita de stază în stadiul său incipient de tisularizare constatăm că în primul rând pereții vasculari (de exemplu ai safenei) devin PAS-pozitivi datorită depolimerizării la început a MPZ acide¹, apoi neutre(albastru alcian-pozitive), fragmentări ale fibrelor elastice, cât și îngroșări sau subțieri ale muscularei din loc în loc cu hipertrofii ale celulelor peritateriale. Leziunile devin mult mai evidente la nivelul capilarelor¹¹ per primam venoase apoi arteriale. Cimentul intercelular constituit din MPZ (proteinați de calciu, electroliți și acid ascorbic)³ se depolimerizează la rândul lor devenind permeabili ca o sită prin care

se vor deversa în țesuturi conform greutateii lor moleculare la început glicoproteinele serului³ apoi mucoproteinele, lipoproteinele, cât și elementele celulare ale serului. Modificările fibrelor elastice evidențiabile prin colorația cu orceină sunt mai vizibile în materialul operat la nivelul varicelor hidrostatice. Serul sanguin trecut în țesuturi determină fizic presiuni asupra mastocitelor perivascularare cât și reacții imunologice prin încărcătura lor cu imunoglobuline normale sau modificate de radicali acizi. Acțiunea complexelor serice deversate în țesuturi asupra mastocitelor va duce la degranulări ale acestora vizibile prin colorații metacromatice. Punerea în libertate a histaminei din aceste celule a fost apreciată de noi prin IDR pozitivă la histamină; a bradikininei prin reacțiile evidente ale mușchilor ridicători ai firelor de păr. Sinteza crescută a heparinei a fost admisă de noi apreciind timpul de sângerare și coagulare. La început edemele sunt reductibile apoi treptat, datorită stricturilor capilarelor externe sau ale obliterărilor ori a obturărilor lor ele devin ireversibile. În stadiul de ireversibilitate pot să apară tromboze ale capilarelor limfatice ce duc la pahidermii și după un lung timp de evoluție la preelefantiazisuri și chiar la elefantiazisuri. În aprecierea stării microcirculației am aplicat testele timpului de reîncălzire (17,5% spasme), proba Landis (90% din cazuri aveau filtrat proteic patologic), iar starea de contractibilitate prin aprecierea magneziului seric și a modificărilor coloid-osmotice cât și prin dozarea glicalbuminelor. Stadiul de depolimerizare a vaselor periferice a fost recunoscut prin dozarea mucoproteinei Winzler (crescută în 75,3% din cazuri).¹

Permeabilitatea exagerată a cimentului intercelular duce nu numai la extravazarea serului sanguin, ci și a elementelor celulare: hematii, trombocite, mononucleare și polinucleare. Rezultatul extravazării este consemnat prin procesul purpuric urmat de o hiperpigmentație ferică (hemosideroză localizată, dermită ocră, angiodermită pigmentară și purpuncă descrisă de Favre și Chaux¹² sau în cazuri în care apar pericapilar muci infiltrate celulare, se constată dermatita lichenoidă pigmentară și purpuncă descnsă de Gougerot și Blum. Deoarece în metabolismul fierului cuprul are un rol important, am urmărit modificările serice ale cuprooxidazei. Această "proteină albastră" numită și ceruloplasmină¹ este o alfa-glicoproteină pe care noi am găsit-o la valori maxime în 98% din sindroame posttrombotice și în 49% din complexe varicoase. Modificările fierului seric au fost mai puțin semnificative; cu toate acestea noi am găsit o creștere a betaglobulinelor ce

transportă siderofilina ca și în cazul betaglicoproteinelor. Prin spațiile intercimentare din pereții capilari trec în țesuturi limfatice monocite și în cele din urmă polinucleare în conformitate cu permeabilitatea crescută a capilarelor și mărirea celulelor (deci 6-16, 15-25 și peste 25 microni); concomitent cu acest aport crescut de elemente celulare sangvine se vor multiplica și celulele de origine tisulară (histiocite, fibroblaști și în cele din urmă fibrocite). Cauza acestor multiplicări este pe de o parte fizică (presiunea crescută a edemului), pe de altă parte acidoza determinată de reducerea bazelor tisulare și acumularea de metaboliți acizi sub acțiunea bioxidului de carbon. Edemului recidivant îi urmează o fază PAS pozitivă cu argentofilie tisulară crescută. Pe acest fond se instalează scleroza ce rezultă din dezorganizarea complexului fibrilar colagenic prin depunerea de fibrină din glicoproteinele plasmatiche deversate, cu formarea de combinații anormale între mucoproteine, scleroproteine și fibrinogen¹ ce duc la modificarea homeostaziei țesuturilor. Concomitent cresc și MPZ (mucopolizaharidele), în special condroitinsulfat² cu acțiune anticoagulantă și cu o mare predilecție pentru ionul calciu. Putem spune în ansamblu că se realizează, după cum spunea Agostini, "o colagenoză localizată"³ cu o hiperplazie uniformă a fibrelor colagene și dispariția fibrelor elastice; acestora li se adaugă o activitate de neoformație capilară în dermul superficial, iar în profunzime vase cu pereți hipertrofici, adeseori însoțite de reacții granulomatoase de tip hipodermită în plăci (celulită).¹³ Treptat, în dermatoscleroze, capilarele se atrofiază sau se sclerozează. Adeseori scleroza realizează o veritabilă "simfiză dermo-aponevrotică". Pe acest fond vasculo-tisular profund alterat, cu nutriție deficitară a pielii, cu modificări arteriale, cu "nevrite interstițiale" și cooperare a stazei venoase cu staza limfatică și adesea cu capilarite obliterante apare "ulcerul gravitațional"¹⁴ numit și "geotactic". La aceste cauze se adaugă și componentele imuno-alerģice care adesea au un rol de autosensibilizare locală. Aici pot fi incluse alterările din pereții vasculari ce pot duce până la hialinoză și amiloidoză a fibrelor colagene, scăderea locală a dehidrogenazelor și a fosfatazelor, creșterea locală a hexozelor totale neglucozaminice peste 270 mg%, a acidului neuraminic (sialic) peste 71 mg%, a acidului glucuronic. În general se constată o scădere locală a trefonelor ca elemente indispensabile proliferării fibroblaștilor și o degenerescență celulară epidermică de tip picnotic, instalându-se în consecință o scădere a capacității de reproducere și de apărare locală.

Pe acest teren, incitații chimice, fizice, microbiene¹⁵ se comportă după ritualul imuno-alerģic al fazei 1 de hipersensibilizare mediată celular, cu recunoașterea antigenului, internalizarea de către celulele Langerhans și faza 2 revelatoare de prezentare a antigenului limfocitelor T sensibilizate și apariția de limfokine ce duc la creșterea permeabilității vasculare. Aceste sensibilizări de contact, mai ales când sunt însoțite de microleziuni, duc la multiplicarea germinilor microbieni ce realizează veritabile focare de infecție cutanată¹⁶ pe fondul microvascularizat al ulcerului. Mai mult decât atât, unele dintre observațiile noastre pledează pentru un mecanism de sensibilizare microbial primitiv și nu secundar, cu rol etiologic¹⁷, atât în trombozele profunde, cât și în flebotromboze și unele ulcere de gambă. Examinările microbiene¹⁸ efectuate de noi în focarele de infecție gambiere (ulcere și dermo-epidermite) au stabilit următoarele coordonate:^{3,1}

Mediu steril.....	13%
Streptococ hemolitic.....	3%
Pseudodifteric.....	3%
Piocianic.....	3%
Stafilococ alb.....	87%
Stafilococ auriu.....	63%
Stafilococ coagulază+.....	60%
Stafilococ ce ferm.manita.....	40%
Stafilococ cu test fibrinogen+.....	51%
Stafilococ tip fagic III.....	25%
Stafilococ tip fagic.....	5%
Enterococ.....	20%
Colibacil.....	4%
Tricophiton rubrum.....	28%
Tricophiton mentagrophites.....	24%
Tricophiton verucosum.....	16%
Tricophiton terestre.....	2%

Principala acțiune locală o au stafilococii și streptococii. Ei determină local leziuni de virulență: erizipele,¹⁹ flebite și periflebite, leziuni de sensibilizare: eczeme, dermo-epidermite, eczematide, prurigo microbial, capilarite, purpura, flebite și leziuni de echilibru: granulativă, pachidermie¹⁹ etc. Dar acest "rău local" este urmat în mod frecvent de leziuni de sensibilizare strepto-stafilococice la distanță,²⁰ focarul de infecție cutanată²¹ având aceleași atribute ca și focarele de infecție sinusale, rino-faringiene, otice, colecistice, genitale²² etc. Astfel, vom putea constata de exemplu la nivelul feței:^{23,24} eczematide pitiriaziforme, psoriaziforme, prurigo²⁵ fotomicrobide edematoase și chiar manifestări de tipul eczema rubrum²⁶ veziculoasă sau papulo-veziculoasă. Deseori există o cooperare între focarele de infecție cutanate și focarele de infecție endogene;²⁷ în special O.R.L.,²⁸ cât și interacțiuni cu factori fotoalerģici, fotodinamici²⁹ și fototraumatici.³⁰

BIBLIOGRAFIE

1. BUȚIU O, TUDOR ȘT - *Insuficiența venoasă periferică*, Ed Academiei București, 1988, 112-117
2. CONSTANT P - *La reactivité endothéliale est perturbée dans l'insuffisance veineuse*, Le Quotidien du Medecin, nr. 5597, 1995, 33-35
3. BROWNELL H, HIRSCH J, WELLS PH - *Diagnostic paraclinique de thromboses veineuses profondes*, JAMA, 1994, 19:27-36
4. CLOAREC M, GRITON PH - *La maladie veineuse en 1995*, JIM HEBDO, le journal de médecine, nr. 349, 1995, 17-19
5. SOUFFLET E - *Varices: le rôle de l'hérédité confirmé*, Panorama du Medecin, 1994, 12-14
6. BUȚIU O, MUNTEANU D, DOSA L - *Factori patogenici ce intervin în antecedentele bolnavilor cu dermatită de stază*, Vol. Sesiunea științifică Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, 1981
7. BAULT E - *Maladie veineuse: rôle de vasa vasorum*, Impact Medecin Quotidien, 1995, 779:17-18
8. POP D POPA - *Patologia sistemului cav inferior*, Ed Medicală București, 1973, 293-317
9. BEER P, WIART TH - *Ulcères de jambe: traite la cause et le ulcère*, Le Generaliste, 1994, 1562:28-30
10. EMMANUEL P - *Insuffisance veineuse; la contenance veineuse doit être adaptée au degré de l'insuffisance*, Impact medecin hebdo 257, 1994:67
11. CLEMENT A - *Des troubles de la reactivité endothéliale au cours de la maladie variqueuse*, Panorama de Médecin 4183, 1995:9-11
12. BUȚIU O - *Cercetări privind etiopatogenia angiodermitei pigmentare și purpurice*, Vol. Sesiunea științifică a Universității de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, 1983
13. LEVER W, LEVER-SCHAUMBURG G - *Histopathology of the skin*, J L Lippincot Co, 1990
14. LOK C - *Ulcères de jambe de origine veineuse*, Annales de Dermatologie et Venerologie, 124, 1997:112-121
15. BILBE V, POZSGI N. - *Bacterologie Medicală*, Ed Medicală București, 1984, 450-570
16. CRIȘAN M, ORĂȘAN R, MANEA L, POPA R, DAN C - *Agenți patogeni implicați în ulcerul vascular și sensibilitatea lor la antibiotice*, Vol. Conferința Națională de Dermatologie, Cluj-Napoca, 1997, 15
17. MAIER N - *O reconsiderare a conceptului de "infecție de focar" în patologia cutanată*, Vol. Conferința Națională de Dermatologie, Cluj-Napoca, 1997, 10
18. VULCAN P, RAUS I, DUMITRESCU D - *Microbiologia ulcerelor de gambă*, Conferința Națională de Dermatologie, Cluj-Napoca, 1997, 4-5
19. PETER S MORTIMER - *Remarks on drugs for lymphedema*, 16th International Congress of lymphology, 1995, Madrid
20. SIMU LIA, FERTU MARTA, BUȚIU O - *Manifestări fotoalergice ale feței determinate de focare microbiene*, Vol. Conferința Națională de Dermatologie, Neptun, 1998, 34
21. SIMU LIA, SIMU I - *Incidența leziunilor cutanate faciale determinate de focare microbiene*, Vol. Conferința Națională de Dermatologie, Neptun, 1998, 36
22. SIMU LIA, BUȚIU O - *Cercetări privind corelația între focare de infecție endogenă și patologia cutanată*, Vol. Sesiunea științifică a Universității de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, 1998, 45
23. BUȚIU O, HORVATH L - *Dermatoze condiționate de staza vasculară periferică*, Vol. Sesiunea științifică a Universității de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, 1981
24. BUȚIU O, SIMU LIA - *Infecția rino-faringiană și dermatozele feței*, Vol. Conferința Națională de Dermatologie Cluj, 1997, 5
25. BUȚIU O, SIMU LIA - *Conceptu original privind patogenia unor sindroame pruriginoase*, Revista de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, 43, 1997, 3:54
26. BUCUR G - *Etiologia eczemei varicoase*, Rev Dermatologie, 1983, 1:41-53
27. SIMU LIA, SIMU I - *Patologia feței și disbacteriile intestinale*, Vol. Conferința Națională de Dermatologie, Cluj-Napoca, 1997, 9
28. URSEANU I, LOTREANU V - *Infecția de focar*, Editura ALL, 1994
29. GHITULESCU P, FEIER V - *Rolul sensibilizării de contact în eczemele microbiene de gambă*, Dermatologie, 1998, 2:101-105
30. BUȚIU O, SIMU LIA - *Corelații între dermatita de stază și leziunile cutanate ale feței*, Vol. Sesiunea științifică de comunicări a Universității de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, 1999

Mecanisme imunitare în patogenia nefropatiilor glomerulare

Grigore Aloiziu Dogaru¹, Carmen Denise Căldăraru²

Sunt prezentate mecanismele principale ale patogeniei nefropatiilor glomerulare cu referire la imunitatea mediată umoral și celular - implicate atât în procesele primare (mecanisme care induc leziuni renale), cât și în cele secundare (cascada de răspunsuri tisulare activată de leziunile renale inițiale). Extinderea și caracterul leziunilor imunologice sunt influențate de distribuția antigenelor renale, de caracterele biochimice ale anticorpilor depozitați și de mediatorii secundari induși de procesul lezional primar. Cunoașterea acestor mecanisme se constituie ca important punct de plecare în diagnosticul și tratamentul nefropatiilor glomerulare.

Cuvinte cheie: nefropatii glomerulare, patogeneză, mecanisme imune

The article reviews the mechanisms of the glomerular injury, humoral and cell-mediated immunity- implicate both in the primary processes (mechanisms that induce kidney injury) and in secondary events (the cascade of tissue responses activated by the initial renal damage). The extent and character of subsequent tissue immunologic injury is influenced by the distribution of the kidney antigens, the biochemical characteristics of the antibody deposited and the specific, secondary inflammatory mediators induced by the primary injury process. With these mechanisms of immune injury in mind, we can approach to the diagnosis and treatment of glomerular disease.

Key words: glomerular disease, pathogenesis, immune mechanisms

Marea majoritate a nefropatiilor glomerulare (NG) prezintă o patogenie imună care implică mecanisme complexe ale imunității celulare (IMC) și umorale (IMU). Persistă încă multe necunoscute, iar terapia NG, cu toate că încearcă să interfereze unele mecanisme patologice imune, înregistrează rezultate destul de modeste.¹

În patogenia NG distingem două mari mecanisme de producere a leziunilor glomerulare: mecanisme imunitare de bază și mecanisme intermediare. Mecanismele imunitare de bază sunt mediate umoral și constau în esență în elaborarea de anticorpi (Atc). Producția de Atc împotriva unor antigene (Atg) renale native (intrinseci) prin mecanism autoimun (cum este cazul Atc anti-membrană bazală glomerulară) sau împotriva unor Atg extrinseci este urmată de o reacție Atg-Atc cu formarea de complexe imune (CI).² În funcție de locul formării CI distingem două forme de boală: boala CI formate in situ (la nivel renal) și boala cu CI circulante (CIC).³

Mecanismele IMU (în principal elaborarea de Atc) nu pot cauza singure leziuni renale, în anumite etape ale procesului imun intervenind mecanismele IMC alături de alte mecanisme intermediare (Tabelul I).

Tabelul I. Mecanisme de producere a leziunilor glomerulare

Mecanisme imunitare de bază

- NG prin anticorpi anti membrană bazală glomerulară (reacție imunitară citotoxică tip II)
- NG prin complexe imune circulante (reacție imunitară tip III)

Mecanisme intermediare

- Activarea complementului seric
- Intervenția polinuclearelor, limfocitelor
- Rolul macrofagelor
- Rolul celulelor mezangiale
- Intervenția trombocitelor
- Eliberarea de substanțe vasoactive, kine
- Coagularea intravasculară glomerulară

¹Clinica Medicală III, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
²Disciplina de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Grigore Aloiziu Dogaru, Clinica Medicală III, Târgu-Mureș

BOALA CU COMPLEXE IMUNE FORMATE IN SITU

Presupune legarea Atc de Atg la nivelul unui țesut specific și formarea de CI in situ.

Există două modalități de apariție a bolii: fie prin legarea Atc formați împotriva unor constituenți proteici glomerulari intrinseci (cum este cazul Atc anti-membrană bazală glomerulară) de Atg renale "native", fie de Atg "plantate" (Atg extrinseci glomerulului, fixate la nivel renal).⁴

În nefrita cu Atc anti-membrană bazală glomerulară (MBG), Atc sunt direcționați împotriva unor Atg intrinseci ale MBG, dar reacționează și cu membrana bazală (MB) tubulară și MB alveolară, rezultând leziuni simultane la nivel renal și pulmonar (ex. sindromul Goodpasture). La om, inducția răspunsului imun umoral cu consecințele lui a fost evidențiată numai în cazul antigenelor asociate MBG. Structura MBG este complexă conținând în principal proteine, collagen tip IV și V, proteoglicani (sulfat de heparan), etc., mai important fiind collagenul de tip IV. Față de aceste structuri se formează Atc, în special față de lanțul III α al fibrei de collagen tip IV, porțiunea necolagenică a acestuia. Anticorpii anti-MBG acționând asupra MB determină apariția de glomerulonefrite (GN). Evidențierea acestor anticorpi în circulație și la nivel glomerular este posibilă prin imunofluorescență (IF).^{5,6}

În contrast cu Atg "native", Atg "plantate" nu sunt intrinseci glomerulului. Aceste antigene pot fi blocate în glomerul datorită încărcăturii electrice sau a dimensiunilor, configurației moleculare sau a conținutului în carbohidrați. Astfel, în formarea de CI in situ, diferite segmente ale barierei de filtrare glomerulară pot interacționa cu proteinele încărcate electro-pozitiv, acestea funcționând ca Atg "plantate". Ocazional, imunoglobulinele însele pot funcționa ca Atg "plantate" ducând la formarea de Atc anti-idiotipici cum ar fi factorul reumatoid, rezultând de asemenea CI in situ. Antigenele "plantate" sunt de două tipuri: endogene și exogene.

-Exemplu de Atg endogene "plantate" sunt: ADN-ul, IgA și alte imunoglobuline (Ig). ADN are afinitate pentru MBG, în timp ce imunoglobulinele (sau agregatele de Ig) sunt blocate în mezangiu.

-Antigenele exogene "plantate" sunt nenumărate: medicamente, lecitine, agenți infecțioși, etc.

Antigenele "plantate" pot fi blocate la nivelul glomerulului nespecific sau se pot lega specific de anumiți constituenți glomerulari.

Cele mai cunoscute nefropatii mediate prin anticorpi anti-MBG la om sunt: sindromul Goodpasture, unele GN rapid progresive aparent

primitive, excepțional după angină streptococică și la bolnavii tratați cu ser anti-timocite contaminat cu Atc anti-MBG.⁷

BOALA CU COMPLEXE IMUNE CIRCULANTE

În acest caz diferite antigene solubile reacționează cu Atc prezenți în circulație formând CIC solubile. Complexele Atg-Atc solubile sunt blocate în mod pasiv la nivelul glomerulului, antrenând mecanismele imunității celulare și ducând ulterior la leziuni renale prin activarea complementului, infiltrat leucocitar și frecvent la proliferarea celulelor glomerulare.⁷

Spre deosebire de Atc care formează CI in situ, Atc din CIC nu au specificitate pentru componentele glomerulare. Deși de obicei sunt fragmentate de celulele sistemului reticulo-endotelial (fagocitic mononuclear), o parte din CIC se pot depozita la nivelul pereților vasculari glomerulari.

Complexele imune circulante se fixează la nivelul rinichiului în relație cu:

- factori hemodinamici, în primul rând în raport cu fluxul sanguin bogat la nivelul rinichiului;
- clearance-ul celulelor mezangiale, care îndepărtează complexe imune;
- mărimea CIC, care depinde în primul rând de greutatea antigenului;
- încărcătura electrostatică, Atg și CIC încărcate pozitiv fiind depozitate de-a lungul MB capilare la nivelul unor locusuri negative, iar proteinele anionice și neutre predominant la nivelul matricei mezangiale;
- capacitatea sistemului reticulo-endotelial și endotelio-mezangial cu rol în clearance-ul CIC;
- funcția ficatului, organ care asigură clearance-ul IgA.

Când capacitatea sistemului fagocitic mononuclear (inclusiv endotelio-mezangial) este depășită, CIC se depun în structurile vasculare ale diferitelor organe, inclusiv la nivelul rinichiului care este un organ foarte bine vascularizat.⁸

Datorită unor caracteristici fizico-chimice ca încărcătura electrică, mărimea CIC, etc., complexe imune circulante se depun în spațiul subendotelial, rareori progresând spre MBG. Ca rezultat, în piesele de biopsie renală sunt identificate frecvent depozite subendoteliale și paramezangiale.

Odată formate, CI depozitate se pot modifica și rearanja in situ ca urmare a schimbării raportului Atg-Atc. Diferite studii sugerează că această modificare in situ poate favoriza migrarea dintr-un situs glomerular (cum ar fi spațiul sub-endotelial) în alt loc, cum ar fi MBG.

Legătura noncovalentă Atg-IgG permite CIC să se separe la nivel renal în Atg și Atc. Anticorpul astfel eliberat pot interacționa cu Atg libere "plantate" în rinichi (MBG) formând astfel CI in situ. Există însă studii care demonstrează contrariul și anume că CIC se pot depista direct în rinichi; aceste cercetări utilizează însă Atg legate covalent, deci ireversibil de Atc.

Complexele imune circulante pot conține antigene endo- sau exogene. Antigenele endogene identificate în CIC implicate în patogenia GN la om includ: AND-ul, tireoglobulina, imunoglobulinele, stroma eritrocitelor și antigene tumorale. Antigenele exogene implicate în GN sunt derivate microbiene de la bacterii ca streptococii sau virusuri (hepatitic B și C). Fungii și paraziții pot de asemenea să reprezinte antigene exogene. Proteinele serice străine solubile, anumite antigene din alimente, substanțe chimice, Au, Hg, pot genera CIC care pot declanșa boala serului sau pot afecta rinichiul.⁷

În tabelul II sunt redate principalele nefropatii glomerulare în care rolul CIC este bine stabilit.

Tabelul II. Nefropatiile glomerulare prin CIC

GN poststreptococică
Nefropatia lupică
GN din endocardita lentă
NG din cursul absceselor viscerale
GN din șuntul ventriculo-atrial infectat
NG secundare luesului
NG secundare hepatitei virale B
NG secundare malariei
GN din cursul tiroiditei
GN din crioglobulinemia mixtă esențială
GN membranoproliferativă tip I

Există un grup de GN sărace în depozite imune (pauci-imune) la examenul microscopic în IF. Imunopatogeneza acestor boli rămâne neclară. Aproximativ 90% din pacienții cu GN sau vasculite pauci-imune prezintă anticorpi circulanți anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA). Exemple de boli asociate cu ANCA sunt poliarterita nodoasă (PAN) și granulomatoza Wegener. Mecanismul prin care ANCA produc GN rămâne a fi elucidat.^{9,10,11,12,13}

IMUNITATEA MEDIATĂ CELULAR ȘI MECANISMELE INTERMEDIARE

În multe glomerulonefrite examenul microscopic evidențiază hiper celularitate, infiltrarea rinichiului cu celule inflamatorii, neutrofile,

monocite, celule T, trombocite sau proliferarea celulelor glomerulare. Localizarea CI depozitate la nivel glomerular controlează în parte implicarea celulelor inflamatorii în leziunea glomerulară.

-Când complexele imune sunt localizate subepitelial, separate de circulația sanguină prin MBG, accesul leucocitelor este limitat. Astfel, nefropatia membranoasă este o afecțiune neproliferativă datorată faptului că anticorpul nu pot interacționa direct cu celulele imune din sânge.

-În contrast, depozitele imune din spațiul subendotelial sau mezangial sunt mult mai expuse contactului cu celulele inflamatorii circulante, ducând la aderarea, activarea și diapedeza lor prin peretele capilar. Depunerea CI la nivel subendotelial și mezangial este observată în: nefrita lupică difuz proliferativă, nefropatia cu IgA, GN membrano-proliferativă tip I, purpura Henoch-Schonlein și în unele GN postinfecțioase.

Odată localizate la nivelul rinichiului, celulele inflamatorii mediază leziuni imune prin eliberarea de mediatori solubili cum sunt: citokinele, enzimele proteolitice sau metaboliți ai O₂ (radicalii de superoxid). Acești mediatori amplifică răspunsul imun existent, lezează direct celulele glomerulare sau denaturează proteinele constituente ale barierei de filtrare glomerulară.

-Anticorpul și celulele T sunt considerați mediatori primari, în timp ce complementul, alte celule inflamatorii și produșii secretați de acestea sunt mediatori secundari.¹⁴

-Pe lângă celulele T, alte leucocite inflamatorii cum sunt neutrofilele, macrofagele și plachetele pot migra și se pot localiza la nivelul glomerulului inițiind leziuni imune. Eliberarea de citokine, proteaze și/sau oxidanți de către aceste celule pot leza MBG.¹⁵

-Macrofagele din glomerul, ca răspuns la citokinele chemotactice sau la Atc depozitați, sunt activate și secretă la rândul lor molecule proinflamatorii și imunomodulatorii, incluzând IL-1 β și TNF- α , TNF- β , prostaglandine (PG), mediatori lipidici și produși pe calea lipo-oxigenazei. Multe din aceste molecule amplifică răspunsul imun sau alterează funcția celulelor glomerulare.

-Anticorpul, complementul și CI pot activa de asemenea celulele mezangiale în producerea diverselor citokine care pot amplifica răspunsul imun sau pot duce la leziuni glomerulare și scleroză.

Trombocitele se localizează la nivelul structurilor glomerulare în timpul leziunii mediate imun și eliberează factori de creștere care influențează permeabilitatea glomerulară.¹⁶

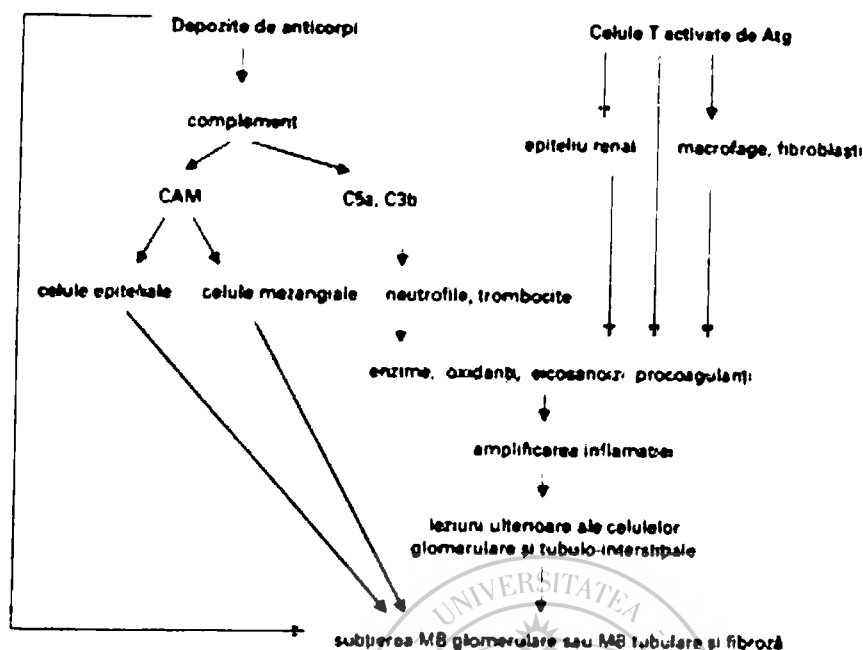


Figura 1. Căi efectoare ale răspunsului imun care mediază leziunea renală

Toate celulele inflamatorii, deși analizate separat, împreună cu mediatorii solubili, acționează simultan în lezarea glomerulară de natură imună (Figura 1).

Dintre sistemele mediatore ale răspunsului imun, sistemul complementului este studiat cel mai bine.

-Experimental s-a demonstrat activarea complementului de către CI depozitate la nivel renal. Complexul de atac membranar (CAM-C5b9) poate determina leziuni ale peretelui capilarului glomerular care duc la proteinurie. Complexul de atac membranar este un stimul potențial al celulelor glomerulare în producerea de oxidanți, proteaze, PG și citokine. Prin aceasta, CAM poate fi responsabil de alterarea permeabilității MBG din nefropatia membranoasă.¹⁷

-Activarea complementului poate determina leziuni renale în două moduri: prin recrutarea de celule inflamatorii la locul leziunii sau prin generarea C5b-9-CAM. Călea alternativă de activare a complementului a fost implicată în patogenia glomerulonefritei membrano-proliferative (GNMP) și a nefropatiei cu IgA. Aproximativ 70% din pacienții cu GNMP tip II au în ser factorul C3 nefritic. Acesta este de fapt un autoanticorp anti-convertaza C3, ceea ce sugerează că GNMP este o boală autoimună. În nefropatia cu IgA se

constată depozitarea de C3, properdină și IgA la nivelul mezangiului. În ambele situații se sugerează că activarea complementului se realizează pe cale alternativă.^{18,19,20}

Putem afirma că participarea imunității mediate celular în patogenia bolilor glomerulare este susținută de prezența a numeroși mediatori ai proceselor inflamatorii (sistemul complementului, polimorfonuclearele, limfocitele T, sistemul coagulării, PG, radicalii liberi de oxigen, etc.) și participarea celulelor proprii ale glomerulului (endoteliale, epiteliale și mezangiale) la procesul inflamator.²¹

CONCLUZII

Marea majoritate a nefropatiilor glomerulare secundare au la bază un mecanism mediat prin complexe imune.

Doar 5-10% din nefropatiile glomerulare secundare sunt mediate prin Atc anti-MBG.

Imunopatogeneza GN pauci-imune rămâne insuficient precizată, mecanismul prin care ANCA produc GN nefiind elucidat.

Faptul că marea majoritate a nefropatiilor glomerulare prezintă o patogenie imună nu exclude participarea unor mecanisme neimune în patogenia unor nefropatii glomerulare.

BIBLIOGRAFIE

1. COUSER WG - *Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis*, Nephrol Dial Transplant, 1998, 13:10-15
2. LERNER RA, GLASSAK RJ, DIXON FJ ET AL - *The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis*, J Exp Med, 1967, 126:989-1004
3. COUSER WG - *Mediators of immune glomerular injury*, Clin Invest, 1993, 71:808-811
4. CIBRIK M D, SEDOR RJ - *Immunopathogenesis of renal disease* in Primer of Kidney Disease, ed. Arthur Greenberg, Academic Press, San Diego, London, Tokio, Toronto, 1998: 141-149
5. LOVETT DH, JOHNSON RJ, MARTI H-P - *Structural characterisation of the mesangial cell type IV collagenase and enhanced expression in a model of immune complex-mediated glomerulonephritis*, Am J Pathol, 1992, 141:85-98
6. SAUS J, WIESLANDER J, LANGEVELT JPM ET AL - *Identification of the Goodpasture antigen as the alpha 3 (IV) chain of collagen IV*, J Biol Chem, 1988, 263:13374-13380
7. URSEA N - *Imunopatologia nefropatiilor*, în Ursea N - *Tratat de Nefrologie*, Ed. Artprint, București, 1994:607-634
8. HANSCH GM, SCHIEREN G, WAGNER C ET AL - *Immune damage to the mesangium: antibody-and complement-mediated stimulation and distruction of mesangial cells*, JASN, 1992, 2:S139-S143
9. CSERNOK E, SCHMITT WH, ERNST M ET AL - *Membrane surface proteinase 3 expression and intracytoplasmic immunoglobulin on neutrophils from patients with ANCA-associated vasculitis*, Adv Exp Med Biol, 1993, 336:45-50
10. CSERNOK E, SZYMOWIAC CH, MISTRY N ET AL - *Transforming growth factor-beta (TGF-beta) expression and interaction with proteinase 3 (PR 3) in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis*, Clin Exp Immunol, 1996, 105:104-111
11. KING WJ, ADU D, DAHA MR - *Endothelial cells and renal epithelial cells do not express the Wegener's granulomatosis autoantigen, proteinase 3*, Clin Exp Immunol, 1995, 102:98-105
12. MULDER AHL, TEGEMAN CA, KALLENBERG CGM - *Activation of granulocytes by auto-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Wegener's granulomatosis, A predominant role for the IgG3 subclass of ANCA*, Clin Exp Immunol, 1995, 101:227
13. JENNETTE CH, FALK RJ - *Pathogenesis of the vascular and glomerular damage in ANCA-positive vasculitis*, Nephrol Dial Transplant, 1998, 13:16-20
14. BOLTON WK - *Mechanism of glomerular injury: injury mediated by sensitized lymphocytes*, Seminar Nephrol, 1991, 11:285-293
15. SEDOR JR - *Cytokines, growth factors and glomerulonephritis immune-mediated renal disease*, Semin Nephrol, 1992, 12:428-440
16. JOHNSON RJ, FLOEGE J, COUSER WG, ALPERS CE - *Role of platelet-derived growth factor in glomerular disease*, J Am Soc Nephrol, 1993, 4:119-128
17. MAKKER SP - *Mediators of immune glomerular injury*, Am J Nephrol, 1993, 13:324-336
18. BRANDT J, PIPPIN J, SCHULTZE M ET AL - *Role of the complement membrane attack complex C5b-9 in mediating experimental mesangioproliferative glomerulonephritis*, Am J Kidney Dis, 1993, 22:378-386
19. KERJASCHKI D, SCHULZE M, BINDER S ET AL - *Transcellular transport and membrane insertion of C5b-9 membrane attack complex of complement by glomerular epithelial cells in experimental membranous nephropaty*, J Immunol, 1989, 143:546-552
20. RAUTERBERG EW, LIBERKNECHT HM, WINGEN AM, ET AL - *Complement membrane attack (MAC) in idiopathic IgA glomerulonephritis*, Kidney Int, 1987, 31:820-829
21. FALK RJ, TERRELL R, CHARLES LA ET AL - *Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals*, Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87:4115-4119

Valoarea rezonanței magnetice și a computer tomografiei în diagnosticul patologiei asociate osului temporal

Eda Gliga Baubec¹, Iunius P. Simu², Lia-Maria Simu³

Spectrul patologiei ce afectează osul temporal este larg, iar simptomatologia este deseori nespecifică. Computer tomografia (CT) este o modalitate excelentă de evaluare a patologiei ce afectează primar spațiile aeriene sau corticala osoasă. De asemenea, este utilă în aprecierea țesuturilor moi din multe leziuni (paragangliomul). Comparativ, rezonanța magnetică (RM) are valoare scăzută în evaluarea corticalei osoase normale și a aerului, deoarece ambele sunt lipsite de semnal. RM furnizează informații utile în aprecierea țesuturilor moi, a vaselor sanguine, a măduvei osoase degenerată adipos și a lichidului cefalo-rahidian. CT și RM sunt două metode complementare: CT demonstrează leziunile osoase, iar RM etalează componenta parenchimatoasă a leziunii și eventuala invazie vasculară.

Cuvinte cheie: patologia osului temporal, CT, RM.

The spectrum of pathology affecting the temporal bone is broad and the symptoms are often quite nonspecific. Thus imaging must simultaneously be a good survey study and be a highly specific examination. Computed tomography (CT) is excellent for evaluation of disorders that primarily affect the air spaces or the cortical bone. CT is also useful for evaluating the soft tissues in many lesions. By comparison, magnetic resonance imaging (MRI) has limited ability to evaluate normal dense cortical bone and air because both give MRI signal voids. MRI excels in the evaluation of the soft tissues, cerebro-spinal fluid, bone with fatty marrow and blood vessels. Frequently, CT and MRI are complementary: CT demonstrates the bone lesions and MRI more clearly displays any soft tissue lesion and vascular invasion.

Key words: temporal bone pathology, CT, MRI.

Anatomia osului temporal este complexă, uneori chiar confuză. Osul temporal este situat de o parte și de alta a bazei craniului și este format din 5 părți: scuama, apofiza mastoidă, stânca, partea timpanică și procesul stiloid.¹⁰

Imagistica osului temporal necesită modalități de înaltă rezoluție care să permită caracterizarea precisă a plăcilor osoase subțiri, a cavităților aeriice și a largii varietăți de țesuturi moi. Datorită radiologului este de a vizualiza structuri cu dimensiuni subcentimetrice cum ar fi scărița sau sacul endolimfatic. La fel de importantă ca și imagistica țesutului osos este și evaluarea țesuturilor moi, precum vasele sanguine, sinusurile venoase, lichidul cerebrospinal și ariile adiacente (glanda parotidă, nazofaringele și parenchimul cerebral).

Spectrul patologiei ce afectează osul temporal este larg, iar simptomatologia este deseori nespecifică. Computer tomografia (CT) este o

modalitate excelentă de evaluare a patologiei ce afectează primar spațiile aeriene (colecsteatomul) sau corticala osoasă (osteoscleroza). De asemenea, este utilă în aprecierea țesuturilor moi din multe leziuni (paragangliomul). Comparativ, rezonanța magnetică (RM) are valoare scăzută în evaluarea corticalei osoase normale și a aerului, deoarece ambele sunt lipsite de semnal. RM furnizează informații utile în aprecierea țesuturilor moi, a vaselor sanguine și a lichidului cefalo-rahidian. Este, de asemenea, utilă în evaluarea măduvei osoase degenerată adipos, care are intensitate caracteristică a semnalului și este apreciabilă ca o structură de țesut moale. CT și RM sunt două metode complementare, mai ales în leziuni precum paragangliomul, în care CT demonstrează distrucția osoasă, iar RM etalează componenta parenchimatoasă și eventuala invazie vasculară.⁷

Sistemele CT actuale, de înaltă rezoluție, oferă imagini excelente ale osului temporal. Principalele dezavantaje constau în: slaba definire a țesuturilor moi din labirintul otic și interiorul canalului auditiv intern, imposibilitatea obținerii imaginilor multiplanare și iradierea pacientului.

Examenul CT se impune în evaluarea spațiilor aerate și a osului, când contrastul intravenos este inutil, sau poate servi la aprecierea sistemului nervos și a structurilor vasculare, când substanța de contrast este indispensabilă.

¹Disciplina de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Disciplina de Radiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

³Disciplina de Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Eda Gliga Baubec, Disciplina de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș. Str. Gheorghe Marinescu, Nr. 38, 4300, Târgu-Mureș

Creșterea rezoluției RM în ultima perioadă a făcut din ea o metodă comparabilă sau chiar superioară CT în anumite situații. Tehnicile spin-echo convenționale au o rezoluție spațială limitată datorită grosimii secțiunii (3 mm) și timpului lung de achiziție. Noile tehnici spin-echo rapide, tehnici cu transformare Fourier bidimensională (2DFT) permit o achiziție rapidă de înaltă rezoluție, dar sunt încă limitate la o grosime considerabilă a secțiunii. Prin dezvoltarea unor gradienti mai puternici și mai rapizi, tehnicile tridimensionale spin-echo rapide (FSE – Fast Spin-Echo) permit îmbunătățirea imagisticii RM a leziunilor asociate osului temporal. Tehnicile gradient-echo se folosesc pentru obținerea imaginilor similare angiografiei (MRA – Magnetic Resonance Angiography). Pot fi folosite proiecții de maximă intensitate a semnalului (MIP – Maximum Intensity Projection), atât pentru vasele sanguine, cât și pentru structurile labirintului otic. Uneori este utilă injectarea intravenoasă a contrastului paramagnetic (Gadolinium-DTPA, Magnevist).

Imagistica osului temporal rămâne în fruntea dezvoltării tehnicilor de înaltă rezoluție. Provocarea pe care o reprezintă înțelegerea și interpretarea acestor imagini complexe este mult mai dificilă decât achiziționarea lor pentru că etalează o patologie ce nu a mai fost vizualizată anterior erei moderne a radiologiei.

Afecțiunile osului temporal se pot clasifica, la fel ca și ale celorlalte părți ale corpului, în: congenitale, inflamatorii, traumatice și tumorale; otosclerozele și displaziile osului temporal reprezintă patologia specifică.

Variațiile anatomice sunt foarte numeroase, interesând dimensiunea, conturul și orientarea spațială a structurilor osoase în regiunea temporală. Cele două criterii majore ce le diferențiază de anomaliile congenitale sunt: lipsa deficitului funcțional și faptul că substratul anatomic nu reprezintă un potențial patologic care periclitează starea de sănătate a individului.

ANOMALIILE CONGENITALE ALE OSULUI TEMPORAL

Osul temporal se dezvoltă din partea branhiială, ce provine din primul și al doilea arc branhiial, precum și din mezenchimul înconjurător și din partea otică, ce rezultă din vezicula auditivă și mezenchimul adiacent ei. Ontogeneza urechii externe și medii este independentă de cea a urechii interne, iar variantele anatomice și anomaliile congenitale reflectă acest aspect, în sensul că o porțiune a urechii poate fi normală, în timp ce cealaltă poate prezenta malformații grosiere.¹

Sindroame cu malformații congenitale multiple ale urechii

1. *Sindroame oto-cranio-faciale*: sindromul Treacher-Collins (disostoza mandibulo-facială), boala Crouzon (disostoza cranio-facială), sindromul Apert (acrocefalo-sindactilia), microsomia hemifacială.

2. *Sindroame oto-cervicale*: sindromul Goldenhar (displazia oculo-auriculo-vertebrală), sindromul Klippel-Feil (sinostoza a două sau mai multe vertebre cervicale), sindromul Wildervanck (sindrom cervico-oculo-acustic) și diostoza cleido-craniană.

3. *Sindroame oto-scheletale*: sindromul Pyle (displazia cranio-metafizeală), sindromul van der Hoeve (osteogeneza imperfectă), sindromul Hart (displazia fronto-metafizeală) și boala Albers-Schönberg (osteopetroza).

4. *Alte sindroame*: sindromul Pendred (hipotiroidism, gușă, deficite nervoase), sindromul Möebius (malformații auriculare, absența canalului facial, deficite nervoase), sindromul deleției cromozomului 18 (hipertelorism, hipoplazia feței, malformații cardiace și ale membrilor inferioare), sindromul DiGeorge (agenezie timică) și embriopatia talidomidică (malformații multiple cardiace, ale membrilor, gastro-intestinale, deficite nervoase).

Anomalii ale urechii externe

Malformațiile urechii externe pot interesa pavilionul sau CAE. Anomalia pavilionului (microtia) poate fi și izolată, dar se asociază deseori cu atrezia sau stenoza CAE, mai ales dacă este severă. În practica medicală se întâlnesc mai frecvent următoarele anomalii ale urechii externe:

- *stenoza CAE* – prin displazia inelului timpanic; poate fi difuz îngustat sau poate prezenta stenoze focale variabile; predisune la formarea colesteatomului care, prin mărirea dimensiunii, poate perfora timpanul și poate produce masive distrucții osoase;

- *atrezia CAE* – prin aplazia inelului timpanic; poate fi completă sau parțială, uni- sau bilaterală; deoarece pacienții cu atrezie de CAE nu au cum să fie examinați otoscopic, examenul CT cu înaltă rezoluție este singura modalitate de a evidenția o displazie concomitentă a orificiului urechii interne sau un colesteatom congenital sau câștigat; examenul CT vizualizează ori lipsa aerării urechii interne, ori o cavitate timpanică opacă, cu eroziuni ale pereților;

- *anomaliile articulației temporo-mandibulare* – deformarea condilului mandibular este frecvent asociată cu anomaliile inelului timpanic.

Anomalii ale urechii medii

Gradul lor depinde de implicarea unuia sau a ambelor arcuri branhiiale (mandibular și hioid). Cele mai frecvente sunt următoarele:

- *displazia inelului timpanic* – se asociază cu grade diferite de stenoză ale CAE; oscioarele pot fi normale sau fuzionate între ele;

- *aplazia inelului timpanic* – apare mai ales în malformațiile induse de ingestia de talidomidă de către viitoarea mamă; se asociază cu anomalii ale articulației temporo-mandibulare;

- *displazia primului arc branhial (mandibular)* – se concretizează prin malformații ale ochiului, urechii, mandibulei și palatului, ceea ce determină sindromul primului arc;

- *displazia celui de-al doilea arc branhial (hioid)* – se asociază cu malformații ale scăriței și ale canalului nervului facial.

Anomalii ale urechii interne

Aproximativ 20% din pacienții cu lipsa congenitală senzorieurală a auzului au malformații ale urechii interne, vizibile la examenul CT. În anomalia labirintului membranos diagnosticul radiologic este exclus, deoarece labirintul osos este de aspect normal.

Cele mai des întâlnite anomalii sunt:

- *anomalii ale canalelor semicirculare* – cel lateral este mai frecvent afectat, fiind excluse situațiile cu cointeresarea canalelor posterior și superior, în prezența unuia lateral indemni; uneori canalele sunt total absente;

- *anomalii ale vestibulului* – sunt rarisime cazurile în care nu se însoțesc de alte malformații și sunt induse de ingestia de talidomidă de către viitoarea mamă;

- *anomalii ale cohleei* – sunt variate, fiind propuse chiar clasificări ale lor;

- *anomalii ale canalului auditiv intern* – poate fi stenoizat sau atrezic; poate exista o dilatație izolată a canalului, cu semnificație patologică necunoscută; uneori poate fi prezent un sept osos complet, ce împarte canalul în două sau mai multe porțiuni;

- *anomalii ale apeductului vestibular* – variază de la dilatare accentuată, până la obstrucție totală.

CT rămâne modalitatea imagistică de elecție pentru evaluarea malformațiilor congenitale ale urechii interne, deoarece vizualizează simultan urechea externă și medie.³

ANOMALII VASCULARE LA NIVELUL OSULUI TEMPORAL

Cursul aberant al arterei carotide interne prin urechea medie a fost semnalat rar și numai la femei, în special în dreapta, fără a exista explicații logice pentru această predominanță.⁴ CT evidențiază o masă parenchimatooasă iodofilă în hipotimpan, ce se întinde aproape de aria ferestrei ovale, deplasând lateral membrana timpanică.

Absența parțială a carotidei în partea petroasă este însoțită de o arteră timpanică inferioară proeminentă care se exteriorizează prin canalul carotidian. La examenul CT se evidențiază o masă iodofilă și absența porțiunii verticale a canalului carotidian osos.

Agenezia carotidei interne este de etiologie neprecizată. Examenul CT evidențiază absența canalului carotidian din stânca temporalului sau un rudiment al acestuia. Se însoțește de multiple aberații ale vaselor restante (artera bazilară colaterală mult dilatată, dilatarea arterei comunicante posterioare ipsilaterale și a arterei oftalmice sau cerebrale anterioare ce provin din artera cerebrală medie).

Anomalile venei jugulare sunt reprezentate de: dispoziția înaltă a bulbului jugularei (deasupra inelului osos al temporalului); protruzia bulbului jugularei prin dehiscența podelei urechii medii; diverticulul jugularei, dispus supero-medial în stânca temporalului, față de dispoziția posterioară a unui bulb protruzat; agenezia jugularei și a sinusului sigmoid. Examenul CT evidențiază clar malformația și sistemul aberant de drenaj venos.

PATOLOGIA INFLAMATORIE A OSULUI TEMPORAL

Inflamațiile canalului auditiv extern

Examenul otoscopic este mult mai util, rolul CT fiind demonstrarea continuității patologiei CAE în urechea medie. Clinic, majoritatea patologiei CAE, inflamatorie sau neoplatică, este prezentă la pacienții în vârstă, în special la cei cu otite repetate.

Otita externă este de obicei benignă, autolimitată, dar se descrie și varianta "malignă", când terenul este reprezentat de un pacient diabetic în vârstă sau unul cu deficiențe imunitare. Atât examenul CT, cât și cel RM vizualizează limitele invaziei țesutului moale în regiunea subtemporală și dau informații exacte asupra stării foramenului stilomastoidian. CT este superior în evaluarea detaliilor privind implicarea urechii medii, mastoidei și a canalului nervului facial din interiorul temporalului.¹⁴

Cea mai des întâlnită "tumoră" benignă a CAE este *exostoza* ce apare în partea osoasă a canalului, de obicei la pacienți cu expunere prelungită la apă rece (înotători în mare sau piscine neîncălzite). Deși similară clinic, exostoza este distinctă de osteom care apare mai rar, este unilateral și originea temporală nu se limitează la CAE.

Acumularea de keratină exfoliată în osul CAE generează *keratoza obturantă sau colesteatomul CAE*, două entități clinice și

patologice total diferite. Keratoza obstruantă se evidențiază la pacienții sub 40 de ani, cu sinuzite și bronșiectazii în antecedente, se însoțește de durere severă și deficit auditiv de transmitere, fără otoree; este bilaterală, asociată cu anomalia membranei timpanice și ușoară lărgire a CAE, în care se găsește dopul de keratină. În colesteatomul de CAE este prezentă durerea surdă, fără pierderea acuității acustice.

Rolul examenului CT este de a determina extensia procesului patologic și prezența sau absența eroziunilor osoase. Deoarece segmentul mastoid al canalului nervului facial este localizat în imediata apropiere a inelului timpanic posterior, examenul CT este ideal pentru precizarea distanței dintre limita leziunii și aceste structuri cruciale.

Inflamațiile urechii medii și ale mastoidei

Deși legătura dintre ele este evidentă, otomastoidita acută și cea cronică sunt două boli total diferite. În timp ce otomastoidita acută este rezultatul unei infecții bacteriene, cea cronică este rezultatul disfuncției tubei lui Eustachio.

Otomastoidita acută reacționează perfect la antibioterapie, iar examenul CT este uneori inutil, evidențiind numai resturi nespecifice în urechea medie și mastoidă, acompaniate sau nu de câteva nivele de fluid. Se recomandă totuși pentru a vizualiza integritatea septelor mastoidiene, a lanțului de oscioare și a corticalei interne și externe a mastoidei. CT este modalitatea imagistică de elecție în demonstrarea majorității complicațiilor otomastoiditei acute.

Prin extensie directă, boala mastoidiană se poate insinua printr-un mic defect osos în corticala externă, generând un *abces subperiostal*, localizat adesea postauricular, deoarece osul trabecular este mai subțire în această regiune (triunghiul lui Macewen). Abcesele preauriculare sunt posibile când infecția se extinde preferențial de-a lungul zigomaticului. Dacă defectul osos se localizează în vârful mastoidei, infecția urmează calea mușchiului sternocleidomastoidian, generând așa numitul abces Bezold al gâtului. Prezența defectelor în corticala mastoidiană internă este foarte periculoasă, favorizând accesul la sinusul sigmoid și dura adiacentă, cu complicații precum: *tromboza sinusului*, *abcese intra* sau *extracerebrale*, *meningită* (prin extensie directă sau secundară a tromboflebitei retrograde). Otita medie necesită un examen CT atent al marginilor osului temporal, cu precădere a tegmenului, a patului sinus al și laminei cribroasă.

Tromboza sinusului venos este dificil de diagnosticat chiar și prin examen RM. Angiografia RM este cea mai utilă, radiologul trebuind să țină cont de variantele de mărime ale sinusurilor durale și de defectele focale din pereții sinusurilor date de prezența granulațiilor arahnoidale. Înaintea tranșării unui diagnostic trebuie făcută corelația cu starea pacientului, care este foarte gravă în tromboza de sinus sigmoid.⁶

Labirintita este o altă complicație a otomastoiditei acute, accesul infecției fiind făcut pe calea ferestrei ovale sau rotunde, iar examenul RM este de preferat pentru evidențierea ei.

Petrozita sau *apicita petroasă* este extinderea infecției la nivelul vârfului stâcii și se evidențiază numai la pacienții cu pneumatizarea acestei părți a temporalului. De aceea, denumirea de "osteomielită a apexului petros" pare mai nimerită. Examenul CT evidențiază resturi în celulele aerate din vârful stâcii, cu liza septelor osoase, uneori chiar cu ruperea corticalei osoase adiacente. RM poate demonstra extinderea către ganglionul Gasser din cavum Meckel. Simptomele clinice sunt caracteristice.

Otomastoidita cronică este consecința prezenței unei tube a lui Eustachio compromise (nefuncțională sau obstruată), cu scăderea consecutivă a presiunii intratimpanice. Complicațiile pot fi bine vizualizate prin examen CT. Retracția membranei timpanice, o complicație a otomastoiditei cronice, se diagnostichează otoscopic, examenul CT fiind necesar numai în suspiciune de defecte asociate de oscioare.

Colesteatomul dobândit este o colecție de keratină exfoliată ce se lărgeste concentric, în interiorul unui sac din epiteliu pavimentos stratificat keratinizat (piele localizată ectopic). De obicei este unic, secundar unui defect de membrană timpanică și se asociază cu distrucții osoase; eroziunile osculare generează surditate (Figura 1). Se evidențiază *fixație osculară* și în absența colesteatoamelor, tot ca o complicație a otomastoiditei cronice.

Inflamațiile urechii interne.

Sunt cunoscute sub numele de *labirintite* și reprezintă procesele inflamatoare ce afectează labirintul membranos. Etiologia este virală de obicei, dar poate fi și bacteriană, autoimună, luetică sau tuberculoasă. Manifestările CT sunt rare, iar examenul RM este de preferat. Evoluția îndelungată duce la înlocuirea labirintului cu țesut fibros care se osifică într-un stadiu ulterior, când poate fi evidențiat la examenul CT. Este stadiul final de evoluție, "urechea moartă".

TRAUMATISMELE OSULUI TEMPORAL

În evaluarea traumatismelor temporalului, CT și RM sunt complementare. CT este recomandat la pacienții cu pierdere posttraumatică a auzului, vertij, pierdere de lichid cefalo-rahidian, paralizia nervului facial. Se impune și o completare a examenului imagistic prin RM, mai ales dacă simptomatologia pledează pentru anomalii intracerebrale.

Fractura temporalului este neobișnuită în contextul traumatismului. Inițial poate fi mascată de alte manifestări cranio-cerebrale (Figura 2). "Semnul Battle", echimoza mastoidiană, poate orienta spre diagnostic.⁸

Imaginile detaliate sunt necesare la pacienții cu paralizie facială deoarece intervenția chirurgicală rapidă poate vindeca sau limita distrucția nervoasă. La examenul CT trebuie evaluat tot traiectul nervului facial, atât în secțiuni axiale, cât și coronale (dacă este posibil), în căutarea unui traiect de fractură sau a unei expansiuni localizate ce pledează pentru hematumul sau edemul intraneural.

Distrugerea tegmenului timpanic este cea mai comună cauză de otoree a lichidului cefalo-rahidian, situație în care examenul CT este obligatoriu.

Acuzele cele mai dese sunt vertijul și pierderea auzului. Aspectul CT este săracăcios; prezența pneumolabirintului este sugestivă în absența unei fracturi demonstrabile. Poate fi prezentă ruptura piciorului scăriței sau a ferestrei ovale. Când pierderea auzului este de transmisie, examenul CT oferă un diagnostic specific: afectarea membranei timpanice sau a oscioarelor, prezența hemotimpanului, confirmarea sau infirmarea unei condiții preexistente (otoscleroza, otita cronică medie).

OTOSCLEROZELE ȘI DISPLAZIILE OSULUI TEMPORAL

Osul temporal este unic în sensul că la nivelul său persistă, în mod normal, os endocondral embrionar, ca strat mijlociu al capsulei otice. Resorbția acestui strat, cu înlocuirea lui cu țesut osos spongios generează *otosclerozele sau otospongiozele*. Este un proces lent evolutiv, cu predominanță la sexul feminin, mai frecvent în decada a doua sau a treia de viață, cu localizare bilaterală. Afectarea ferestrei ovale se numește otoscleroză fenestrală, bine evaluabilă la examenul CT. În ultimii ani, otosclerozele fenestrale beneficiază de tratament chirurgical. Se impune o evaluare CT

preoperatorie pentru a stabili starea ferestrei ovale, a canalului nervului facial, a foramenului jugular și a apeductului cohlear. Obliterarea ferestrei rotunde face inutilă intervenția chirurgicală.¹³

Diagnosticul diferențial al demineralizării capsulei otice cuprinde: otoscleroza, osteogeneza imperfectă, boala Paget și afectarea sifilitică a temporalului.

Displaziile osului temporal sunt:

-*displazia fibroasă* – constă în proliferarea de țesut fibro-osos în interiorul osului. Examenul CT de înaltă rezoluție oferă maximum de detalii disponibile. Se evidențiază creșterea grosimii osului, cu densitate omogenă (70 – 130 UH) și pierderea aspectului trabecular. Toate aceste leziuni pot fi evidențiate și pe imaginile RM. Diagnosticul diferențial se face cu boala Paget, hiperparatiroidism, neurofibromatoza, fibromul osifiant, hiperostoza endostală, osteopetroza, osteogeneza imperfectă, chistul osos aneurismal;

-*osteogeneza imperfectă* – reprezintă un grup heterogen de boli generalizate ale țesutului conjunctiv ce conduc la nanism micromelic caracterizat prin fragilitate osoasă, osteoporoză, sclere albastre și dentinogeneză imperfectă. În cazul în care afectează temporalul, examenul CT prezintă proliferare de os slab mineralizat în jurul capsulei otice.

-*osteopetroza (boala Albers-Schönberg)* – este o boală ereditară rară, în care există un defect în mecanismul remodelării osoase. Există o formă benignă (autozomal dominantă) și una malignă (autozomal recesivă). La pacienții cu forma malignă, examenul CT prezintă densitate mastoidiană crescută, cu lipsa pneumatizării. La stabilirea diagnosticului se ține cont de ereditate, vârsta la care s-a manifestat boala și de modificările scheletale;

-*osteita deformantă (boala Paget)* – se evidențiază accentuată resorbție osteoclastică a trabeculelor osoase ale osului spongios sau a canalelor haversiene. Baza craniului poate fi implicată, cu începere la nivelul stâncii temporalului. Cea mai frecventă acuză este pierderea auzului, mai rar vertij sau tinită. Degenerarea malignă se întâlnește în 1% din cazuri;

-*displazia diafizală progresivă (boala Camurati-Engelmann)* – este o boală osteosclerotică progresivă rară. Examenul CT evidențiază îngroșarea moderată a bazei craniului, hiperostoza și scleroza. Urechea internă poate fi complet obstruată de osul sclerotic.¹¹

TUMORILE OSULUI TEMPORAL ȘI ALE UNGHIULUI CEREBELO-PONTIN

1. Neurinoamele (*schwannoamele*) de acustic

Schwannoamele sunt tumori extra-axiale benigne, cu creștere lentă, încapsulate, ce își au originea în teaca nervilor și sunt formate din celule Schwann dispuse într-o matrice colagenă. Schwannoamele de acustic au dimensiunea cuprinsă între câțiva milimetri și 5 până la 6 cm, dar au fost descrise și tumori de 8 cm. Majoritatea apar ca și mase sferice centrate de porul acustic, formând un unghi ascuțit cu osul adiacent, spre deosebire de meningioame a căror suprafață formează un unghi obtuz.

La examenul CT nativ, majoritatea (65%) sunt izodense cu cerebelul adiacent și nu sunt vizibile fără contrast intravenos. Restul sunt ușor hipodense, hiperdense sau heterogene. Calcificările sau hemoragiile intratumorale sunt rare. Încărcarea cu contrast este omogenă, prezentă în peste 90% din cazuri. Unele tumori prezintă încărcare inomogenă cu contrast, iar porțiunile inițial neîncărcate necesită timp îndelungat pentru a capta contrastul. De obicei, aceste zone sunt componente chistice.

Pe măsură ce cresc, pot lărgi unghiul cerebelo-pontin și pot împinge trunchiul cerebral spre partea contralaterală. Hidrocefalia sau edemul peritumoral depind de mărimea tumorii care, spre deosebire de meningioame, nu herniază în fosa mijlocie. Modificările osoase asociate neurinoamelor se limitează la CAI.¹²

2. Meningioamele și simulantele

Sunt tumori extra-axiale ce provin din celulele meningoteliale din vârful vililor arahnoidali și reprezintă 13 până la 20% din totalul tumorilor primare intracraniene. Se localizează excentric față de porul acustic, traversează tentoriumul și pătrund în fosa cerebrală medie, au o bază de implantare durală largă, cum ar fi pe peretele posterior al stâncii. La examenul CT spontan, meningioamele sunt izodense (31%) sau hiperdense (69%) cu cortexul. Majoritatea prezintă calcificări intratumorale, mai ales mici, nodulare. După administrare de contrast intravenos, meningioamele se încarcă uniform și puternic.²

Câteva procese inflamatorii și neoplastice ale meningelui pot mima aspectul meningioamelor: *hemangiopencitoamele, carcinoatoza meningeală, limfomul meningeal primar, melanomul malign primar, iar dintre bolile inflamatorii: sarcoidoza meningeală, boala Lyme, tuberculoza, sifilisul și pahimeningita hipertrofică cranială idiopatică.*⁴

3. Chistul epidermoid și alte chiste

Sunt pe locul trei ca și frecvență între tumorile unghiului cerebelo-pontin. Deși congenitale, devin simptomatice numai în adolescență sau în tinerețe. La examenul CT au densitate apropiată de a lichidului cefalorahidian și sunt neiodofile.

Chistele arahnoidiene, chistele congenitale epiteliale, dermoide sau neurenterice sunt greu de diferențiat de cele epidermoide. Diagnosticul diferențial are în vedere și craniofaringioamele, schwannoamele chistice, lipoamele. Deoarece conduita terapeutică este conservativă în lipoamele unghiului cerebelo-pontin, diagnosticul preoperator corect este foarte important.¹⁶

4. Schwannoamele nonacustice ale fosei posterioare

Aspectul acestor tumori se aseamănă cu al neurinoamelor de acustic, dar localizarea este diferită. Trebuie căutată cu atenție emergența tumorii și eventualele modificări ale foramenelor de la baza craniului. De notat că neurinoamele de acustic sunt de departe cele mai frecvente neurinoame intracraniale (95%), dar pot exista și tumori ale tecii nervului trigemen. Acestea pornesc intradural, din rădăcina nervului din unghiul cerebelo-pontin și cavum Meckel, sau extradural, din ganglionul Gasser, în fosa cranială medie. La examenul CT pot fi izodense sau ușor hipodense, uneori mixte, izo-hipodense. Sunt iodofile, încărcându-se precoce cu contrast, dar nu întotdeauna omogen.

5. Paragangliamele

La examenul CT, chiar RM, pot mima schwannoamele sau meningioamele. Paragangliamele se situează pe al doilea loc ca frecvență tumorală intratemporală. Cresc încet, rareori dau metastaze, dar produc leziuni osoase focalizate în jurul foramenului jugular. Au tendința de a crește spre zonele cu slabă rezistență, urmărind căile preexistente la nivelul temporalului (fisuri, septuri între celulele pneumatizate, canale vasculare, foramene). De obicei coboară de-a lungul jugularei, iar invazia în sistemului nervos central cauzează în final decesul. Datorită dimensiunilor variabile în momentul diagnosticului, aspectul CT este foarte diferit.

La examenul CT se poate evidenția o masă de țesut moale, iodofilă, de-a lungul venei jugulare interne sau a adventiției carotidei, ajungând adesea la nivel C2-C3 sau chiar mai jos. Tumorile de dimensiuni foarte mari pot distruge tuberculul jugular, canalul hipoglos și porțiuni din clivus și gaura occipitală mare. Extensia antero-superioară a tumorii poate afecta sinusul cavernos.



Figura 1. Colesteatom dobândit

Examenul CT evidențiază masa de țesut moale ce erodează osul și se extinde posterior în antrul mastoidian



Figura 3a. Osteom de canal auditiv intern.

Examenul CT demonstrează natura osoasă a leziunii ce pornește din peretele antero-superior al canalului.



Figura 2. Fractură longitudinală a osului temporal.

Traiectul de fractură se extinde către lanțul de oscioare, fără să le afecteze.



Figura 3.b. Imaginea MR T_1 -ponderată, achiziționată după injectarea intravenoasă de Gadolinium - DTPA vizualizează o masă hipointensă ce nu se încarcă cu contrast. Semnalul hipointens se menține în toate secvențele, fiind caracteristic corticalei osoase

6. Tumorile intra-axiale

Se întâlnesc ocazional în unghiul cerebello-pontin și iau naștere din trunchiul cerebral, cerebel sau ventriculul IV. Cele mai multe sunt astrocitoame și se întâlnesc la vârsta copilăriei. La examenul CT apar ca mase izo sau hipodense, slab iodofile. Astrocitoamele de grad înalt, difuze, au un prognostic rezervat, în timp ce cele mici, focalizate, pilocitice au un prognostic bun. Meduloblastoamele, tumorile vermiene cele mai frecvente ale copilăriei, se extind foarte rar la nivelul unghiului cerebello-pontin. Sunt hiperdense și puternic iodofile. Hemangioblastoamele sunt tumorile emisferice cele mai des întâlnite, alături de metastaze, la vârsta adultă. Ependimoamele și papiloamele plexului coroid provin din ventriculul IV. Determină simptomatologie când se dezvoltă spre foramenul Luschka. Ependimoamele tind să se calcifice, iar aceste porțiuni au densitate și iodofilie variabilă. Papiloamele sunt foarte bine conturate, ușor hiperdense și moderat iodofile.

7. Tumorile intracraniculare

Diagnosticul diferențial al leziunilor intracraniculare diferă foarte puțin față de masele unghiului cerebello-pontin și cuprinde, în ordinea frecvenței: neurinoamele de acustic (90% din tumorile intracraniculare), neurinoamele de nerv facial, meningioamele, tumori vasculare intracraniculare, metastazele (foarte rare), lipioamele, limfoamele, osteomul, melanomul, gliomul, hamartomul de nerv acustic (Figura 3).⁹

8. Tumorile canalului auditiv extern

Sunt benige și maligne. În cadrul tumorilor benigne sunt citate și anumite procese inflamatorii și sunt reprezentate de: keratoza obturantă, colesteatomul canalului auditiv extern, exostoza, osteomul, ceruminoamele benigne precum adenomul ceruminos și adenomul pleiomorfic. Tumorile maligne cele mai frecvente în această zonă sunt: carcinomul cu celule scuamoase, ceruminoamele maligne precum carcinomul adenoid chistic, metastazele, carcinomul cu celule bazale, melanomul malign, condrosarcomul, osteosarcomul, limfomul, mielomul.

9. Tumorile urechii mijlocii

De departe cea mai des întâlnită tumoră benignă a acestei zone, paragangliomul este urmat ca frecvență de granulomul de colesterol, hemangiom, schwannomul de nerv facial sau coarda timpanului, meningiom, adenomul de diverse forme și coristom (țesut ectopic de glandă salivă). Tumorile maligne sunt puțin numeroase, substratul morfopatologic fiind dat de: carcinomul cu celule scuamoase, rhabdomyosarcomul (în copilărie), limfoame, melanoame, adenocarcinoame.

10. Tumorile mastoidei și vârfului stâncii

Tumorile mastoidei sunt deseori maligne: carcinomul cu celule scuamoase, adenocarcinomul,

carcinoamele nediferențiate, histiocitoza cu celule Langerhans. Procesele tumorale benigne includ: osteomul și neurinomul de facial, avându-se în vedere displazia fibroasă pentru diagnosticul diferențial. Prin evidențierea clară a marginilor osoase, CT este de preferat RM în diferențierea tumorilor benigne de cele maligne. În displazia fibroasă, în ciuda modificărilor osoase mari, marginile sunt bine conservate, inclusiv canalul nervului facial.¹⁵

Leziunile vârfului stâncii provin fie din interiorul ei (granulomul de colesterol, chistul epidermoid intrapetros, anevrismul carotidian intrapetros), fie se extind la acest nivel de la structurile de vecinătate (condrosarcomul, meningiomul, neurinomul de trigemen, epidermoidul intradural).

BIBLIOGRAFIE

1. ANDRONESCU A - *Anatomia dezvoltării omului*, Embriologie medicală, Editura Medicală, București, 1987, 45-47:207-224
2. BURGER PC, SCHEITHAUER BW - *Tumors of the Central Nervous System*, Armed Forces Institute of Pathology Washington, 1994:259-287
3. CHAKERES DW, OEBLER M, SCHMALBROCK P, STONE W - *Temporal Bone Imaging*, In: Head and Neck Imaging, 3rd, ed by Som PM, Curtin HD, Mosby Year Book, 1996:1319-1351
4. CHIRAS J - *Les Tumeurs Cerebrales*, In: Neuroradiologie et Radiologie ORL, Guérbet, 1994:101-113
5. DAHNER W - *Radiology Review Manual*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1991:89-191
6. FISCHER HW, KETONEU L - *Radiographic Neuroanatomy, A Working Atlas*, Ed McGraw Hill, Inc Health Professions Division, 1991
7. GERHARDT P, FROMMOLD W - *Atlas of Anatomic Correlations in CT and MRI*, Thieme Medical Publishers, Inc New York, 1988:29-95
8. GROSSMAN RJ, JONSEM DM - *Neuroradiology*, The requisites Mosby Year Book, 1994
9. KREMER P, FORSTING F, HAMER J, SARTOR K - *MR enhancement of the internal auditory canal induced by the tissue implant after resection of acoustic neuroma*, An J Neuroradiol, 1998, 19:115-118
10. MAROS T, LAZAR L, SERES-STURM L - *Anatomia descriptivă și topografică a omului*, Vol II, Litografia Târgu Mureș, 1969:108-13, 234-248, 277-282
11. OSBORN AG - *Diagnostic neuroradiology*, St. Louis Mosby, 1994
12. SARTOR K - *MR imaging of the brain: tumors*, Europ Rad, 1995, 9:1047-1055
13. SNELL RS - *Clinical neuroanatomy for medical students*, 2nd Edition, Boston, Little Brown and Company, 1987
14. SWARTZ JD, HARNISBERGER H - *Imaging of the temporal bone*, Thieme, Stuttgart New York, 1998
15. TAVERAS JM - *Neuroradiology and Radiology of the Head and Neck*, Philadelphia: JB Lippincott, vol.3, 1989, ch:112:1-10
16. VEILLON F, RIEHM S, ROEDLICH MN, TONGIO J, CHENARD MP, KARMODY C - *Imaging of the temporal bone and face (tumors and pseudotumors)*, Sallyabus, Radiologic-pathologic correlations, 1999:569-575

Ecografia tiroidiană: importanța și rolul ei în diagnosticul afecțiunilor tiroidiene

Camelia Gliga

Dintre multiplele metode imagistice aplicabile tiroidei, ultrasonografia este cea mai sensibilă și cea mai economicoasă metodă de vizualizare a detaliilor anatomice și relațiilor structurale ale glandei. Ecografia a găsit în domeniul patologiei tiroidiene un vast câmp de aplicare și a modificat fundamental viziunea clinică asupra tiroidei bazată pe palpate. Ea este prima alegere în detectarea morfologiei tiroidiene anormale. Cu toate acestea specificitatea ultrasonografiei tiroidiene este scăzută, ea neputând studia benignitatea anomaliilor morfologice care sunt prezente în zonele cu gușă endemică

Cuvinte cheie: tiroidă, ecografie, nodul tiroidian.

Among the many imagistic diagnosing methods applicable to the thyroid, ultrasonography is the most sensitive and economical method of visualising the anatomical details and the structural relationships of the gland. Echography found a wide field of applicability in the thyroid pathology and it changed fundamentally the clinical image of the thyroid based on palpation. Ultrasonography is the first choice in the detection of the thyroid pathologic morphology. Despite this, the thyroid ultrasonography has low specificity, being not able to differentiate the benign and malignant morphological lesions which are present in the endemic goitre zones.

Key words: thyroid, ultrasonography, nodule.

Dintre multiplele metode imagistice aplicabile glandei tiroide, ultrasonografia este cea mai sensibilă și cea mai economicoasă metodă de vizualizare a detaliilor anatomice și a relațiilor structurale ale glandei.¹ Ecografia a găsit în domeniul patologiei tiroidiene un vast câmp de aplicare^{2,3} și a modificat fundamental viziunea clinică asupra tiroidei bazată pe palpate.⁴ Ea este prima alegere în detectarea morfologiei tiroidiene anormale. Cu toate acestea, specificitatea sonografiei tiroidiene este scăzută, ea neputând studia benignitatea anomaliilor morfologice care sunt prezente în zonele cu gușă endemică.⁵ Sonografia tiroidiană dă informații asupra:⁶

- mărimea organului: normal/mărit/micșorat;
- lipsa anumitor părți din organ sau asimetrie și anomalii ale organului ca de exemplu prezența lobului piramidal;
- mărimea lobului restant tiroidian după intervenții terapeutice (operații, tratament cu iod radioactiv);
- existența modificărilor locale, localizarea nodulilor, chistelor, regresii, cicatrici;
- determinarea ecogenității: - normal (omogen, fin granular și în limitele medii ale ecogenității), hipocogen sau transonic (cavități cu conținut lichidian), hiperecogen (calcificări sau osificări).

ECOGRAFIA TIROIDIANĂ: POSIBILITĂȚI ȘI GRANITE⁷

Posibilități:

- determinare exactă a volumului glandei;
- informații asupra simetriei;
- informații asupra structurii;
- identificarea formațiunilor circumscrise;
- controlul în evoluție a diferitelor afecțiuni.

Granițe, limite:

- guși foarte mari;
- evidențierea părților retrosternale;
- informații asupra funcției tiroidiene;
- informații asupra caracterului benign sau

malign al leziunii.

Aspectul ecografic al tiroidei normale:

Deși tiroida normală se delimitează ecografic mai dificil, cu ajutorul structurilor subiacente (traheea, venele jugulare, arterele carotide, fascia), ușor reperabile ecografic, se poate determina cu suficientă precizie mărimea glandei.

Tiroida are un aspect ecografic uniform, omogen, de mici punctișoare și linii. În scara gri, distribuția ecourilor este uniformă, amplitudinea lor fiind joasă. Cel mai ușor se delimitează suprafața postero-mediană, în raport cu traheea, și fața posterioară a lobilor, în raport cu arterele carotide interne și venele jugulare interne.

INDICAȚIILE ECOGRAFIEI TIROIDIENE

I. Determinarea volumului tiroidian:

Chiar efectuată de către practicienii experimentați, palparea nu mai poate fi utilizată pentru astfel de studii deoarece există tendința de supraevaluare a glandelor mici și de subevaluare a celor de volum mare.⁸ Metoda presupune determinarea pentru fiecare lob a lungimii (L), lățimii (l) și grosimii (g), acestea din urmă măsurate la nivelul unirii treimii inferioare cu cea medie, și integrarea dimensiunilor obținute în una din următoarele formule de calcul a volumului unui ovoid în rotație:

$$V = L \times l \times g \times \pi / 6 (=0,523) \quad ^{2,9}$$

$$V = L \times l \times g \times 0,479 \quad ^{6,7}$$

$$V = L \times l \times g \times 0,5 \quad ^9$$

Volumul total se calculează prin adunarea valorilor celor doi lobi tiroidieni iar volumul istmului este în acest caz neglijat.^{6,7}

Diferența dintre volumul calculat ecografic și cel real oscilează între 4-6% pentru dimensiunile calculate pe ecran și 8-18% pentru dimensiunile determinate pe clișee radiografice.² Prezența nodulilor modifică conturul lobilor, falsificând dimensiunile determinate și implicit volumul.²

Determinarea ecografică a volumului tiroidian se folosește în studiile epidemiologice asupra incidenței gușii la copii. Deoarece aprecierea clinică a dimensiunilor tiroidei este imprecisă, mai ales la copii, volumul determinat prin palpate fiind supra sau subevaluat, determinarea ecografică a volumului tiroidian este în mod deosebit recomandată ca indicator al deficitului iodat, în special în arile endemice în care gușa vizibilă este rară.^{10,11}

O altă utilizare a ecografiei în ceea ce privește măsurarea volumului tiroidian este aplicarea ei la adulți. Se consideră gușă situația în care volumul tiroidian depășește 25 ml la bărbați, 18 ml la femei^{6,7,12} și 8 ml la copii de 13 ani respectiv 4 ml la copii de 6 ani.⁶

De asemenea, ecografia constituie metoda cea mai rapidă și cea mai puțin costisitoare de urmărire a evoluției gușilor difuze sub tratament cu hormoni tiroidieni (Figura 1).^{3,11}

II. Studiul malformațiilor congenitale ale tiroidei și al hipotiroidismului congenital:

Ecografia permite identificarea următoarelor malformații ale tiroidei:^{3,13}

- hemiagenzia tiroidiană-sindromul de lob unic, evitând teste inutile la TSH.
- hipoplazia tiroidiană.
- persistența ductului tireoglos dacă acesta are o evoluție chistică.

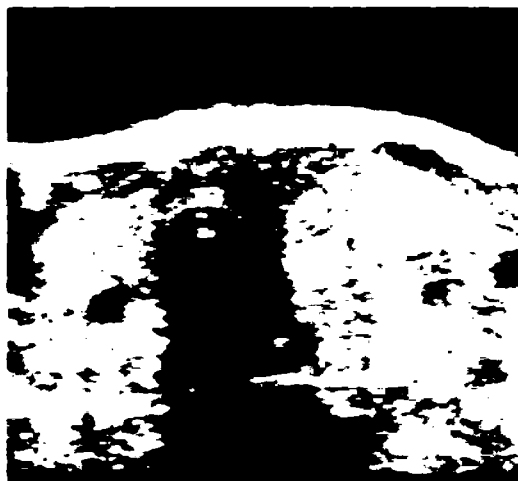


Figura 1. Noduli în ambii lobi tiroidieni, hiperecogeni, bine delimitați. Diagnostic: gușă polinodulară.

Ectopia tiroidiană poate fi detectată corect numai prin scintigrafie cu radioiod.¹ Metoda este utilă pentru studiul tiroidei la noii-născuți cu TSH crescut și aspect clinic de hipotiroidism congenital. Imaginea tiroidei poate fi absentă, normală sau mai mare decât normalul (hipotiroidism cu gușă). Ecografia tiroidiană permite de asemenea urmărirea cazurilor care prezintă creștere tranzitorie a TSH în perioada postnatală.¹⁴

III. Ecografia în studiul patologiei inflamatorii a tiroidei:

Tiroidita subacută se caracterizează prin volum tiroidian crescut și zone transonice de dimensiuni foarte reduse, diseminate.¹⁵ În alte situații, hipoeecogenitatea este difuză. Evaluările ecografice succesive sunt ușor de executat și permit urmărirea restabilirii fără sechele a pattern-ului ecografic normal. Formele focale pot crea imagini pseudonodulare cu caracter hipoeecogen sau chiar chistic.^{9,15}

Tiroidita acută bacteriană este o eventualitate foarte rară care poate să apară prin propagarea unei infecții din vecinătate sau prin grefa microbiană pe un neoplasm tiroidian, frecvent nediferențiat. Se caracterizează prin zone hipoeecogene sau transonice diseminate, uneori de dimensiuni mari, cu pereți neregulați.⁹

IV. Ecografia în studiul patologiei autoimune a tiroidei:

În boala Basedow-Graves aportul ecografiei se reduce în momentul diagnosticului la precizarea volumului glandular, a pattern-ului mai mult sau mai puțin hipoeecogen al glandei și a eventualelor noduli, contextul hormonal fiind evocator.¹⁶ Metoda are o deosebită valoare predictivă pentru evoluția bolii Graves sub

tratament cu antitiroidiene. Recurența la sfârșitul perioadei terapeutice a apărut în 93% dintre cazurile cu pattern hipoeogen și numai în 55% dintre cazurile cu tiroidă normoeogenă.¹⁶ La debutul unei tireotoxicoze, ecografia permite diferențierea unei boli Basedow de o tiroidită silențioasă, aceasta din urmă fiind caracterizată printr-o ecostructură mai intens hipoeogenă și un volum glandular mai mic.¹⁷

În tiroidita autoimună ecostructura tiroidiană este intens hipoeogenă, comparabilă cu cea a musculaturii gâtului.¹² Ecografia permite determinarea volumului tiroidian, a topografiei și a eventualelor noduli.¹² Tiroidita atrofică se caracterizează prin volum tiroidian redus și pattern intens hipoeogen în 96% din cazuri.¹⁸ Gradul de hipoeogenitate se corelează pozitiv cu profilul imunologic și cu riscul de apariție a hipotiroidiei.¹⁹ Metoda este superioară scintigrafiei, fiind procedeul de primă instanță pentru diagnosticul hipotiroidismului datorat variantei atrofice a tiroiditei autoimune.¹⁸

În prezența anticorpilor antitiroglobulinici post-partum, 45% dintre femeile cu tiroidă hipoeogenă dezvoltă tiroidită post-partum, valoarea predictivă a hipoeogenității pentru apariția acestei afecțiuni fiind de 78%.²⁰ Metoda este ideală pentru detectarea screening a tiroiditei post-partum.²¹

Cu excepția ecografiei, nici un alt test izolat nu poate furniza mai multe informații în tiroidita autoimună.²²

V. Aportul ecografiei în detectarea și tratamentul nodulilor tiroidieni:

Ecografia este metoda de primă instanță pentru studiul patologiei nodulare a tiroidei.²³ 20% dintre nodulii identificați ecografic nu pot fi depistați prin palpare și 33% nu sunt detectabili scintigrafic.²⁴

Metoda permite:

- Studii epidemiologice cu caracter de screening asupra incidenței nodulilor tiroidieni;
- Precizarea caracteristicilor morfologice ale nodulilor, cu o anumită valoare predictivă asupra malignității;
- Ecoghidarea puncției cu ac subțire în scop diagnostic sau pentru terapia neconvențională a nodulilor (necrozare);
- Studiul volumului de țesut tiroidian cu funcție autonomă;
- Studiul evoluției nodulilor tiroidieni sub tratament supresiv cu hormoni tiroidieni.

Identificarea nodulilor tiroidieni cu caracter de screening, urmată de evaluare citologică și rezecție sau supraveghere sub tratament frenator constituie una dintre indicațiile principale ale ecografiei. Nu este încă certă semnificația patologică a nodulilor mici, detectați ecografic dar nu și clinic, pentru viitorul bolnavilor.

Ultrasonografia este foarte sensibilă pentru detectarea leziunilor, identificând nodulii chistici de 2 mm și nodulii solizi de 3 mm în glanda tiroidă. Cele mai importante caracteristici ale nodulilor tiroidieni includ consistența internă (solidă sau chistică), ecogenitatea și aspectul calcificărilor (Figura 2).²⁵ Aspectul ecografic tipic pentru nodulul benign include prezența unei largi componente chistice, calcificare periferică, textura hiperecogenă și uneori un halou periferic transonic (Figura 3). Caracteristica tipică pentru leziunile maligne este masa neregulată, rău definită, hipoeogenă (Figura 4). Calcificările pot fi detectate la 13% din toți nodulii tiroidieni. Calcificările periferice sunt de obicei benigne, în timp ce calcificările punctate și fine într-un nodul sugerează malignitatea.²⁵



Figura 2. Nodul izoeogen cu halou periferic hipoeogen. Diagnostic. adenom folicular.

Ecoghidarea puncției cu ac subțire a ameliorat mult performanțele investigației citologice,²⁶ permițând abordarea leziunilor tiroidiene dificil de palpat sau chiar nepalpabile, cu reale șanse de a se obține specimene adecvate.²⁷

Ecoghidarea oferă securitate pacientului și medicului în efectuarea de tratamente neconvenționale ale nodulilor tiroidieni: sclerozare, necrozare.²⁸ Calcularea volumului nodulilor sau țesutului tiroidian cu funcție autonomă a permis identificarea volumului critic pentru apariția tireotoxicozei-16 ml.²⁹ Calcularea volumului zonelor tiroidiene cu funcție autonomă este utilă pentru profilaxia tireotoxicozelor induse de contaminare iodată, mai ales la vârstnici.³⁰

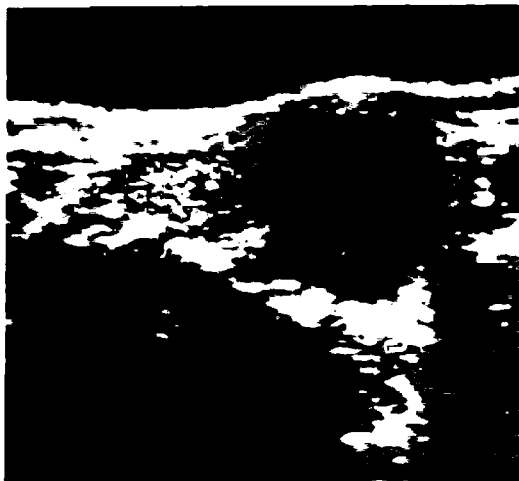


Figura 3. Nodul transonic bine delimitat. Diagnostic: chist seros.



Figura 4. Nodul mixt hipoeogen, slab delimitat, cu mai multe zone transonice. Diagnostic: cancer tiroidian.

Ecografia este metoda de elecție pentru aprecierea evoluției nodulilor tiroidieni sub tratament supresiv cu hormoni tiroidieni deoarece palparea poate fi influențată de reducerea țesutului adiacent creind falsa impresie de scădere a volumului nodular.^{3, 24, 28}

ROLUL ECOGRAFIEI DOPPLER ÎN DIAGNOSTICUL BOLILOR TIROIDIENE ⁶

Ecografia Doppler se bazează pe vizualizarea color a vascularizației de la nivelul glandei tiroide. Ea poate pune în evidență o hipertiroidie, afecțiune care se manifestă în general printr-o accentuare a vascularizației la nivelul tiroidei.

Printre utilitățile acestui tip de sonografie se numără și diferențierea unui adenom autonom de un nodul tiroidian hipofuncțional prin evidențierea accentuării semnalului color Doppler în zona perinodulară a adenomului tiroidian autonom. De asemenea, se pot obține informații asupra stării funcționale a tiroidei (hiperfuncție de exemplu) prin determinarea circulației la nivelul arterelor tiroidiene inferioare.

Această metodă de investigație este în prezent în curs de cercetare iar sensibilitatea și specificitatea ei diagnostică se situează sub cea a metodelor de investigație clasice (scintigrafia pentru diagnosticarea adenomului autonom, laboratorul în determinarea funcției tiroidiene).

BIBLIOGRAFIE:

1. KONISHI J - *Diagnostic imaging of the thyroid*, Nippon Naibunpi Gakkai Jasshi 1992, 68:665-675
2. AZAGRA J S, FREDERIC N, DEMEESTER-MIRKINE N, ET AL - *Valeur de l'ecographie pour la mesure des volumes de la glande thyroïde et des ses lésions*, J Radiol (Paris) 1990, 71:109-111
3. GIMONDO P, MIRK P, MESSINA G, ET AL - *Il ruolo dell'ecografia nella patologia tiroidea*, Minerva Medica 1993, 84:671-680
4. BRANDER A, VIIRINKOSKI P, NICKOLS J, KIVISAARI L - *Thyroid gland: US screening in a random population*, Radiology 1991, 181:683-687
5. REINHARDT M, MOSER E - *Modern diagnostic procedures in thyroid disorders*, Simpozionul național de Endocrinologie, Iași, 5-6 mai 1995, 41-47
6. MANN K, - *Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankheiten*, Der Internist 1997, 38:177-185
7. ZIEGLER R, *Rationale Stufendiagnostik in der Endocrinologie: Struma, Adipositas, unklare Rückenschmerzen*, Der Internist 1996, 37:140-147
8. JARLOV A E, HEGEDUS L, GJORUP T, HANSEN J E - *Accuracy of clinical assesment of thyroid size*. Danish Med Bull 1991, 38:87-89
9. KLIMA G - *Schilddrüsen-sonographie*, 1989, Urban and Schwartzenberg München-Wien-Baltimore, 13-60
10. DELANGE F - *Iodine deficiency in Europe*, Thyroid International, 1994, 3:1-20
11. GONCZI J, SZABOLCZ T, MAGYAR E - *Sonographische schilddrüsen-volumetrie*, Actuelle Radiol, 1993, 3:283-285
12. GUTENKUNST R, HAUFERMAN W, LOHRS U, SCRIBA P C - *The value of ultrasonography in the detection of lymphocytic thyroiditis*, Thyroperoxidase and thyroid autoimmunity 1990, 207:321-327
13. TURPIN G, HESHMATI H M, - *L'echographie a-t-elle modifie la strategie therapeutique en pathologie thyroïdienne*, J Radio, 1990, 71:69-70

14. UEDA D, MITAMURA R, SUZUKI N, ET AL - *Sonographic imaging of thyroid gland in congenital hypothyroidism*, Pediatric Radiology, 1992, 2:102-105
15. DUMITRIU L, GUDOVAN C - *Endocrine diagnosis by ultrasound I. Thyroid, parathyroid and adrenal glands*, Rev Roum Med Chir Endocrinol 1987, 23:3-12
16. VITTI P, RAGO T, MANCUSSI F, ET AL - *Thyroid hypoechogenicity pattern at ultrasonography as a tool for predicting recurrence of hyperthyroidism after medical treatment in patients with Graves disease*, Acta Endocrinologica 1992, 126:128-131
17. MIYAKOVA M, TSUSHIMA T, ONODA N, ET AL - *Laboratory findings in patients with silent thyroiditis*, J Endocrinol Invest 1992, 15:289-295
18. VITTI P, LAMPIS M, PIGA M, LOVISELLI A, ET AL - *Diagnostic usefulness of thyroid ultrasonography in atrophic thyroiditis*, J Clin Ultrasound, 1994, 22:375-379
19. MARCOCCI C, VITTI P, CETANI F, ET AL - *Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism*, J Clin Endocrinol Metab 1991, 72:209-213
20. ADAMS H, JONES M C, OTHMAN S, ET AL - *The sonographic appearance in postpartum thyroiditis*, Clinical Radiol, 1992, 45:311-315
21. ZIMMERMAN P, TAKALO T, POYHNEN L, PUNNONEN P - *Ultrasonographie of the thyroid in pregnancies complicated by autoimmune thyroid disease*, J Clin Ultrasound, 1993, 21:109-113
22. SOSTRE S, REYES M M - *Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis*, J Endocrinol Invest 1991, 14:115-121
23. VNOATCHENKO S L, OKEANOVA T A, BRONSTEIN M, - *Fine needle puncture biopsy and metodes to image the thyroid gland in the diagnosis of nodular goiter*, Probl Endocrinol (Mosk), 1993, 39:30-33
24. NAOUM A - *Evaluation de l'echographie dans le diagnostic des nodules thyroïdiens*, Annales d'Endocrinologie, 1993, 54:232-234
25. READING C C, GORMAN C A - *Thyroid imaging techniques*, Clin Lab Med 1993; 13:711-724
26. BOLAND G W, LEE M J, MUELLER P R, MAYO-SMITH W, ET AL - *Efficacy of sonographically guided biopsy of thyroid masses and cervical lymph nodes*, Amer J Roentgenol, 1993, 3:283-285
27. SANCHEZ R B, VAN SONNERBERG E, DAGOSTINO H B, ET AL - *Ultrasound guided biopsy of nonpalpable and difficult to palpate thyroid masses*, J Am Coll Surg, 1994, 78:33-37
28. TRAMALLONI J, LEENHARDT L - *Ecographie des nodules thyroïdiens-ce qu'en attend le clinicien*, J Radiol, 1994, 75:187-190
29. EMRICH D, ERLENMAIER U, POHL M, LUIG H - *Determination of the autonomously functioning volume of the thyroid*, Eur J Nucl Med, 1993, 20:410-414
30. GRUN R, GRZINWOTZ R, SODOMANN C P, KAFFARUNK H - *Häufigkeit und bedeutung fokaler schilddrüsenerkrankungen bei Klinikpatienten Medizinische Klinik* 1992, 87:113-117

Modificări citologice în tireopatii

Camelia Gliga, Angela Borda

Frecvența nodulilor tiroidieni este mare mai ales în zonele endemice. Foarte puțini din acești noduli sunt maligni și de aceea intervenția chirurgicală poate fi inutilă și de asemenea costisitoare în cazul în care este folosită ca metodă de excludere a malignității tiroidiene. De aceea, toți nodulii tiroidieni trebuie investigați folosind o metodă morfologică neinvazivă de diagnostic - puncția biopsie cu ac fin a tiroidei. Puncția biopsie cu ac fin este în prezent foarte folosită în detectarea modificărilor citologice mai ales în cazul nodulilor reci tiroidieni. Rezultatele sunt concludente pentru carcinomul papilar (caracteristicile nucleare) și orientative pentru carcinomul vezicular (leziuni suspecte-hipercelularitate). Practicarea citologiei tiroidiene a permis reducerea numărului intervențiilor pe tiroidă eliminând un număr mare de leziuni benigne. Procentul cancerelor tiroidiene evidențiate în nodulii reci operați a crescut de la 10% la 30-40%.
Cuvinte cheie: tiroidă, citologie

The frequency of the thyroid nodules is high especially in the endemic zones. Very few from these nodules are malignant, that is why surgery could be useless and also expensive as a infirmative method of thyroid malignancy. So all thyroid nodules must be investigated by using a noninvasive morphological method of diagnose - the fine needle thyroid punch biopsy. The fine needle punch biopsy is now used in the detection of cytological changes especially in the cold thyroid nodules. The results are conclusive for the papilar carcinoma (the nuclear features) and orientative for the vesicular carcinoma (suspect lesions - hipercelularity). The use of the thyroid cytology made possible the reduction of the surgical interventions on thyroid by recognising a high number of benign lesions. The rate of the thyroid malignancies at the operated cold nodules rose from 10% to 30-40%.
Key words: thyroid, cytology

Frecvența nodulilor tiroidieni este mare mai ales în zonele endemice. Foarte puțini din acești noduli sunt maligni și de aceea intervenția chirurgicală poate fi inutilă și de asemenea costisitoare în cazul în care este folosită ca metodă de excludere a malignității tiroidiene. De aceea, toți nodulii tiroidieni trebuie investigați folosind o metodă morfologică neinvazivă de diagnostic - puncția biopsie cu ac fin a tiroidei.¹ Metoda are o acuratețe diagnostică considerabilă și este lipsită de riscuri sau durere pentru pacient.

Puncția biopsie cu ac fin a fost mult timp considerată ca fiind fără valoare în materie de patologie tiroidiană. În prezent ea este foarte larg folosită. Prelevarea se efectuează cu un ac fin montat la o seringă de 20 ml la care este inserat un pistol.

Materialul este etalat pe o lamă și este fixat în alcool-eter și colorat apoi cu May-Grunwald-Giemsa sau Papanicolau.²

Rezultatele sunt concludente pentru carcinomul papilar (caracteristicile nucleare) și orientative pentru carcinomul vezicular (leziuni suspecte-hipercelularitate).³

Practicarea citologiei tiroidiene a permis reducerea numărului intervențiilor pe tiroidă eliminând un număr mare de leziuni benigne.

Procentul cancerelor tiroidiene evidențiate în nodulii reci operați a crescut de la 10% la 30-40%.⁴

MODIFICĂRI CITOLOGICE ÎN AFECȚIUNILE TIROIDIENE

Bolile tiroidiene pot fi clasificate în următoarele categorii:⁵ defecte congenitale, boli inflamatorii, hiperplazii și neoplasme.

A. Defecte congenitale:

Chisturile ductului tireoglos apar de obicei la nivelul liniei mediane a gâtului. Aspiratele obținute din astfel de chisturi sunt de obicei vâscoase, cu lichid galben, care conține celule inflamatorii, fagocite și celule epiteliale benigne.⁶

B. Bolile inflamatorii:

Se pot distinge patru tipuri de tiroidite: acută supurativă, subacută granulomatoasă, cronică limfocitară și fibroasă.

1. *Tiroidita acută supurativă*. Este o afecțiune primară rară cu o marcată hipertrofie tiroidiană însoțită de durere intensă la palpare. Aspiratul conține numeroase leucocite și câteva celule foliculare.⁷ Această tiroidită purulentă se poate dezvolta frecvent ca o complicație a unui carcinom anaplastic al tiroidei urmată de necroza țesutului tumoral. Prin urmare, un diagnostic primar de tiroidită acută trebuie pus cu mare grijă. Puncția biopsie trebuie repetată în scopul excluderii malignității. Urmărirea atentă a pacientului este obligatorie.

2. *Tiroidita subacută granulomatoasă* (de Quervain). Un pacient afectat de această boală are de obicei un istoric de febră sau sindrom tip gripă. Glanda tiroidă este deseori sensibilă la palpare și moderat mărită într-o parte sau în ambele părți. În aspirat aspectele caracteristice sunt celulele multinucleate gigante, complexe celulare epiteloide și limfocitele amestecate cu celule foliculare mici, degenerare.

Celulele multinucleare gigante sunt obligatorii dar nu sunt patognomonice în tiroiditele subacute. Ele pot fi deseori văzute într-un număr semnificativ în carcinomul papilar și ocazional în tiroidita limfocitară cronică și gușa coloidală.

3. *Tiroidita limfocitară cronică* (Hashimoto). Această afecțiune este mai frecventă decât se consideră în general. În formele tipice glanda tiroidă este mărită simetric și fermă. Aspiratul este adeseori bogat celular și conține grupuri de celule oncocitare foliculare, limfocite și plasmocite. Oncocitele (celulele oxifile, Hürthle, Askanazy) sunt caracterizate prin citoplasma lor foarte abundentă, fin granulară și densă cu margini celulare distincte.^{2, 8, 9} Grupuri de celule foliculare mari, hiperfuncționale, cu vacuole marginale citoplasmice sunt frecvent întâlnite (diagnostic diferențial cu gușa toxică). Limfocitele apar de obicei dispersate dar pot fi dispuse și în rețea sau dens dispuse în mici fragmente stromale.^{3, 10} Ocazional se pot vedea și celule gigante multinucleate.

4. *Tiroidita Riedel*. Este o afecțiune extrem de rară și ca urmare experiența citologilor este destul de redusă în această privință. În ciuda unei aspirări energice, frotiul conține numai câteva celule nespecifice, asemănătoare celulelor fibroblastice.^{2, 10}

C. Hiperplazia (gușa):

Hiperplazia este cea mai comună cauză a măririi persistente a glandei tiroide, acoperind aproximativ 85% din toate cazurile biopsiate.

În sens strict, gușa este o creștere în volum a corpului tiroidei care corespunde la creșterea numărului și volumului foliculilor tiroidieni. Această hiperplazie parenchimatooasă rezultă

dintr-o stimulare prin TSH determinată de o scădere absolută sau relativă a nivelului circulant al hormonilor tiroidieni.²

1. *Gușa eutiroidiană* (gușa netoxică, gușa simplă coloidală). Se cunosc două categorii principale de astfel de afecțiuni: difuză și nodulară. De fapt este vorba de aceeași leziune în diferite stadii de apariție. În stadiile precoce glanda este difuz mărită. Foliculii sunt de mărimi mici sau medii și bine structuralizați. Cu progresia leziunii, excesiva acumulare de coloid destinde prea mult foliculii, care pot fuziona formând noduli cu dimensiuni de milimetri până la câțiva centimetri.^{2, 3} Deseori pot apare hemoragii, necroze, formări de chiste și fibroze. Cu toate că hiperplazia implică de obicei întreaga glandă, ea poate fi și focală, aceasta producând un nodul solitar.

2. *Gușa difuză*. Frotiurile din gușa difuză conțin celule foliculare și coloid abundent, care în colorația MGG apare ca un precipitat violet-albăstrui. Pot apare și foliculi bine prezervați de diferite dimensiuni, dar majoritatea celulelor foliculare sunt slab legate între ele în grupuri unistratificate. Nucleii lor sunt uniformi, rotunzi sau ovalari. Citoplasma puțină și fragilă este bazofilă și fin granulară. Nuclei goi ai celulelor foliculare sunt frecvent întâlniți împrăștiați în tot frotiul.

3. *Gușa nodulară*. Aspiratele din gușile nodulare conțin mai mult sau mai puțin aceleași elemente ca gușile difuze. Ca urmare a prezenței relativ frecvente de modificări degenerative, frotiul conține fagocite, sau nodulul poate conține numai fluid chistic.^{2, 3, 4} Lichidul poate fi galben clar, dar de cele mai multe ori este brun, ca rezultat al unei hemoragii anterioare.

4. *Gușa toxică*. Hiperfuncția glandei tiroide (gușa toxică, boala Graves-Basedow) este recunoscută printr-o mare varietate de semne și simptome legate de creșterea ratei metabolismului. Hipertiroidia poate fi dată în cazuri rare de un adenom folicular veritabil sau de un carcinom folicular.

Aspiratul din gușa toxică este tipic bogat în sânge și nu conține sau conține foarte puțin coloid. Celulele foliculare sunt relativ mari. Nucleii sunt rotunzi și variază foarte mult în dimensiuni.¹¹ Citoplasma este abundentă și fin granulară, cu numeroase vacuole marginale delicate. Caracteristicile citoplasmice descrise nu sunt specifice pentru hipertiroidism. Ele pot să apară și în stările de hipertiroidie apărute ca urmare a creșterii stimulării cu TSH.

D. Modificări degenerative:

Modificările degenerative fac parte de obicei din morfologia leziunilor tiroidiene. Modificările sunt frecvent acompaniate de hemoragii, formări de chiste și reacții de refacere cu acumulare de fagocite și proliferare de fibroblaști. Aspectele citologice găsite în astfel de condiții sunt frecvent dominate de fagocite, cristale de colesterol și material granular amorf. După terapia cu iod radioactiv pot apare remarcabile modificări determinate de radiații, cu nuclei giganti, atipici. Interpretarea frotiurilor din țesuturile care au suferit modificări degenerative trebuie dată cu grijă și înțelegere.² Celulele mari, de forme bizare întâlnite ocazional într-un frotiu de altfel benign reflectă aproape întotdeauna o modificare degenerativă nespecifică și trebuie raportată în consecință.

DIAGNOSTICUL CITOLOGIC AL TUMORILOR TIROIDIENE

Clasificarea tumorilor tiroidiene este bazată pe aspectul lor structural și pe tipurile celulare. Există mari diferențe în comportamentul lor biologic. În lumina importanței clinice, următoarele tumori epiteliale primare prezintă cel mai mare interes: benigne-adenomul folicular; maligne-carcinomul folicular, papilar, medular și nediferențiat (anaplastic). Limfoamele maligne sunt cele mai importante dintre tumorile neepiteliale ale glandei tiroide.

1. Adenomul folicular:

Această tumoră, incluzând și adenomul oncitar (Hürthle), este cea mai comună tumoră benignă tiroidiană.¹² Aspiratele sunt de regulă celulare, cu coloid puțin sau fără coloid, dar bogate în sânge. Un aspect uniform cu insule de celule microfoliculare este cel mai frecvent evidențiat. Structurile microfoliculare apar fie dispersate, fie dispuse în rețea într-o stromă delicată; celule libere dispersate sunt întotdeauna prezente. Celulele prezintă caracteristici comparabile cu cele ale celulelor foliculare din leziunile hiperplastice. Nucleii sunt în general monomorfi, rotunzi sau ovalari, dar în anumite adenoame nucleii variază considerabil în dimensiuni. Paradoxal, aceste variații pot fi mai mari decât cele din carcinomul folicular. Anumite adenoame conțin celule dispersate și numai ocazional structuri foliculare prezervate. Aceste adenoame sunt de obicei formate din celule mari oxifile (Hürthle) cu o citoplasmă abundentă, fin granulară și bine delimitată.^{9,12}

2. Carcinomul folicular:

Aspectul histologic variază de la țesuturile tumorale aproape solide cu structuri foliculare ocazionale, la țesuturi tumorale cu foliculi bine diferențiați, asemănătoare cu țesuturile tiroidiene normale. Variațiile morfologice sunt observate în frotiurile din adenoamele și carcinoamele biopsiate. Raportul citologic trebuie deci să facă diagnosticul diferențial între cele două entități. În general, frotiurile din carcinoamele foliculare prezintă aceleași caracteristici ca aspiratele din adenomul folicular.^{13,14} În carcinomul folicular microfoliculii neoplastici tind să fie mai dispersați și de obicei nu sunt dispuși în rețea în țesutul stromal ca cei din adenomul folicular. Statistic, dimensiunile nucleare sunt mai mari în carcinoame față de adenoame. Cu toate acestea, cu tehnicile actuale nu este posibil să se facă distincția satisfăcătoare între adenomul și carcinomul folicular în cazuri individuale.¹⁵

3. Carcinomul papilar:

Majoritatea morfopatologilor sunt de părere că distincția dintre carcinomul și adenomul papilar este de o mică importanță clinică deoarece adenoamele papilare au potențial malign și pot metastaza.¹⁶

În aspiratele din tumorile papilare, una din caracteristicile structurale cele mai importante este prezența întinderilor monostratificate și a formațiunilor papilare cu destule convexități abrupte sau margini concave. Acestea reprezintă epiteliul tumoral detașat din axul papilar în cursul aspirației.^{2,17}

În general, celulele tumorale izolate au tendința de a fi cilindrice sau poligonale. Citoplasma este destul de densă și marginile celulare sunt mai bine demarcate decât ale celulelor din tumorile foliculare. Nucleii sunt de obicei moderat hiperchromi, rotunzi sau ovalari, cu o anumită variabilitate în dimensiuni. Ocazional se pot evidenția celule tumorale multinucleate și nuclei giganti polimorfi. Nucleolii sunt rar proeminenți. În mai mult de două treimi din cazuri câțiva nuclei conțin invaginări citoplasmice asemănătoare cu vacuolele (pseudonucleoli). Cu toate că nu sunt patognomonice pentru carcinomul papilar, aceste caracteristici sunt de un mare ajutor în diagnosticul de tumoră.^{2,18,19} Coloidul din carcinomul papilar este dens, vâscos și adeseori apare sub formă de globule sau șuvițe. Corpii psammoma sunt rari și de obicei de mic ajutor în diagnostic.^{3,20} Limfocitele și celulele multinucleate histiocitare gigante sunt observate frecvent și pot induce în eroare îndreptând diagnosticul greșit spre tiroidită. Carcinoamele papilare cu o structură predominant foliculară pot produce as-

pirate cu un aspect pur folicular. Singurul diagnostic posibil poate fi cel de neoplasm folicular.²¹ Ocazional se poate aspira și fluid din diferite formațiuni chistice care poate conține numeroase fagocite și material amorf ce pot ascunde aspectele celulare tipice. Ori de câte ori este aspirat lichid, un al doilea aspirat poate fi necesar dacă leziunea palpabilă este încă prezentă.

4. *Carcinomul medular:*

Acest tip de carcinom derivă din celulele parafoliculare, producătoare de calcitonină și conțin deseori depozite de amiloid. Aspectul citologic din aspirate variază foarte mult de la caz la caz. Cele mai importante și mai caracteristice aspecte sunt insulele celulare solide și celulele dispersate de forme ovale, triunghiulare sau alungite.²² Nucleii sunt frecvent dispuși excentric. În colorația MGG, câteva celule tumorale și uneori chiar toate celulele tumorale conțin în citoplasmă granule mici și roșii. Pe suprafața frotiului se găsesc dispersate celule cu nuclei bine vizibili, mari și hiperchromatici.^{2,23} Frecvent se pune în evidență material amorf (amiloid).

5. *Carcinomul nediferențiat* (anaplastic cu celule gigante).

Aspiratele din aceste tumori foarte maligne conțin frecvent material necrotic și celule inflamatoare care pot ascunde celulele tumorale. În zonele periferice se evidențiază celule gigante pleomorfe, caracteristice, cu nuclei multipli și bizari și numeroase mitoze. Tumoarea poate avea aspectul de sarcom cu celule mari. O variantă este aceea asemănătoare osteoclastomului cu celule gigante.^{2,24,25,26}

6. *Limfomul malign* (carcinomul anaplastic cu celule mici):

Aspiratele conțin celule mici sau medii, iar aspectul frotiului este celular, complet dispersat. Celulele au nuclei rotunzi și puțină citoplasmă, ceea ce le dă o aparență imatură.²⁷ Frotiurile colorate cu MGG etalează numeroase fragmente citoplasmatiche mici, rotunde de culoare gri-albastră. Aspectul citologic este caracteristic limfomului malign.²⁸ Colorația MGG care colorează și evidențiază bine țesutul hematic, este o metodă foarte eficientă pentru acest tip tumoral.

SUMAR GHID DE DIAGNOSTIC CITOLOGIC ÎN TIREOPATII

Guşă simplă, coloidală, eutiroidiană (difuză sau nodulară)

Coloid abundent

Celule foliculare mici, dispuse monoton monostratificat

Citoplasmă puțină

Material chistic și macrofage frecvent prezente

Guşă toxică

Coloid în cantitate mică, dar frecvent sânge în cantitate mare

Celule foliculare mari cu citoplasmă abundentă ce conține vacuole marginale

Tiroidită acută

Granulocite și material proteic necrotic (notă: carcinomul anaplastic prezintă frecvent aceleași caracteristici)

Tiroidită subacută (de Quervain)

Celule foliculare mici și degenerative

Celule histiocitare gigante prezente obligatoriu

Limfocite și macrofage

Celule epiteloid

Tiroidită cronică limfocitară

Celule foliculare mari, bine prezervate, frecvent oncocyte

Numeroase limfocite

Celule gigante histiocitare observate numai ocazional

Carcinom folicular

Aspect tumoral cu grupuri celulare foliculare de dimensiuni egale

Sânge în cantitate mare

Coloid puțin sau fără coloid

Carcinom papilar

Plaje monostratificate și formațiuni papilare

Incluziuni citoplasmatiche intranucleare, "pseudonucleoli"

Coloid vâscos, "ropy"

Limfocite și celule gigante histiocitare

Corpi psammoma

Carcinomul medular

Aspect celular dispersat

Celule alungite sau triunghiulare cu ocazionale granule citoplasmatiche mici și roșii în colorația MGG

Nucleii dispuși excentric

Nuclei dispersați și giganți

Material amorf (amiloid)

Carcinomul nediferențiat (anaplastic cu celule gigante)

Material necrotic

Granulocite

Celule polimorfe, gigante tumorale cu nuclei bizari și nucleoli proeminenți

Limfomul (carcinomul anaplastic cu celule mici)
 Celule imature, dispersate de dimensiuni
 mici sau medii

Fragmente citoplasmatic

Diferențiere vagă limfocitară, de regulă
 vizibilă

BIBLIOGRAFIE

1. AGGARWAL SK, JAYARAM G, KAKAR A - *Fine needle aspiration cytologic diagnosis of the solitary cold thyroid nodule-comparison with ultrasonography, radionuclide perfusion study and xeroradiography*, Acta Cytologica, 1989, 33:41-46
2. BERGER N, GUILLAUD M, PAULIN C - *Correlations histocytologiques en pathologie thyroïdienne*, Enseignement post universitaire, Laboratoire d'anatomie pathologique, Hotel Dieu-Lyon, 1995,14-44
3. FAROUX MJ, PLUOT M - *Evaluation of morphological criteria in the cytological diagnosis of thyroid cold nodules*, Path Res Pract, 1990, 186:330-335
4. HARACH RH, ZUSMAN S, SARAVIA DAY E - *Nodular goiter.a histo-cytological study with some emphasis on pitfalls of FNA cytology*, Diagnostic Cytopathology, 1992, 8:409-419
5. PIROMALLI D, MARTELLI G, DEL PRATO I, COLLINI P - *The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules:analysis of 795 consecutive cases*, J Surg Oncol, 1992, 50:247-250
6. VILDE F, NEZELOF C - *Aspect histopathologiques des goitres avec troubles de hormono-synthese, A propos de 7 observations anatomo-cliniques*, Ann Anat Pathol, 1966, 11:397-414
7. LAYFIELD LJ, MOHRMANN R, KOPALD K, GIULIANO A - *Use of aspiration and frozen section examination for management of benign and malignant thyroid nodules*, Cancer, 1991, 68:130-134
8. MIZUKAMI Y, MICHIGISHI T - *Cronic thyroiditis: Thyroid function and histologic correlation in 601 cases*, Hum Pathol, 1992, 23:980-988
9. JOHNSON TL, LLOY RV, BURNEY R E THOMPSON NW - *Hurtle cell thyroid tumors*, Cancer, 1987, 59:107-112
10. TAUBENBERGER JK, MERINO MJ, MEDEIROS J, - *A thyroid biopsy with histologic features of both Riedel's thyroiditis and the fibrosing variant of Hashimoto's thyroiditis*, Hum Pathol, 1992, 23:1072-1075.
11. BODIC MF, FISCHÉ M, AILLET G, LEMOINE PA - *Classification anatomo pathologique des hyperthyroïdies*, Revue Française des Laboratoires , 1988, 182:77-81
12. VODANOVIC S, CREPINKO I, SMOJE J - *Morphologic diagnosis of Hurtle cell tumors of the thyroid gland*, Acta Cytologica, 1993, 37:317-321
13. EMERICK GT, DUH QJ, SPERSTEIN AE, - *Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma*, Cancer, 1993, 72:3287-3295
14. EVANS HL - *Follicular neoplasm of the thyroid*, Cancer, 1984, 54:535-540
15. KAUR A, JAYARAM G, - *Thyroid tumors: cytomorphology of follicular neoplasms*, Diagn Cytopath, 1991, 7:469-472
16. LIAUTAUD-ROGER F, DUFRÉ J, DELISLE MJ, CONINX P - *Thyroid neoplasms-can we do any better with quantitative cytology?*, Anal and quant cytol and histol, 1992, 14:373-378.
17. AKHTAR M, ASHRAF M, HUQ M, BAKRY M - *FNA biopsy of papillary thyroid carcinoma:cytologic, histologic and ultrastructural correlations*, Diagn Cytopathol, 1991, 7:373-378
18. CHAN JKC - *The grooved nucleus-a useful diagnostic criterion of papillary thyroid carcinoma of the thyroid*, Am J Surg Pathol, 1986,10:672-679
19. RUPP M, EHYA H - *Nuclear grooves in the aspiration cytology of papillary carcinoma of the thyroid*, Acta Cytologica, 1989, 33:21-25
20. CARCANGIU ML, ZAMPI G - *Papillary carcinoma of the thyroid*, Cancer, 1985, 55:805-828
21. KAUR A, JAYARAM G - *Thyroid tumors:cytomorphology of papillary carcinoma*, Diagn Cytopathol, 1991, 7:462-468
22. FRANC B, CAILLOU B - *Le cancer médullaire de la thyroïde: définitions morphologiques et immunohistochimiques, Le rôle du pathologiste en 1987*, Ann Endocrinol, 1988, 49:22-33
23. PASTORELO G, COIRE C, ASA S - *Concurrent medullary and papillary carcinomas of thyroid with lymph node metastases-a collision phenomenon*, Am J Surg Pathol, 1996, 20:245-250
24. CARCANGIU ML, ZAMPI G, ROSAI J - *Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma*, Am J Surg Pathol, 1984, 8:655-668
25. SHERVO J, GAL L, AVIDOR I - *Anaplastic thyroid carcinoma. A clinical, histology and immunohistochemical study*, Cancer, 1988, 62:319-325
26. VENKATESH YS, ORDONEZ NG, SCHULTZ P - *Anaplastic carcinoma of the thyroid, A clinicopathologic study of 121 cases*, Cancer, 1990, 66:321-330
27. DONNELL CA, POLLOCK WJ, SYBERS WA - *Thyroid carcinosarcoma*, Arch Pathol Lab Med, 1987, 111:1169-1172
28. TENNVALL J, CAVALLIN/STAHL E, AKERMAN M - *Primary localized non Hodgkin lymphoma of the Thyroid: a retrospective clinicopathological review*, Europ J Surg Oncol, 1987, 13:297-302

Imunohistochimia în diagnosticul limfoamelor maligne nonhodgkiniene

Adriana Habor¹, Anca Sin², Anca Gligor³, Smaranda Demian⁴

Imunohistochimia este utilizată astăzi cu succes în diagnosticul bolilor limfoproliferative. Ea permite o bună caracterizare imunofenotipică, ce constă în recunoașterea naturii și a gradului de diferențiere a variatelor celule limfoide cu ajutorul anticorpilor monoclonali. Am folosit astfel de tehnici pentru 15 cazuri la care am întâmpinat dificultăți de diagnostic doar cu metode microscopice obișnuite. S-a apelat la tehnicile cu imunoperoxidază și avidin-biotină. Cu ajutorul lor am putut face un diagnostic cert pentru natura B sau T a limfoamelor, o distincție clară între limfoamele foliculare și hiperplazia foliculară, precum și o încadrare corespunzătoare a limfoamelor maligne în clasificarea REAL. Folosirea acestor metode permite o ameliorare semnificativă a diagnosticului limfoamelor maligne.

Cuvinte cheie: limfoame nonhodgkiniene, imunohistochimie, anticorpi monoclonali, antigene membranare, boală reziduală

Nowadays immunohistochemistry can be successfully used in diagnosis of lymphoproliferative diseases. It allows a good immunophenotypic characterization of lymphomas with monoclonal antibodies. We used such a technique in 15 cases in which we met difficulties in finding the exact diagnosis by means of common B and T filtration of lymphomas and make a clear distinction between follicular lymphomas and follicular hyperplasia. Their classification in REAL became possible.

Key Words: Non-Hodgkins lymphomas, immunohistochemistry, monoclonal antibodies, surface antigens, residual disease

Metodele imunohistochimice permit recunoașterea originii celulare a populației limfocitare, demonstrarea clonalității, clasificarea limfoamelor maligne (LM), recunoașterea fenomenului de rezistență a LM la diferite droguri.¹ Se pot evidenția astfel diferite proteine intra sau extracelulare: antigene de membrană, nucleare, citoplasmice, proteine de adeziune intercelulară.^{1,2} Antigenele membranare și citoplasmice pot fi puse în evidență pe fragmente de țesut congelat sau incluse în parafină. Imunomarcajul^{2,3} pe secțiuni incluse în parafină are avantajul unei bune descrieri morfologice și posibilitatea practicării de studii restrospective și de determinare a fenotipului atunci când fragmentele congelate nu au fost disponibile.^{3,4,5}

Pentru recunoașterea antigenelor de suprafață^{1,6} a unor complexe de determinare (Cluster Determinants-CD) este utilizat un număr mare de anticorpi monoclonali. Pot fi astfel identificate antigene de diferențiere pan-B^{7,8} cum sunt CD19, CD20; antigene de repaus⁷ - CD21 (care funcționează ca receptor pentru fragmentul C1 al complementului sau pentru virusul Epstein-Barr) CD22, CD35; antigene prezente în stadiul timpuriu^{1,7} - CD10, CD23; antigene de activare⁷ - CD71, CD54, CD25, CD5. Există și antigene de diferențiere pan-T^{7,9} CD2, CD3, CD5, CD7. CD3 se asociază după un model necovalent cu receptorul limfocitului T pentru antigen-TCR și se formează un complex ce intervine în recepționarea informației de la celula prezentatoare de antigen. CD3 transmite semnalul nucleului celulei, care declanșează apariția la suprafața limfocitului numai a CD4 sau a CD8.⁹

Utilizarea anticorpilor monoclonali permite de asemenea diferențierea hiperplaziilor limfoide de limfoamele foliculare; este posibil de a pune în evidență pe secțiunile tisulare proteina Bcl-2, care este hiperexprimată la majoritatea limfoamelor foliculare.

¹Disciplina de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina Anatomie-Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Clinica Medicală I, Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

⁴Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Adriana Habor, Disciplina de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

Primele tehnici au fost cele cu imunofluorescență iar astăzi se utilizează tehnicile imunoenzimatic. Amintim diferite tehnici: cu anticorpi conjugați (marcaj direct, indirect), enzime-antienzime (Peroxidază-Antiperoxidază, Fosfatază alcalină - Antifosfatază alcalină), proteine conjugate (Avidina-Biotină, Streptavidină-Biotină).^{2, 3} Utilizarea ultimelor metode sau combinarea acestora cu cele indirecte cu imunoperoxidază a făcut posibilă identificarea simultană de antigene diferite.^{4, 5}

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat în serviciul de Anatomie-Patologică al CHU Besançon.

S-au analizat 15 prelevări provenite de la 15 pacienți, cu vârste cuprinse între 19 și 78 de ani (media 55 de ani), constituite din 11 ganglioni limfatici, 1 splină, 1 stomac, 1 țesut subcutanat, 1 biopsie mediastinală (Tabelul I). Toate prelevările au fost supuse studiului morfologic și imunohistochimic (Imunoperoxidază, Avidină-Biotină).

Tabel I. Pacienții luați în studiu și diagnosticul histologic.

Nr.	Referat ana.pat.	Sex	Vârstă	Tipul prelevării	Localizare	Diagnostic prin REAL
1.	9416975	M	72	ggl	cervicală	L. limfoplasmocitoid
2.	9208951	F	40	ggl	cervicală	L. cu celule de manta
3.	9216557	F	68	ggl	axilă	L. cu celule de manta
4.	9301167	M	42	ggl	axilă	L. cu celule de manta
5.	8908194	F	66	ggl	inghinală	L. al centrului folicular
6.	9114594	F	57	ggl	axilă	L. al centrului folicular
7.	9412255	F	63	stomac	stomac	L. MALT
8.	9417936	M	78	splină	splină	L. al zonei marginale splenice
9.	9412462	F	26	tu. med.	mediastin	L. mediastinal timic
10.	9500221	F	67	ggl	cervicală	L. Burkitt
11.	9419089	M	67	ggl	neprecizați	L. Burkitt
12.	9417621	M	19	ggl	cervicală	Limfadenită reaccională cu hiperplazie foliculară și celule epiteloide
13.	9410226	M	58	ggl	axilă	Limfadenită reaccională cu hiperplazie foliculară
14.	9415621	M	49	ggl	axilă	Limfadenită reaccională la sfârșitul stimulării antigenice
15.	9410708	F	48	țesut subcut.	toracică	L. cutanat cu celule T

Materialul parvenit, proaspăt, a urmat același protocol. Fiecare prelevare a fost decupată în 2 fragmente: 1. primul fixat în formol 4%, inclus în parafină; 2. al doilea congelat în azot lichid și conservat la ± 80 grade C. Plecând de la un bloc de parafină s-au realizat: fragmente de 5 μ m, colorate cu Hematoxilin-Eozină-Safran și Giemsa, destinate studiului morfologic; fragmente de 5 μ m, destinate studiului imunohistochimic (s-a utilizat un panel de anticorpi pentru recunoașterea CD45, CD20, CD79, CD10, CD3, a lanțurilor ușoare și grele de imunoglobuline sau a proteinei

Bcl-2. Fragmentul congelat este destinat studiului imunohistochimic (o parte din antigene pot fi distruse de formol) în special pentru identificarea markerilor B-CD19, CD23; a markerilor T-CD2, CD3, CD5; a lanțurilor ușoare și grele de imunoglobuline de suprafață sau citoplasmatic.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

După studiul morfologic și imunohistochimic am constatat că era vorba despre următoarele entități: 11 limfoame nonhodgkiniene B, 1 limfom T și 3 hiperplazii foliculare.

Limfoamele B și T au fost încadrate conform clasificării REAL (Tabelul II).

Expresia antigenică caracteristică limfoamelor maligne este redată în tabelul III.

Am făcut astfel un diagnostic cert pentru filiația B sau T a limfoamelor, o încadrare corespunzătoare în clasificarea REAL.¹⁰ Detecția proteinei *Bcl-2*^{11,12} permite diferențierea limfoamelor nodulare de hiperplaziile foliculare reactive; lipsa antigenelor *CD5* și *CD43* permite diferențierea limfomului folicular de

limfomul cu celule de manta iar prezența *CD10* face posibilă diferențierea limfomului folicular de limfomul cu celule ale zonei marginale.

CONCLUZII

Limfoamele maligne nonhodgkiniene sunt caracterizate printr-o mare heterogenitate clinică. Stabilirea unui diagnostic corect are o importanță deosebită pentru insituirea tratamentului și urmărirea evoluției bolii.

Tabelul II. Încadrarea în clasificarea REAL a limfoamelor B și T

CLASIFICAREA REAL	GRAD DE MALIGNITATE
1- limfom limfoplasmocitoid/imunocitom	scăzut/indolent
3- limfoame cu celule de manta	intermediar/agresiv
2- limfoame ale centrului folicular	intermediar/agresiv
2- limfoame din zona marginală	
1- limfom MALT	scăzut/indolent
1- limfom al zonei marginale splenice	intermediar/agresiv
1- limfom mediastinal timic	intermediar/agresiv
2- limfoame Burkitt	inalt/foarte agresiv
1- limfom cutanat cu celule T	intermediar/agresiv

Tabelul III. Expresia antigenică caracteristică limfoamelor maligne

LIMFOAME MALIGNE B	CD	Ig.
Limfom limfoplasmocitoid	19; 20; 22	M; +/- G
Limfom cu celule de manta	10; 22	M
Limfom centrofolicular	22; 10; 5 Bcl-2	
Limfom Burkitt	10; 19; 20; 22	M; +/- G
Limfom MALT	19; 20; 22; 79a	
Limfom al zonei marginale splenice	19; 20; 22	
LIMFOAME MALIGNE T	CD	
Limfom cutanat cu celule T	3; 2; 5	

Grație utilizării markerilor celulari, numărul limfoamelor a căror origine B sau T nu putea fi precizată a scăzut considerabil.

Existența anticorpilor fiabili ce recunosc diferenții produși ai genelor implicate în ciclul celular, în proliferare sau în moartea celulară au condus la noi criterii de evaluare a prognosticului bolii. Este cunoscută astăzi valoarea prognosticului peiorativ al expresiei proteinelor Bcl-2 sau P53 în limfoamele maligne nonhodgkiniene.

Nu trebuie omis faptul că posibilitățile de apreciere a bolii minime reziduale conduc la strategii terapeutice diferite și chiar la crearea imunității adecvate împotriva proteinelor oncogene.

BIBLIOGRAFIE

1. COLLIN F - *L' immunohistochimie au laboratoire d' anatomie et de cytologie pathologiques: applications pratique et controle de qualité*, Reunion ADC, 1992

2. GREEN M A, SVILAND L, MALCOM A J et al - *Improved method for immunoperoxidase detection of membrane antigens in frozer section*, J Clin Pathol, 1989, 42:875-880

3. FALINI B, ABDULAZIZ Z, GERDES J et al - *Description of sequential staining procedure for double immunoenzymatic staining of pairs of antigens using monoclonal antibodies*, J Immunol Methods, 1986, 93:265-273

4. NORTON A J, JORDAN S, YEOMANS P - *Brief high temperature heat denaturation (ressure cooking): a single and effective method of antigen retrieval for routinely processed tissues*, J Pathol 1994, 173:371-379

5. CUEVAS E J, BATEMAN A C, WIEKENSIS B S et al - *Microwave antigen retrieval in immunohistochemistry: a study of 80 antibodies*, J Clin Pathol, 1994, 7:448-452

6. SOLAL-CEIGNY P, BROUSSE N, FERME C et al - *Lymphomes*, Troisieme edition, Editions Frison-Roche, Paris, 1997:45-77

7. BROUSSE N, GAULARD P, PEUCHMAUR M - *Methodes histologiques et immunohistochimiques d' etude des lymphomes*, Lymphomes, Editions Frison-Roche, paris, 1997:90-108

8. MASON D Y, COMAANS-BITTER W M, CORDELL J L - *Antibody L26 recognized an intracellular epitope on the B-cell associated CD20 antigen*, Am J Pathol 1990, 136:1215-1222

9. MASON D Y, CORDELL J L, GAULARD P ET AL - *Immunohistological detection of human cytotoxic/supressor T cells using antibodies to a CD8 peptide sequence*, J Clin Pathol, 1992, 42:1084-1088

10. LONGO D L - *The REAL Classification of lymphoid neoplasms: one clinician's view*, Prin Pract Oncol Updates, 1995, 9:1-12

11. WALKER A et al - *Germinal center-derived signals act with Bcl-2 to decrease apoptosis and increase clonogenicity of drug-treated human B lymphoma cells*, Cancer res, 1997, 15:1939-1945

12. XERRI L, BIRG F - *Oncogenes et lymphomes*, Ann Pathol, 1994, 14:369-377

Posibilități de ameliorare a diagnosticului microscopic al limfoamelor nonhodgkiene prin metode imunohistochimice

Adriana Habor

Metodele imunohistochimice sunt de un real folos pentru precizarea diagnosticului histopatologic al limfoamelor maligne nonhodgkiniene întrucât permit recunoașterea originii celulare a populației tumorale și diferențierea de alte neoplasme, demonstrarea clonalității, clasificarea lor microscopică, uneori chiar recunoașterea fenomenului de rezistență a acestor boli la diferite substanțe terapeutice (glicoproteina GP-170). **Cuvinte cheie:** imunohistochimie, antigene leucocitare, clasa de diferențiere sau CD, imunofenotip.

The immunohistochemical methods that allow the identification or the cellular origin of the tumoral population are of a real help for the accuracy of the histopathological diagnosis of the nonhodgkin malignant lymphomas. They are also of a great value for the differential diagnosis with other malignancies, very useful to demonstrate clonation, to classify lymphomas. Sometimes one can even recognize the resistance of lymphomas to certain drugs (e.g.: glycoprotein GP-170).

Key-words: immunohistochemistry, leukocyte antigen, differentiation class or CD, immunophenotype.

Imunohistochimia a fost introdusă la debutul anilor 80 și reprezintă actualmente un ajutor prețios pentru diagnosticul histologic al bolilor limfoproliferative.¹

Principiul general al studiului imunohistochimic este de a pune în evidență diverse proteine intra sau extracelulare: antigene nucleare (Ki67, receptori hormonal), citoplasmice (imunoglobuline, filamente intermediare), membranare (antigene de suprafață, molecule de adeziune), interstițiale (colagen IV).^{1,2}

În patologia hematologică (mieloidă, limfoidă, monocitară) se cunosc astăzi un număr mare de antigene, numite antigene leucocitare.

Antigenele celulelor B sau T pot fi puse în evidență grație anticorpilor monoclonali, conjugați fie cu o substanță fluorescentă, fie cu o enzimă. Aceste tehnici sunt practicate pe fragmente de țesut congelat sau incluse în parafină.^{2,3} Amintim diferite tehnici: cu anticorpi conjugați (marcaj direct, indirect sau indirect în trei straturi), enzime-antienzime (Peroxidaza-Antiperoxidaza, Fosfataza alcalină-Antifosfataza alcalină), proteine conjugate (Avidina-Biotina, Streptavidina-Biotina).^{4, 5}

Numeroase grupuri de studiu sau ateliere internaționale s-au reunit pentru a confrunta rezultatele diferitelor laboratoare producătoare de anticorpi. Heterogenitatea limfocitară poate fi dovedită prin determinarea receptorilor de suprafață, unii dintre aceștia fiind exprimați doar în anumite stadii de diferențiere sau activare, pe perioade scurte de timp, pe când alții sunt permanenți și caracteristici diverselor linii celulare limfocitare. Aceste molecule de suprafață mai sunt numite markeri sau antigene și pot fi identificate cu ajutorul anticorpilor monoclonali specifici. În 1981, cu ocazia primului Atelier Internațional asupra antigenelor de diferențiere s-a adoptat nomenclatura în sistemul *CD-Cluster of differentiation/Cluster of designation*. Se cunosc astăzi peste 130 astfel de CD, a căror structură și funcție, cu câteva excepții, sunt bine cunoscute.^{2,5}

OBIECTIVELE IMUNOHISTOCHIMIEI

1. Recunoașterea originii celulare a populației limfocitare

Aplicarea tehnicilor de imunohistochimie în scop diagnostic este rezervată unui procentaj relativ scăzut de procese limfoproliferative (10-15%), cele pentru care morfologia nu a fost suficientă. Este vorba mai ales de situațiile când nu putem distinge doar prin histologie tumorile nediferențiate

(carcinoame, sarcoame, melanoame) de limfoame. Pentru a defini un profil antigenic sunt folosiți simultan numeroși anticorpi, un grup de anticorpi: *anticorpi anti-keratină, anti-vimentină, anti-leucocitar comun (ALC), anti-PS100*. Este bine de semnalat că o parte a limfoamelor anaplastice exprimă *antigenul epitelial de membrană (EMA)*. Deci trebuie definit corect profilul antigenic pentru a putea afirma cu certitudine originea celulară a proliferării.^{5, 6}

2. Demonstrarea clonalității

În patologia tumorală și în particular limfomatoasă există un principiu de bază acela că toate celulele tumorale provin din aceeași clonă (monoclonale) și sunt deci fenotipic identice.

a) Monoclonalitatea în proliferările limfocitare de tip B.

În limfoamele B monoclonalitatea este relativ ușor de demonstrat, limfocitul B exprimă la suprafață și în citoplasmă imunoglobuline specifice. Pe țesuturile incluse în parafină pot fi identificate imunohistologic doar imunoglobuline citoplasmice (C-Ig), spre deosebire de fragmentele congelate unde pot fi detectate și imunoglobuline de suprafață (S-Ig). (Tabelul I).

Două dintre *antigenele membranare* CD19, CD20, sunt exprimate pe suprafața limfocitului B în toate etapele de diferențiere, de la pre-B până la stadiul de plasmocit. Există la nivelul celulei pre-B un antigen propriu, CD10, care va coexista cu pan-antigenele limfocitare. Antigenele de repaus CD21 funcționează ca receptor pentru fragmentul de clivaj al complementului, dar și pentru virusul Epstein-Barr. Alte antigene de repaus sunt CD22, CD35, acesta din urmă va fi receptor pentru fragmentul C3b al complementului. După contactul cu un antigen sau sub impulsul altor semnale de activare, limfocitele B mature vor fi activate și în continuare se multiplică sau proliferază. Se descriu antigene de activare asociate: CD71, CD54, CD25, CD23, CD5 și antigene de activare restrictive care includ: B5, BB-1/87, Bac-1. Limfocitele B activate pierd IgD, CD21, CD22. IgM va fi pierdut în momentul diferențierii finale în plasmocit. În acest stadiu el va avea la suprafață un număr restrâns de antigene, CD38, APC-1 (*antigenul celulei plasmocitare-1*).^{3, 4, 6}

b) Monoclonalitatea în proliferările de tip T limfocitar.

Trăsătura fundamentală a celulelor T este prezența la suprafață a receptorului celulei T pentru antigen, TCR. Actualmente se disting două tipuri de TCR: TCR1 constituit din două

lanțuri polipeptidice, gama și delta, exprimat pe 5% din totalul limfocitelor T și TCR2 alcătuit tot din două lanțuri polipeptidice, alfa și beta, exprimat pe 95% din limfocite.

În stadiile timpurii ale diferențierii intratimice 10% din limfocite vor exprima CD2, CD71, CD38, CD7. Stadiul II în diferențierea timocitelor este caracterizat prin pierderea CD71, achiziționarea CD1 și coexprimarea CD4 și CD8. În stadiul III maturarea continuă, celulele pierd CD1 și câștigă CD3, CD5, CD6. CD3 este asociat după un model necovalent cu TCR, acest complex intervine apoi în recepționarea informației de la celula prezentatoare de antigen și recunoaște antigenul numai în contextul înglobării acestuia în complexul major de histocompatibilitate (MHC). CD3 transmite semnalul nucleului celulei, care declanșează apariția pe suprafața limfocitului numai a CD4 sau a CD8. Celulele TCR2-CD3 pot fi împărțite în două categorii: limfocitele T helper care sunt CD4+ și limfocitele citotoxice/supresoare care au fenotipul CD8+. Celulele TCR1-CD3 se caracterizează prin fenotipul CD4-, CD8- (semnul minus arată că celula sintetizează receptorul dar nu-l exprimă pe suprafață). Limfocitele T periferice activate vor dobândi noi antigene: CD25 (*receptor pentru interleukina-2*) și CD26. Receptorii CD71 (pentru transferină), CD9 și CD38 apar mai târziu.

În ultimii ani se acordă o importanță sporită punerii în evidență a receptorilor limfocitari cu funcție în adeziunea intercelulară. Principalii receptori limfocitari implicați în aderarea intercelulară sunt: LFA1 (*antigenul asociat funcției limfocitare*), VLA 4,5,6 (*Very Late Activator Antigen*), ce fac parte din clasa integrinelor; CD2, CD4 de pe celulele helper și CD8 de pe limfocitele citotoxice.

De asemenea există markeri specifici pentru celulele celei de a treia populații (TPC- third population cells), ce reprezintă un grup celular care se diferențiază de limfocitele B sau T prin particularități morfologice, fenotipice și funcționale. În această categorie se includ *celulele natural killer-NK, celulele NK-like* sau celulele populației mixte.

3. Clasificarea limfoamelor maligne

Studiul imunohistochimic este utilizat pentru diferențierea limfoamelor B, T, a limfoamelor anaplastice, a bolii Hodgkin.⁶

În realitate cele două obiective, demonstrarea clonalității și clasificarea limfoamelor maligne prin metode imunohistochimice sunt intricte.

Profilul antigenic al diferitelor tipuri de limfoame este redat în Tabelele I, II și III (Clasificarea Kiel).

Tabelul I. Expresia antigenică caracteristică limfoamelor B cu malignitate scăzută

Limfoame maligne	S-Ig	C-Ig	CD22	CD10	CD5	CD23	CD11
Leucemia limfatică cronică	+	-	+	-	+	+	-
Leucemia prolimfocitară	+	-	+	-	+	-	-
Leucemia cu celule parvoase	+	-	+	-	-	-	-
Imunocitomul	+	+	+	-	+/-	-	-
Plasmocitomul	+	+	-	-	-	-	-
Limfomul centroblastic/centrocitic	+	-	+	+	-	-	-
Limfomul centrocitic	+	-	+	-	+	-	-

Tabelul II. Expresia antigenică caracteristică limfoamelor B cu malignitate crescută

Limfoame maligne	S-Ig	C-Ig	CD21	CD22	CD10	CD30
Centroblastic	+	+/-	+/-	+	+/-	-
Imunoblastic	+	+/-	+/-	+	-	-
Limfoblastic	+/-	-	+/-	+	+/-	-
Burkitt	+	-	-	+/-	+	-
Burkitt cu C-Ig	+	+	-	+	-	-
Anaplastic	-	-	-	+	-	+

Tabelul III. Expresia antigenică a limfoamelor T

Limfoame maligne	CD1	CD2	CD3	CD4	CD5	CD7	CD8	CD30
leucemia limfatică cronică T	-	+	+	+/-	+	+/-	+/-	-
leucemia prolimfocitară	-	+	+	+/-	+	+	+/-	-
Micosis fungoid	-	+	+	+	+	+/-	-	+/-
Limfomul limfoepiteloid	-	+	+	+	+	+/-	-	-
Limfomul angioimunoblastic	-	+	+	+	+	+/-	-	-
Limfomul zonei T	-	+	+	+	+	+/-	-	-
Pleomorf	-	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+/-
Imunoblastic	-	+/-	+	+/-	+	+/-	+/-	+/-
Anaplastic	-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+/-	+
Limfoblastic	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+/-	-

Diagnosticul diferențial între boala Hodgkin și limfomul anaplastic cu celule mari este uneori dificil. Studiul imunohistochimic poate ajuta, celulele tumorale din cele două boli prezentând fenotipuri ușor diferite. Boala Hodgkin tip IV prezintă fenotipul: CD30+, CD15+, EMA-. Limfomul anaplastic cu celule mari prezintă fenotipul: CD30+, CD25+, CD15-, EMA+.^{6,7,8}

4. Studiul prognosticului limfoamelor

Existența de anticorpi fiabili ce recunosc produși ai genelor implicate în ciclul celular, în proliferare ca și în moartea celulară, a condus la realizarea a numeroase studii cu valoare prognostică a expresiei de oncogene, gene supresoare, proteine ale ciclului celular. Astfel, numeroase studii au arătat pentru limfoamele B cu celule mari valoarea prognostică a expresiei genei Bcl-2 și a proteinei p53. Dacă în limfoamele foliculare expresia genei Bcl-2⁹ nu se asociază cu o evoluție clinică deosebită, în limfoamele difuze cu celule mari asocierea ei cu prognosticul rezervat a fost dovedită. Proteina p53¹⁰ detectată poate fi considerată ca factor de risc de transformare histologică în limfoamele foliculare. În limfoamele T expresia proteinei LMP-1 pe celulele tumorale este un factor peiorativ de prognostic.

Numeroși cercetători au studiat sensibilitatea și specificitatea metodelor de imunohistochimie. De la metodele indirecte cu imunoperoxidază, la tehnicile care comportă o amplificare a marcajului, cum sunt metodele cu Avidină-Biotină, Streptavidină-Biotină, la combinarea a două dintre aceste metode, progresele au fost evidente astfel încât ne este permisă identificarea de antigene diferite. Se poate determina tipul celulelor care proliferază utilizând în același timp anticorpi dirijați împotriva unui antigen specific de suprafață și anticorpi Ki67 care recunosc un antigen nuclear prezent în celulele aflate în ciclu celular, indicator al agresivității celulare. Se poate detecta de asemenea prezența de antigene virale și fenotipul celulelor infectate.

Punerea la punct a acestor tehnici de diagnostic foarte sensibile, patologiei, vor permite o și mai profundă înțelegere a limfoamelor maligne iar pe termen lung stabilirea de noi strategii terapeutice.

BIBLIOGRAFIE

1. POLAC JM, VAN NOORDEN S - *Immunocytochemistry, practical applications in pathology*, Bristol, John Wright and Sons, 1983
2. TAYLOR CR - *Monoclonal antibodies and "routine" paraffin sections*, Arch Pathol Lab Med, 1985, 109:114-115
3. BATTIOFORA H - *L'immunohistochimie dans le diagnostic des tumeurs*, Seminaire de l'AIP, Villejuif, 1991
4. COLLIN F - *L'immunohistochimie au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques: applications pratique et controle de qualite*, Reunion ADC-11, 1992
5. BROUSSE N, GAULARD P, PEUCHMAUR M - *Methodes histologiques et immunohistochimiques d'etude des Lymphomes*, Lymphomes, Editions Frison-Roche, Paris, 1997, 90-108
6. GALE RP, WALDMANN TA, ARMITAGE JO - *Recent progres in B and T-cell lymphomas*, Ann Oncol, 1994, 5:689-656
7. CHADBURN A, KNOWLES DM - *Paraffin-resistant antigens detectable by antibodies L26 and polyclonal CD3 predict the B-or T lineage of 0,5% of diffuse aggressive non Hodgkin's lymphomas*, Am J Clin Pathol, 1994, 102:284-291
8. SANCHEZ E ET AL - *Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma is dependent on the relationship between different cell-cycle regulator proteins*, J Clin Oncol, 1998, 16:1931-1939
9. SOINI Y, RAUNIO H, PAAKKO P - *High-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas differ from low-grade lymphomas in the extent of apoptosis and their expression of Bcl-2, mcl-1, bax and p53*, Tumour Biol, 1998, 19:176-185
10. MARTINEZ-DELGADO B, ROBLEDI M, ARRANZ E ET AL - *Correlation between mutations in p53 gene and protein expression in human lymphomas*, Am J Haematol, 1997, 55:1-8

Aspergiloza, micoză oportunistă la bolnavii imunodeprimați

Adriana Habor

Infecțiile fungice nozocomiale sunt frecvente și rămân o cauză de morbiditate și de mortalitate la pacienții imunocompromiși (bolnavi cu cancer, hemopatii maligne, sindrom de imunodeficiență acută, cei supuși grefelor de organe sau care se află sub tratament imunosupresor). Alături de candidoze, aspergilozele ocupă un loc important, mai ales în spațiile din mediul spitalicesc. Arsenalul terapeutic încă limitat, dificil și controversat face să se acorde un rol primordial prevenirii infecțiilor cu *Aspergillus*.

Cuvinte cheie: infecție nozocomială, aspergiloză, epidemiologie, factori favorizanți, profilaxie.

Nosocomial mycoses are frequently and they remain a reason of morbidity and mortality of immunocompromised patients (patients with cancer, hematologic malignancies, acute immunodeficiency syndrome, patients with organ transplantation, or with immunosuppressive treatment). Near candidosis, aspergillosis is important between nosocomial infections. The treatment is limited, difficult and controverted so is very important to prevent the aspergillosis infections.

Key words: nosocomial infection, aspergillosis, epidemiology, adjuvant factor, and prevention.

Asp^{er}gillus, ciupercă filamentoasă, saprofită, se găsește în sol și la suprafața solului (mai ales pe vegetalele în descompunere), prezintă spori ce sunt vehiculați de vânt și depuși pe diverse substraturi.^{1,2} Prezența ciupercii se descrie în interiorul locuințelor, în sistemul de aer condiționat, mediul spitalicesc (materiale, alimente, soluții, umidificatoare), precum și acolo unde se derulează lucrări de demolare, construcții, renovări. *Aspergillus* este inhalat de pacient, urmând colonizarea sinusurilor, căilor aeriene superioare și provocarea de infecții pulmonare uneori grave.

EPIDEMIOLOGIE

Printre cele 200 de specii cunoscute, 50 sunt implicate în patologia umană (*Aspergillus fumigatus*, *flavus*, *terreus*, etc.). *Aspergillus* prezintă o toxină necrozantă (secretată în momentul multiplicării, ce este responsabilă de ulceratii și care facilitează penetrarea filamentelor în vase și diseminarea în diferite organe). Fiecare cap aspergilar poate da naștere la 10⁴ spori care rezistă în atmosfera umedă sau uscată. Sporii de 2-3 microni sunt

vehiculați prin aer putând afecta nu numai aparatul respirator ci și pielea, ochiul, urechea externă, căile urinare, sistemul nervos, aparatul cardiovascular. Are o apariție sezonieră, mai ales în lunile februarie și noiembrie (ceea ce impune măsuri de protecție suplimentară în secțiile de hematologie, oncologie, transplant, chirurgie cardiovasculară).

În general, aspergiloza pulmonară și pleurală³ este consecința colonizării cavităților sechelare TBC, bronșiectaziilor sau o întâlnim la bolnavii imunodeprimați, unde mijloacele de apărare locală și generală sunt abolite.

FACTORII FAVORIZANȚI AI

ASPERGILOZEI PULMONARE

Leucopenia post chimioterapie severă și prelungită explică frecvența aspergilozei la pacienții cu hemopatii maligne, grefe de măduvă, SIDA. Se descrie prezența acestei infecții în granulomatoza septică cronică, unde există un deficit ereditar de NADPH oxidază granulocitară și macrofagică.

Rolul imunosupresoarelor, corticoizilor este citat în apariția aspergilozei. Se observă de asemenea că și bolnavii cu alcoolism cronic, diabet, insuficiență renală, boli de sistem, fibroză pulmonară, radioterapie mediastino-pulmonară, mucoviscidoză sunt susceptibili la infecție.

TABLOUL CLINIC

Cel mai des tabloul clinic ^{4,5} realizează simptomatologia unei pneumopatii acute infecțioase, rezistentă la antibiotice; febră peste 38,5 C (care poate lipsi la bolnavii aflați sub corticoterapie); tuse acompaniată de expectorație albă sau brună; dispnee, mai ales în leziunile extinse;⁶ hemoptizii; dureri toracice difuze sau localizate, adesea de tip pleural, accentuate prin tuse și inspirație.

Examenul toracic este sărac, se găsesc raluri bronșice, mai rar focare de raluri crepitante sau semnele unui sindrom pleural.

Semnele clinice survin cam la două săptămâni de neutropenie la bolnavii cu leucemie acută și după două luni la cei cu transplant de organe.⁷

SEMNELE RADIOLOGICE

Localizările sunt adesea multifocale și bilaterale. Se disting forme difuze, cu diagnostic tardiv și prognostic rezervat, de tipul bronhopneumoniei; infiltrate alveolare excavate, corespunzătoare infarctizărilor pulmonare; forme multinodulare, epanșamente pleurale. La formele localizate, cele mai evocatoare, diagnosticul este precoce, evoluția favorabilă; este vorba de infiltrate rotunde sau triunghiulare, adesea periferice, de obicei excavate sau chiar de noduli izolați.⁸

Este nevoie de repetarea clișeeilor radiologice, pentru că evoluția este inconstantă și caracterizată de apariția necrozelor sau a diseminărilor. Dacă este posibil se recurge la tomodesitometrie toracică ce evidențiază precoce modificările pulmonare și permite supravegherea evolutivă, mai ales atunci când intră în discuție intervenția chirurgicală.

Examenul prin rezonanță magnetică nucleară a arătat un aspect caracteristic al leziunilor și deci poate fi util pentru diagnostic.

ASPECTUL ENDOSCOPIC

Fibroscopia bronșică permite prelevarea probelor pentru studiul bacteriologic, virusologic, micologic, citologic, anatomo-patologic, parazitologic. În peste 30 % din cazurile de aspergiloză se evidențiază leziuni specifice traheale sau bronșice; mucoasa este neregulată, anfractuoză, hemoragică, cu pseudomembrane, care pot obstrua căile traheo-bronșice.⁹

LOCALIZAREA EXTRAPULMONARĂ

Deși mai rar întâlnită, se realizează prin diseminare hematogenă de la nivel bronhopulmonar spre alte organe. Leziuni primitive pot să apară la nivel cutanat și în sinusurile maxilare.

Diseminarea fungică se poate face pe cale aeriană, din nas și sinusuri spre aparatul bronhopulmonar sau prin contiguitate: de la sinusuri la spre pereții osoși și sistemul nervos; de la plămâni spre pleură, coaste, vertebre; de la trahee spre mediastin, esofag.

Leziunile cutanate sunt prezente în jur de 5% din cazurile de aspergiloză diseminată.^{6,7} Aspectul este de pustule multifocale ce evoluează spre necroză și constituirea de escare. Poate să apară infecția cu *Aspergillus* prin inocularea directă a pielii la nivelul de implantare a cateterelor intravenoase.

Atingerea sistemului nervos central este citată în literatură, leziunea cea mai frecventă fiind abcesul cerebral. Atingerea osoasă este dureroasă, sunt interesate sinusurile maxilare, coastele, vertebrele. La nivelul aparatului digestiv se observă endoscopic ulceratii mai ales esogastrice și intestinale. Alte localizări: cardiace, tiroidiene, splenice, renale, hepatice, sunt de un prognostic grav sau descoperite cu ocazia autopsiilor. Aspectul este de necroză ischemică și microabcese fungice în țesuturile contaminate.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul aspergilozei coroborează datele *clnico-radiologice* cu cele ale *fibroscopiei pulmonare*, cu rezultatele *examenului micologic și serologic*. Izolarea din abundență și/sau în mai multe reprize a unei sușe de *Aspergillus* din secrețiile bronșice ale unui pacient (în particular imunodeprimat) constituie un element în favoarea unei infecții aspergilare. Prelevările din mucoasa nazală pot fi pozitive într-un interval de timp de la 3 luni la câteva zile înaintea apariției semnelor clinice de boală. Trebuie subliniat și faptul că bolnavul leucemic cu aspergiloză pulmonară expectorează foarte rar. De aceea fibroscopia bronșică reprezintă o metodă crucială în diagnostic; lavajul bronho-alveolar este utilizat frecvent, el având o specificitate și sensibilitate înaltă (pune în evidență miceliile filamentoase septate la examenul centrifugatului). Urmează studiul citologic din lavaj, caracterizat prin creșterea numărului de siderofage (martor al hemoragiilor provocate de *Aspergillus*). Se constată de asemenea creșterea concentrației de acid oxalic în lichidul de spălare bronșică (produs de fermentația micotică). Periajul bronșic se însoțește de rezultate inferioare lavajului.

Însămânțarea pe medii speciale, cel mai frecvent pe mediul Sabouraud, duce la pozitivarea culturilor în mai puțin de 4 zile.

Diagnosticul de certitudine este dat însă de examenul prelevărilor bioptice bronșice, transbronșice sau pulmonare.

Diagnosticul serologic cel mai utilizat în ultimii ani este testul cu latex (folosește un anticorp monoclonal de tip IgM, ce poate detecta cantități de antigene de ordinul de 15 ng pe ml de ser, cu specificitate de 100%).

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Aspergiloza reprezintă o infecție redutabilă, a cărei mortalitate (inferioară valorii de 50%) a diminuat grație mijloacelor moderne de diagnostic și tratament. Evoluția fatală întâlnită la bolnavii imunodeprimați se datorează extensiei loco-regionale responsabilă de insuficiența respiratorie acută, de hemoptizie masivă sau diseminare hematogenă cu localizări secundare cerebrale, cardiace, renale. În caz de răspuns favorabil la tratament dispariția febrei se obține în 4-5 zile, regresia semnelor clinice în câteva săptămâni și a semnelor radiologice și endoscopice în trei, patru luni. La persoanele imunodeprimate pot apărea și recidive.^{7,9,10}

Prognosticul bun depinde de precocitatea diagnosticului și a instituirii tratamentului antifungic, precum și de evoluția bolii subiacente, în particular hematologice.

TRATAMENTUL ASPERGILOZEI

Tratamentul standard constă în administrarea Amfotericinei B¹⁰ pe cale intravenoasă în doză de 0,5mg/kg/zi timp de 10-15 zile în funcție de toleranța pacientului. Se poate asocia Amfotericina B 0,3 mg/kg/zi cu Flucitozina 150 mg/kg/zi. Acest tratament este grevat de toxicitate medulară și renală, motiv pentru care se poate recurge la alternative terapeutice: Itraconazol 200-400 mg/zi¹² sau Fluconazol doza de atac de 400mg/zi și de întreținere de 200mg/zi, timp de 45-60 zile (până la negativarea culturilor și diminuarea titrului antigenelor micotice). La pacienții neutropenici există esecuri terapeutice, antifungicele rămânând adesea inoperante.¹³

MĂSURI DE APĂRARE ÎMPOTRIVA INFECȚIEI CU ASPERGILLUS

Se impun mai ales în mediul spitalicesc, unde se constată o creștere a micozelor oportuniste la pacienții imunodeprimați. În majoritatea spitalelor mari acești pacienți mai ales cei cu grefe de măduvă, beneficiază de camere echipate cu flux laminar ce asigură un aer steril. Se face periodic controlul calității aerului ambiant din spital prin diferite metode ce evaluează aeropoluția fungică. În cazul lucrărilor de reparații întreprinse în spital,

potențiale surse de epidemii, precum și în cazul existenței sistemelor de aer condiționat care pot difuza sporii de *Aspergillus*, atunci când se constată concentrații periculoase la controlul calității aerului se pot folosi aerosoli cu Amfotericină B, care împiedică contaminarea căilor respiratorii la pacienții predispuși infecțiilor.

Este nevoie de elaborarea unei adevărate strategii de luptă împotriva infecțiilor micotice care să elimine orice sursă potențială de boală. Acestea cuprind atât măsurile cotidiene de asigurare a igienei pacientului și mediului spitalicesc, cât și măsuri specifice ce privesc ventilația, circulația personalului, instalarea de filtre suplimentare, bariere ermetice în jurul zonelor unde se practică lucrări de reparații sau întreținere.

BIBLIOGRAFIE

1. ANAÏSSIE E, MD AND BODEY GP - *Nosocomial fungal infections. Old problems and new challenges*, Infectious Disease Clinics of North America, 3, 1989:867-882
2. WALSH TJ AND DIXON DM - *Nosocomial aspergillosis: environmental microbiology, hospital epidemiology, diagnosis and treatment*, Eur J Epidemiol, 1989, 5:131-142
3. PARAT S, PERDRIX A, GRILLOT R, CROIZE J - *Prevention des risques dus a la climatisation, Strategie d'intervention*, Arch Mal Prof, 1990, 51:27-35
4. RICHEL H, ANDREMENT A, TANCREDE C - *Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia*, J Infect Dis, 1990
5. BODEY GP, VARIVARIAN S - *Aspergillosis*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1989, 8:413-437
6. FINDALY GH, ROUX HF ET AL - *Skin manifestations in disseminated aspergillosis*, Br J Dermatol 1991, 85:94-97
7. GILES BRUCKER - *Mycoses opportunistes nosocomiales*, Europe Media Duplication, Paris, 1992:27-58
8. CARETTE MF, ISNARD F, MAYAUD CH ET AL - *Aspects radiologiques de l'aspergillose pulmonaire aigue invasive chez 18 malades immuno-deprimes*, J Radiol, 1986, 67:381-389
9. MEYERS JD - *Fungal infection in bone marrow transplant patients*, Sem Onc, 1990, 17:10-13
10. JOHNSON TM, KURUP VP, RESNICK A ET AL - *Detection for circulating Aspergillus Fumigatus in bone marrow transplant patients*, J Lab Clin Med, 1989, 114:6-8
11. WEBER RS, LOPEZ-BERESTEIN G - *Treatment of invasive aspergillus sinusitis with liposomal Amphotericin B*, Laryngoscope 1987, 97:937-941
12. KRAMER MR, MARSHALL SE, DENNIS DW - *Cyclosporine and Itraconazole interaction in heart and lung transplant recipients*, Ann Intern Med 1995, 113:327-329
13. Moldovan D, Vass JR - *Curs concis de alergologie*, Litografia UMF Târgu Mureș, 1998:107-113

Implicațiile hormonilor tiroidieni în apărarea nespecifică a organismului

Annamária László¹, Kun Imre², Alexandru Șchiopu¹, Gheorghe Vasilescu²,
Camelia Gliga², Ionela Pașcanu²

Referatul prezintă în introducere definiția și mijloacele de apărare nespecifică a organismului. Urmează un capitol consacrat HT (hormonilor tiroidieni). Ultimul capitol dezvoltă relația dintre HT și diferitele forme de apărare nespecifică: inflamația, fagocitele, reacția fagocitară, reacția febrilă, apărarea antimicrobiană, apărarea antitumorală. În concluzie, pe baza datelor disponibile și discutate se conchide că HT sunt implicați în diferitele verigi ale apărării nespecifice. Cu toate că rezultatele sunt contradictorii, parțial se poate afirma că efectorii umorali și celulari ai apărării nespecifice prezintă modificări în sens pozitiv sau negativ în diferite forme ale distireozelor (hiper- sau hipotiroidia) clinice sau experimentale, dar nu se poate afirma cu siguranță că hiper- sau hipotiroidia este benefică pentru stimularea apărării nespecifice. Sunt necesare în continuare cercetări cu mijloace mai moderne.

Cuvinte cheie: tiroidă, apărare, inflamație, fagocitoză, febră.

The introduction of the paper presents the definition and the nonspecific forms of body defence. A chapter dealing with the T.H. (thyroid hormones) follows. The last chapter tackles the relation between T.H. and different nonspecific forms of defence: inflammation, phagocytes, phagocytal reaction, fever reaction, antimicrobial defence as well as antitumoral defence. Considering the available data we conclude that T.H. are involved in different stages of nonspecific defence. Even if the results are partially contradictory we can state that the humoral and cellular effectors of nonspecific defence experience positive or negative changes in different forms of clinical or experimental thyroid affections (hyperthyroidism or hypothyroidism). We cannot be absolutely sure of the beneficial effect of hyperthyroidism or hypothyroidism in stimulating the nonspecific defence. Further research with more modern means of investigation is needed.

Key words: thyroid, defence, inflammation, phagocytosis, fever

Organismul uman este un întreg armonios alcătuit din diferite sisteme funcționale, care se influențează și se controlează reciproc. În consecință și sistemele de apărare nespecifică și endocrine sunt într-o strânsă asociere și colaborare.

APĂRAREA NESPECIFICĂ

Rezistența organismului față de diverși agenți patogeni poate fi înăscută (naturală, nespecifică), caz în care aceasta se realizează prin diverse mijloace nespecifice de apărare sau dobândită (imună, specifică) efectuată de către moleculele sau/și celulele sistemului imun, care recunosc și elimină specific agentul patogen (antigenul).

Avantajul apărării nespecifice este că aceasta acționează imediat după contactul cu agentul patogen, ea formând primele linii de protecție împotriva agresorilor. Unele dintre mecanisme intervin în faza inițială a contactului dintre agentul patogen și organism opunându-se pătrunderii agentului în organismul gazdă, iar altele intervin după ce acesta a traversat barierele cutanate și mucoase și a pătruns în țesuturi. Apare devreme în cursul filogenezei și este influențată de factori genetici, alimentari și neuroendocrini.^{1,2}

Mijloace de apărare cu rol antipenetrant

Dintre cele mai eficiente sunt: pielea, mucoasele, mișcările cililor, peristaltismul intestinal, tusea, strănutul.

Pielea și mucoasele alcătuiesc o barieră mecanică impenetrabilă pentru agenții patogeni. Grație secrețiilor glandelor sudoripare și sebacee bogate în acizi grași și acizi lactici, la nivelul lor se realizează condiții improprii de viață pentru factorii patogeni. Mișcările cililor, peristaltismul intestinal, tusea, strănutul favorizează eliminarea mecanică a agenților.¹

¹Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Clinica de Endocrinologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Annamária László, Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

Mijloace de apărare care intervin după ce agresorul a traversat barierele mecanice

Pot fi încadrate în două grupe: 1. factori umorali; 2. factori celulari. Acești factori cooperează între ei, contribuind la realizarea unui microclimat nefavorabil pentru agresori.

Factorii umorali ai apărării nespecifice.

Factorii umorali acționează local sau general. Dintre cei cu acțiune locală un rol important revine lizozimului prezent în țesuturi. Factorii umorali care acționează sistemic sunt: C (sistemul complementului), IL (interleukinele), IFN (interferonii), TNF, citokinele, PG (prostaglandinele), LT (leucotrienele), PAF (platelet activating factor = factorul de activare a trombocitelor), proteinele de fază acută, moleculele de adeziune,^{2,3,4,5,6,7,8,9,10} care sunt considerați ca mediatori ai reacțiilor mari de apărare nespecifică: inflamația, reacția fagocitară, reacția febrilă, apărarea antimicrobiană și antitumorală.

Factorii celulari ai apărării nespecifice.

Ca și cei umorali prezintă "mecanisme primitive" de apărare formate în timpul evoluției filogenetice și realizate de către celulele cu funcții fagocitare și nefagocitare. Astfel sunt granulocitele polimorfonucleare (PMN) capabile de fagocitoză activă, cu distrugerea integrală a materialului fagocitat datorită bogatului conținut de enzime lizozomale, macrofagele care degradează "parțial" și selectiv, reținând doar determinanții antigenici, bazofilele și mastocitele cu rol fagocitar minor sau chiar absent, dar eliberatoare active de mediatori implicați în inițierea inflamației și facilitarea migrării PMN către locul inflamației. De asemenea, aici se încadrează celulele NK (natural killer), K (killer) și LAK (lymphokine activated killer=ucigașe activate de limfokine).^{1,2}

HORMONII TIROIDIENI

HT (hormonii tiroidieni) circulanți sunt: T₄ (tiroxina), T₃ (triiodotironina) și rT₃ (r-triiodotironina). În plasmă HT circulă în stare liberă și legată de proteine. Numai fracțiunea liberă FT₃ (free T₃) și FT₄ (free T₄) intră în celula țintă și este responsabilă de efectele biologice, având o acțiune globală asupra întregului organism. În mod normal 99,97% din T₄ și 99,7% din T₃ sunt legați de proteinele plasmatică. Astfel, din totalul de HT, FT₃ reprezintă 0,03%, FT₄ corespunde la 0,3%; concentrația normală a FT₃ oscilează între 7,4-19 ng/l, iar cea a FT₄ între 2-6 ng/l. Aceasta se numește stare de eutiroidie. Devierile de la această valoare în sensul creșterii, respectiv scăderii reprezintă hipertiroidia și hipotiroidia.¹¹

HORMONII TIROIDIENI ȘI APĂRAREA NESPECIFICĂ

Hormonii tiroidieni, inflamația, proteinele de fază acută, moleculele de adeziune.

Fiziopatologic, inflamația este o reacție de apărare nespecifică care apare în urma alterării tisulare și are loc în sistemul microcirculator și în spațiul extracelular în cele 5 faze: alternativă, vasculară, metabolică, celulară și de regenerare.

Sub influența agentului patogen se eliberează din țesuturi și plasmă substanțe vasoactive ca: sistemul kininelor, complementului și de coagulare, aminele vasoactive, PG, LT, PAF, citokinele care răspund pentru apariția semnelor clinice locale ale inflamației: rubor, tumor, calor, dolor, functio laesa.^{9,10}

După alterarea tisulară locală, în organism este indusă o serie de reacții complexe care izolează și neutralizează agentul patogen, activează procesele de refacere pentru recăștigarea funcțiilor normale ale organismului. Totalitatea acestor fenomene este cunoscută ca reacție de fază acută.⁹

În reacția de fază acută se modifică concentrația multor proteine plasmatică, care sunt denumite proteine de fază acută,⁹ respectiv molecule de adeziune.^{12,13}

Proteinele de fază acută (proteina C reactivă, fibronectina, fibrinogenul, antiproteazele, complementul C3, ceruloplasmina, transferina, lactoferina) se sintetizează la nivelul ficatului sub influența citokinelor proinflamatoare, prin circulație ajung la locul alterării tisulare întărind reacția locală de apărare.⁹

HT intervin în inflamație prin modularea concentrației unor proteine de fază acută. În boala Graves crește nivelul fibrinogenului,¹⁴ iar în hipertireoză neonatală floridă proteina C reactivă.¹⁵ Titlul de fixare a complementului și nivelul anticorpilor antimembranari tiroidieni sunt mai mari la pacienții cu hipotiroidie decât la cei cu hipertireoidie.¹⁶ În hipotiroidia primară complicată cu glomerulonefrită acută, C3 și C4 au avut nivele normale.¹⁷

Citokinele proinflamatoare au rol și în formarea și exprimarea moleculelor de adeziune pe suprafața endotelială și a celulelor. Aceste molecule ușurează rostogolirea leucocitelor pe endoteliul vascular și ieșirea lor în spațiul extracelular prin 3 pași: adeziune-rostogolire, întindere și diapedeză.⁹ Nivelul seric crescut de sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1) și de ELAM (endothelial leukocyte molecule-1) și exprimarea lor pe suprafața endotelială s-a constatat în boala Graves, care se consideră o fază timpurie importantă pentru migrarea leucocitelor din sânge în țesuturi în cursul procesului inflamator.¹⁸

Hormonii tiroidieni și citokinele.

Citokinele sunt mediatori solubili, fiziologici, antigene nespecifice, secretate de diferite populații celulare, cu rol în comunicarea intercelulară și în cadrul apărării nespecifice.²⁴

Numai anumite citokine sunt implicate în apărarea nespecifică:

- IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, TNF, LT (limfotixin) IFN- γ îndeplinesc următoarele funcții: stimulează sinteza proteinelor de fază acută, a moleculelor de adeziune; angiogenează; activează endoteliul vascular, monocitele, macrofagele, neutrofilele; au funcții chemotactice; stimulează citotoxicitatea oxigen dependentă și independentă; stimulează formarea ROI în fagocitoză.^{18,19,20}

- IL- α și IL-6²¹ respectiv TNF- α ^{22,23} au fost puse în evidență prin metode imunocitochimice în tireocite la pacienții cu boala Graves, tiroidita Hashimoto și neoplasme benigne. IL-6 se sintetizează și în tireocite normale,⁷ doar în cantitate mică,²¹ care crește semnificativ sub influența IFN- γ , TNF, TSH în funcție de doză, în supernatantul culturilor de celule.²⁴ Dimpotrivă, alți autori^{25,26} au observat secreție crescută de TNF- α numai în boala Hashimoto. Autorii sunt de părere că prezența acestor citokine în tiroidă poate mări răspunsul autoimun și poate modula funcția tireocitelor.

În multe disfuncții tiroidiene se modifică concentrația citokinelor circulante. Creșterea serică a IL-6 s-a găsit la bolnavi cu proces tiroidian distructiv: tiroidită subacută, câteva forme de tireotoxicoză ca cea indusă de Amiodaronă, sau injectarea percutanată de etanol în nodul tiroidian cald.²⁷ Nivel similar crescut de IL-6 s-a observat în boala Graves și adenomul toxic tiroidian, care s-a normalizat după tratament. Nivelul TNF- α a fost crescut numai la pacienți cu boala Graves, dar fără nominalizare după tratament.²⁸ La pacienții cu boala Graves concentrația serică de IFN-gama a crescut semnificativ, pe când în boala Hashimoto nesemnificativ.²⁹ Autorii conchid că variația serică a acestor citokine ar reflecta stadiile de dezvoltare ale bolilor și ar fi utile în urmărirea evoluției bolii și în semnalizarea recidivelor.

Hormonii tiroidieni și fagocitele.

Reacția cea mai sensibilă a răspunsului de fază acută este leucocitoza cu devierea la stânga a formulei leucocitare, acumularea leucocitelor în capilare la locul inflamării.⁹

Dintre leucocite, fagocitele de profesie: neutrofilele, care formează prima linie de apărare mai ales în faza invaziei microbiene³⁰ și tumorale;^{31,32} monocitele și macrofagele, care alcătuiesc linia secundară de apărare,³³ au un rol important în declanșarea unor procese inflamatoare acute și cronice.³⁴

După Eskenasy cit.³⁵ administrarea în injecție unică de T₄ la șobolanul mascul intact duce la o leucocitoză cu neutrofilie. La șobolanul carentat în proteine apare o leucopenie care are amplitudine mai mare la animalul tiroidectomizat. De asemenea T₄ protejează animalul carentat, atenuând leucopenia și neutropenia. Autorul este de părere că hipertiroidizarea favorizează citodiabaza, nu însă geneza, maturarea granulocitelor, ipoteză care ar explica leucogranulopenia în tratamentele prelungite.

În hipertiroidia experimentală produsă prin administrarea de T₄ la șobolani, în ficat izolat și perfuzat cu soluție coloidală de carbon, crește activitatea celulelor Kupffer, creștere care este în corelație cu numărul ridicat al macrofagelor din ficat observat histologic.³⁶

În 1945 Milcu și Pitiș cit.³⁵ în studiile clinice ale hipertiroidiei au constatat leucopenie, neutrofilie, limfopenie, monocitoză cu creșterea consumului de O₂ al leucocitelor. Sub influența HT, Bistriceanu și colab.³⁷ au observat leucocitoză cu neutrofilie. Hrycek și colab.^{38,39,40} la femei cu hipertiroidie, au găsit leucopenie cu neutropenie iar în hipotiroidie monocitoză cu modificări ultrastructurale ale neutrofilelor în ambele grupe.

Variația neconcordanță a numărului leucocitelor se poate explica prin modularea neuniformă a diferitelor faze parcurse de ele: producerea, maturizarea, citodiabaza, prezența în circulație și migrarea în țesuturi.

Hormonii tiroidieni și fagocitoza.

Reacția fagocitară descrisă de Mecinikov în 1883 constituie o verigă importantă a apărării nespecifice, fiind modul cel mai primitiv al apărării naturale, fenomenul de bază în inflamație, cu rol în distrugerea țesutului tumoral, este totodată și prima fază a apărării specifice.

Reacția fagocitară pare, la o analiză superficială un fenomen extrem de simplu. În realitate implică modificări însemnate în activitatea celulară ca: migrarea fagocitelor spre agentul agresor, recunoașterea și aderarea materialului străin, înglobarea agentului, mișcarea citoplasmei și a lizozomilor, degranularea și în fine degradarea particulei străine.³³

La bolnave cu hipertiroidie, funcțiile biologice ale neutrofilelor din sângele periferic au prezentat modificări semnificative ca: scăderea indicelui fagocitar, creșterea testului NBT (Nitro Blue Tetrazolium), și a adezivității leucocitare,^{39,40,41} inhibarea aglomerării și suprimarea adezivității leucocitelor⁴² și modificări nesemnificative în adezivitatea, activitatea chemotactică și migrarea neutrofilelor.⁴³

Cercetările clinice și experimentale arată că administrarea de HT induce *explozie oxidativă* în neutrofilele umane și de șobolani ce duc la creșterea producției de superoxid (O_2) sau/și H_2O_2 , care induce efect toxic în țesuturi și în celulele vecine.^{44,45,46} Autorii opinează că acest efect este legat de creșterea activității NADPH-oxidazei și mieloperoxidazei declanșată de T_3 .

La pacienți cu hipotiroidie primară adezivitatea neutrofilelor a fost crescută, migrarea spontană scăzută, modificări nesemnificative față de grupa de control.⁴⁰ Valoarea testului NBT, activitatea fosfatazei acide și a betaglucuronidazei scăzute, care sunt modificări, motivează riscul crescut de infecție bacteriană în hipotiroidia primară.^{41,47}

În ceea ce privește activitatea fagocitelor mononucleare, excesul de HT la șobolani a suprimat migrarea monocitelor și producția de H_2O_2 la macrofage,⁴⁸ pe când la șoareci cu carcinom pulmonar Lewis după tratament cu T_3 și T_4 , macrofagele alveolare au arătat o citotoxicitate crescută față de celulele tumorale.⁴⁹

În hipotiroidia indusă prin administrarea de Metimazol la șobolani albi este redusă activitatea fagocitară, faza de digestie, activitatea fosfatazei acide și betaglucuronidazei, respectiv biosinteza TNF⁴⁹, dar s-a semnalat și creșterea capacității fagocitare și producția de H_2O_2 , nemodificarea migrării celulelor.⁴⁶

Hormonii tiroidieni și reacția febrilă.

Febra este considerată un semn important al fazei acute în care este un echilibru între termogenează și termoliză, dar la un grad de temperatură mai ridicată. Este reglată de sistemul nervos central și de hormoni. Dintre hormoni pe primul loc se situează HT confirmând numeroase observații clinice și date experimentale.

Diagnosticul se pune ușor, deoarece starea febrilă nu apare în cazurile ușoare ci numai în cele în care tabloul clinic al tireotoxicozei este pe deplin dezvoltat ca: tahicardie, stare de agitație, diaree, insomnii, scăderea ponderală, transpirații cu nivelul seric scăzut al TSH și creșterea concentrației de T_4 .^{50,51,52,53}

Coma mixedematoasă, complicația hipotiroidiei severe a dus la apariția semnelor: hipotermie (temperatură rectală sub 36 °C), bradicardie, reacții motorii și psihice întârziate cu TSH crescut și T_4 scăzut.⁵³

În hipertiroidie experimentală la șobolani activitatea cardiacă, consumul de oxigen și concentrația de T_3 , temperatura anală au fost crescute semnificativ,⁵⁴ pe când în hipotiroidie scăzute.^{55, 56} *Atiroida* scade cu -42%, hipertiroidia crește cu 11% nivelul temperaturii corporale în raport cu funcția cronotropă a inimii.⁵⁷

În mecanismul declanșării reacției febrile un loc important îl ocupă pirogenii endogeni adică citokinele proinflamatoare: IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-6, TNF, IFN-alfa, IFN-beta nivelul lor este modificat în cursul distireozelor.⁵⁸ Sub influența acestor citokine crește eliberarea de PGI_2 , PGE_2 , în zona preoptică a hipotalamusului, care cresc activitatea receptorilor sensibili la frig și scad funcția receptorilor sensibili la cald din hipotalamus. Astfel, termostatul central al organismului se instalează la o valoare mai ridicată.⁹

Silva⁵⁹ analizează mecanismele acțiunii calorigene a HT pe baza descoperirilor noi. HT, cresc obligatoriu termogeneza ca rezultat al stimulării numeroaselor căi metabolice, implicate în dezvoltarea și eliberarea de energie din țesuturi. De asemenea HT pot stimula specific câteva mecanisme în timpul evoluției homeotermilor (de ex.: Na-K-ATP-ază, ciclul Ca^{2+} -lui în mușchi). HT joacă un rol esențial în termogenează prin interacțiunea cu (sistemul nervos simpatic) SNS la diferite nivele. La periferie HT potențează efectul SNS asupra receptorilor adrenergici și complexului adenilciclazei.

Hormonii tiroidieni și infecția.

Hormonii tiroidieni intervin în evenimentele instalate în organism în cursul infecțiilor.

În hipotiroidie experimentală la șobolani albi s-a observat o depresie precoce a factorilor de apărare nespecifică: activitatea antibacteriană a sângelui, activitatea bactericidă a tegumentului și cea a lizozimului seric și salivar, paralel cu un proces distructiv inflamator marcat în țesut periodontal, comparativ cu cele găsite în hipertiroidie.^{60,61}

La șobolani albi cu hipo-și hipertiroidie testarea gradului răspunsului inflamator produs de streptococi a arătat la animalele tratate cu T_4 , o inhibiție semnificativă a markerilor inflamatori.⁶² Tratamentul cu T_3 păstrează funcția respiratorie în septicemie,⁶³ de asemenea și sinteza surfactantului, respectiv integritatea pulmonară.⁶⁴

Datele clinice, biochimice și imunologice sugerează că HT pot fi utili în terapia de SIDA, ca atare, ori sub formă de terapie adjuvantă, fiind un agent farmacologic împotriva virusului HIV pentru că stimulează țesutul limfoid primar și secundar.⁶⁵ Bistriceanu și colab.³⁷ susțin că hipotiroidienii sunt mult mai mult predispuși la infecții decât hiper-și eutiroidienii.

Contrar acestor date, care subliniază rolul protector al HT în infecții, în gușa difuză toxică cu evoluție lungă apărarea nespecifică celulară și umorală au fost inhibitate.⁶⁶ La șobolani infectați

cu *Streptococcus pneumoniae* tip I s-a dezvoltat hipotiroidie. Administrarea de T_4 a dus la creșterea numărului deceselor. T_4 nu a afectat creșterea *S.pneumoniae* în mediu de cultură.⁶⁷ După autori, hipotiroidia este benefică pentru organism.

HORMONII TIROIDIENI ȘI CANCERUL

Datele recente din literatura medicală subliniază că modularea funcției tiroidiene poate avea efecte asupra dezvoltării tumorilor primare și metastatice, hormonii acționând ori în sine ori prin influențarea celulelor NK, K, LAK, macrofage, neutrofile, care au un rol cheie împotriva procesului tumoral.^{1,68}

Kinoshita și colab.⁴⁸ au urmărit efectul hipotiei și hipertiroidei experimentale asupra dezvoltării evoluției tumorale a carcinomului pulmonar Lewis la șoareci. Creșterea progresivă a tumorii a fost asociată cu scăderea semnificativă a nivelului seric al T_3 și T_4 . În aceste condiții experimentale tratamentul cu T_3 inhibă dezvoltarea tumorii; concomitent macrofagele alveolare au arătat o citotoxicitate crescută.

La paciențele cu cancer mamar recidivant se prezintă relația între funcția tiroidiană, nivelul citokinelor IL-6, IL-8 și prognoza bolii. S-a observat o corelație negativă semnificativă între IL-6, IL-8 și HT. Paciențele la care nivelul IL-6 și IL-8 a fost crescut au murit la 4 luni după începerea tratamentului. Se conchide că nivelele crescute de citokine pot duce la o stare de hipotiroidie, tulburând sistemul de apărare a organismului.⁶⁹

Contrar acestei concepții s-a raportat cazul unui bărbat la care s-a observat remisia spontană a cancerului pulmonar metastatic în urma revenirii din coma mixedematoasă;⁷⁰ de asemenea, la un alt caz cu cancer renal metastatic tratamentul cu celulele LAK a dus la o hipotiroidie cu regresia spontană a tumorii.⁷¹ Autorii sunt de părere că inducerea la pacienți a unei stări de hipotiroidie clinică tolerabilă poate deveni o parte integrantă a tratamentului medical al unui cancer avansat.

Este o nouă paradigmă, dacă glanda tiroidă este un modulator biologic intrinsec în procesele tumorale avansate.

*
* *

În concluzie, pe baza datelor disponibile și discutate se poate conchide că HT sunt implicați în diferitele verigi ale apărării nespecifice. Cu toate că rezultatele sunt contradictorii parțial, se poate

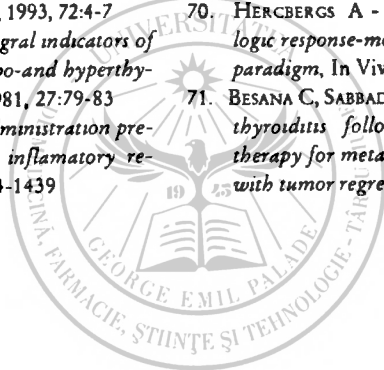
afirma că efectorii umorali și celulari ai apărării nespecifice prezintă modificări în sens pozitiv sau negativ în diferite forme ale distireozelor (hipo- sau hipertiroide), dar nu se poate afirma cu siguranță că hiper- sau hipotiroidia este benefică pentru stimularea apărării nespecifice în organism. Sunt necesare în continuare cercetări cu mijloace mai moderne.

BIBLIOGRAFIE

1. FACHET J, MANDI B - *Az immunrendszer Kórélettana*, în: Szollár L: *Kórélettan*, Ed, Semmelweis Budapest 1996:61-105
2. OLINESCU A - *Imunologie. Ed. didactică și pedagogică*, RA București, 1995, 69-95:109-114
3. GOLLI G - *Complementul*, Medicina modernă 1996, 3/2: 99-103
4. KAKUK GY - *Cytokinek és a vese*, Magyar Belorv Arch, 1996, 49:139-143
5. SRETER L, FEHER J, GERGELY P - *Az interleukinek*, Orv Htl, 1990, 131:2127-2132
6. VAIDA T - *Interleukinele*, Medicina modernă, 1995, 8:426-429
7. FOGARSI M, KUBALA ÉVA, BIRO JUDIT, ET AL. - *Interleukin-6: Értünk vagy ellenünk? Újabb eredmények az IL-6 klinikai vonatkozásairól*, Orv Htl, 1994, 135:2075-2082
8. CRISTEA ANCA, MUREȘAN ADRIANA - *Interleukina-8, citokina proinflamatorie*, Clujul Medical, 1996, 69:182-190
9. GECSE Á - *A gyulladás Kórélettana*, în: Szollár L: *Kórélettan*, Ed Semmelweis Budapest, 1996:106-131
10. PASLARU O - *Imunomodularea în inflamația alergică la copil (I) factorii endogeni*, Medicina modernă, 1998, 4:171-174
11. TOTOIANU I GH, VASILESCU GH - *Bolile tiroidei la adult și copii*, Ed Lumina Transilvaniei, Târgu-Mureș, 1993:15-33
12. GAL I, ROTH ERZSEBET, LANTOS J, ET AL - *A laparoscópos cholecystectomy indukálta sebész trauma*, Orv Htl, 1998, 139:739-746
13. EGER K, KOLLAR L - *A sICAM és a sE-selektin keringo adhéziós molekulák szeptikus betegségekben*, Orv Htl, 1998, 139:141
14. MARONGIU F, CONTI M, MURTAS M L, ET AL - *Activation of blood coagulation and fibrinolysis in Graves' disease*, Horm Metab Res, 1991, 23:609-611
15. KRUGER C, DOW H G, BECKER W, ET AL - *Neonatal hyperthyroidism in non-diagnosed Basedow disease of the mother. Problems of diagnosis and therapy illustrated by a case history (see comments)*, Dtsch Med Wochenschr 1994, 119:1346-1350
16. PARKES A B, WILLIAMS S, HOWELLS RD, ET AL - *The measurement of complement fixation by autoantibodies directed against thyroid membrane antigens*, J Clin Lab Immunol, 1991, 35:1-7
17. MAHJOUR S, BEN DHIA N, ACHOUR A, ET AL - *Primary hypo -thyroidism and glomerular involvement*, Ann Endocrinol, 1991, 52:289-292

18. DE BELLES A, BIZARRO A, GATTONI A, ET AL - *Behavior of soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 concentration in patients with Graves' disease*, J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80:2118-2121
19. SZEKANCZ Z, SZEGEDI GY - *Cytokinek rheumatoid arthritisben: új terápiás lehetőségek*, Orv Htl, 1998, 139:819-823
20. VITALIS ZSUZSA, ATORJAI I, UDVARDY M - *A legfontosabb ismert citokinek szerepe és jelentősége gyulladásos bélbetegségekben*, Orv Htl, 1998, 139:1289-1294
21. ZEHNG R Q, ET AL - *Detection of interleukin-6 and interleukin-1 production in human thyroid epithelial cells by non - radioactive in situ hybridization and immunohistochemical methods*, Clin Exp Immunol, 1991, 83:314-319
22. ZEHNG R Q, ET AL - *Detection of in vivo production of tumor necrosis factor- α by human thyroid epithelial cells*, Immunology, 1992, 75/3:456-462
23. KAYSERL, ET AL - *Immunocitochemical localization of interleukin-1 α and interleukin-6 in thyroid tissues from patients with neoplastic or autoimmune thyroid disorders*, Autoimmunity, 1995, 20:75-82
24. WELTMAN A P, ET AL - *Regulation of interleukin-6 release by human thryocytes*, J Endocrinol (England) 1990, 127:357-361
25. DEL PRETA G F, ET AL - *High potential to tumor necrosis factor - α (TNF- α) production of thyroid infiltrating T lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis: a peculiar feature of destructive thyroid autoimmunity*, Autoimmunity, 1989, 4:267-276
26. MARIOTTI S, ET AL - *The autoimmune infiltrate of Basedow's disease: analysis of clonal level and comparison with Hashimoto thyroiditis*, Exp Clin Endocrinol, (Germany)1991, 97:139-146
27. BARTALENA L, ET AL - *Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis*, J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78:423-427
28. CELIK I, ET AL - *Serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor - α in hyperthyroid patients before and after propylthiouracil treatment*, Eur J Endocrinol, 1995, 132:668-672
29. MATSUBAYASHI S, ET AL - *Serum interferon-gamma levels in autoimmune thyroid disease*, Clin Invest Med (Canada) 1990, 13:271-274
30. Voiculescu C, Radu N - *Antibioticele şi imunitatea*, Ed Medicală Bucureşti, 1987:61
31. CRON J, JANCSA P - *Role of phagocytic cells in cancer*, Folia Haematol, 1981, 108:481-527
32. MERKIEL KRYSZYNA, PROCOPOWICZ J, KOSIENKIEWITZ A, ET AL - *Nitroblue Tetrazolium in patients with breast cancer undergoing mastectomy and radiotherapy*, Folia Haematologica, 1985, 112:303-310
33. DOROFTEIU M - *Fagocitoza*, Clujul Medical 1990, 58:195-201
34. OLINESCU A - *Un sindrom de autoagresiune granulocitară*, Rev Med Română, 1996, 43:31-33
35. HOLBAN RUXANDRA - *Sângele şi glandele endocrine*, Ed Academiei RPR, 1962, 95:104-107
36. TAPIA G, ET AL - *Kupffer cell function in thyroid hormone- induced liver oxidative stress in the rat*, Free Radic Res, 1997, 26:267-279
37. BISTRICEANU M, GRIGORIE D, PEREŢIANU D, ET AL - *Imunopatologia sistemului endocrin*, Ed Oltenia Craiova 1993:112
38. HRYCEK A, ET AL - *Peripheral blood phagocyte count and ultrastructure of neutrophils in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism*, Acta Haematol Pol, 1989, 20:206-213
39. HRYCEK A, KALINA Z - *Evaluation of the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils in patients with hyperthyroidism*, Endokrynol Pol, 1989, 40:15-24
40. HRYCEK A - *Functional characterization of peripheral blood neutrophils in patients with hyperthyroidism*, Folia Biol, 1995, 41:79-87
41. HRYCEK A - *Functional characterization of peripheral blood neutrophils in patients with primary hypothyroidism*, Folia Biol, 1993, 39:304-310
42. FISCHER H, ET AL - *Leukocyte function in patients with hyperthyroidism*, Z Gesamte Inn Med, 1986, 41:184-186
43. WOLACH B, ET AL - *Neutrophil chemotaxis, random migration and adherence in patients with hyperthyroidism*, Acta Endocrinol, 1989, 121:817-820
44. VIDELA L A, FERNANDEZ V - *Thyroid calorigenesis and oxidative stress: modification of the respiratory burst activity in polymorphonuclear leukocytes*, Braz J Med Biol Res, 1994, 27:2331-2342
45. VIDELA A, ET AL - *Zymozan induced, luminol amplified chemiluminescence of whole blood phagocytes in experimental and human hyperthyroidism*, Free Radic Biol Med, 1993, 14:669-675
46. ROSA L F, ET AL - *Effect of hypo- and hyperthyroidism on the function and metabolism of macrophages in rats*, Cell Biochem Funct, 1995, 13:141-147
47. HRYCEK A - *Cytochemical examination of peripheral blood neutrophils of patients with hypothyroidism*, Wiad Lek, 1993, 46:736-740
48. KINOSHITA S, ET AL - *Effects of experimental hyper- and hypothyroidism on natural defense activities against Lewis lung carcinoma and its spontaneous pulmonary metastases in C57BL/6 mice*, Tokushima J Exp Med, 1991, 38:25-35
49. LIU WK, NGTB - *Effect of methimazole-induced hypothyroidism on alveolar macrophages*, Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol, 1991, 60:21-26
50. STAN MARIANA - *Probleme de endocrinologie în medicina internă*, Ed Medicală Bucureşti, 1967:136
51. TSUSHIMA T, ET AL - *A case of mediastinal goiter with hyperthyroidism*, Kyubo Geka, 1997, 50:429-433
52. Yoshida D - *Thyroid storm precipitated by trauma*, J Emerg Med, 1996, 14:697-701
53. BURGER AG, PHILIPPE J - *Thyroid emergencies*, Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1992, 6:77-93

54. HONG TP - *Effect of different thyroid states on β -HTIA receptor in adult rat brain*, Sheng Li Hsueh Pao, 1992, 44:75-80
55. ILYES I, YAHATA T, STOCK M - *Brown adipose tissue cell respiration in hypo-and hyperthyroidism after stimulation with selective and non selective beta-adrenergic agonist*, Acta Biol Hung, 1991, 42:345-355
56. YANG Y, GORDON CJ - *Regulated hypothermia in the hypothyroid rat induced by administration of propylthiouracil*, Am J Physiol, 1997, 272: 1390-1395
57. SOBOLOEV VI, ET AL - *The effect of experimental hyper- and athyroidism on the temperature dependence of some physiological reactions*, Fiziol Zh Im IM Sechenova, 1995, 81:76-82
58. HEINRICH PC, CASTELL JV, ET AL - *Interleukin-6 and the acute phase response*, Biochem J, 1990, 265:621-636
59. SILVA JE - *Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance*, Thyroid, 1995, 5:481-492
60. MOSKVINA TS, ET AL - *Periodontal function and non-specific resistance in the dynamics of experimental hypo-and hyperthyroidism*, Stomatologiya (Mosk), 1993, 72:4-7
61. MOSKVINA TS, ET AL - *Changes in integral indicators of natural immunity in experimental hypo-and hyperthyroidism*, Probl Endokrinol (Mosk), 1981, 27:79-83
62. RITTENHOUSE PA, ET AL - *Thyroxine administration prevents streptococcal cell wall-induced inflammatory response*, Endocrinology, 1997, 138:1434-1439
63. DULCHAVSKY SA, ET AL - *T_3 preserves respiratory function in sepsis*, J Trauma (United States), 1991, 31:753-758
64. DULCHAVSKY SA, ET AL - *Triiodothyronine treatment maintains surfactant synthesis during sepsis*, Surgery (United States), 1992, 112:475-479
65. DERRY DM - *Thyroid hormone therapy in patients infected with human immunodeficiency virus: a clinical approach to treatment*, Med-Hypothesis, 1996, 47: 227-233
66. KIRILLOV Iu B, ET AL - *Status of natural immunity and the ways of its enhancement in patients with goiter*, Khirurgiya (Mosk), 1990, 12:72-75
67. LITTLE JS - *Effect of thyroid hormone supplementation on survival after bacterial infection*, Endocrinology, 1985, 117:431-435
68. CORRALES JJ, ET AL - *Analysis of IL-2 and IL-6 binding to peripheral blood lymphocytes in Graves diseases: relationship with disease activity*, Cytometry, 1997, 30:118-123
69. YOKOE T, ET AL - *Changes of cytokines and thyroid function in patients with recurrent breast cancer*, Anti-cancer Res (Greece), 1997, 17:695-699
70. HERCBERGS A - *The thyroid gland as an intrinsic biologic response-modifier in advanced neoplasia: a novel paradigm*, In Vivo 1996, 10:245-247
71. BESANA C, SABBADINI MG, COOTI C, ET AL - *Autoimmune thyroiditis following interleukin-2 and LAK cell therapy for metastatic renal cell carcinoma: correlation with tumor regression*, Tumori (Italy), 1991, 77:339-342



Citokinele în scleroza multiplă

Adriana Martin¹, Ion Pascu²

Citokinele participă la evenimentele fiziologice normale ce se desfășoară la nivelul SNC în timpul proceselor inflamatorii și infecțioase; rolul lor este pus în evidență de creșterea producției de citokine și creșterea numărului de receptori ai acestora la nivelul SNC cu efect concomitent asupra funcțiilor cerebrale. Citokinele produse de celulele gliale, celulele T și macrofage interacționează la nivelul SNC determinând rezultatul reacțiilor inflamatorii. Citokinele au fost implicate în patogeniza a numeroase boli ale SNC, inclusiv a sclerozei multiple, astăzi fiind unanim acceptat rolul acestora în determinarea răspunsului imun. Nivelele relative și distribuția celulară a citokinelor proinflamatorii și reglatorii au fost studiate în leziunile de scleroză multiplă în stadii diferite de activitate și au fost comparate cu țesut cerebral prelevat în alte boli neurologice cu componentă inflamatorie sau noninflamatorie. Se pare că anumite citokine cum ar fi IL-1 și TNF- α se corelează cu evenimentele inflamatorii și toxice lezionale în timp ce TGF- β 1 și IL-10 s-ar corela cu procesele de reparație tisulară. Numărul moleculelor de adeziune crește ca urmare a acțiunii citokinelor. Această creștere reflectă probabil un episod inflamator acut în SNC și sistemul nervos periferic dar poate totodată să moduleze răspunsul inflamator. Dovezile acumulate arată că moleculele de adeziune sunt în mod critic implicate în demielinizarea inflamatorie prin focalizarea răspunsurilor imune sistemice spre țesutul țintă și anume SNC. S-a urmărit totodată și posibila relevanță între modelul citokinic, expresia moleculelor de adeziune și prezența speciilor de azot reactiv.

Cuvinte cheie: scleroză multiplă, citokine, molecule de adeziune

Cytokines participate in normal physiologic events within the CNS. At times of infection and inflammation, their role is emphasized by the upregulation of cytokines and their receptors within the CNS, with concomitant effects on brain function. Cytokines produced by glial cells, T cells, and macrophages interact within the CNS to determine the outcome of the inflammatory reaction. Cytokines have been implicated in the pathogenesis of many CNS diseases, including multiple sclerosis (MS), their pivotal role in determining the immunological response being well known. The relative levels and cellular distribution of proinflammatory and regulatory cytokines have been studied in MS lesions of differing activity and compared with CNS tissue from other neurologic diseases with an inflammatory or noninflammatory component. It seems that certain cytokines, such as IL-1 and TNF- α might be expected to correlate with inflammatory episodes in the central and peripheral nervous system, but may also function to modulate ongoing inflammatory responses into the target tissue, the nervous system. The possible relevance of cytokine patterns, adhesion molecules expression and the presence of reactive nitrogen species is also addressed.

Key words: multiple sclerosis, cytokines, adhesion molecules

Astăzi este unanim recunoscut faptul că sistemul nervos, regiune anatomică izolată și protejată imunologic, cu o barieră -hematoencefalică (BHE) care are rol de filtru pentru antigenele umorale și celulele imunocompetente, având expresie redusă a antigenelor majore de histocompatibilitate neuronală și astrocitară, prezintă legături strânse cu sistemul imunitar.^{1,2,3,4}

În favoarea acestor afirmații pledează următoarele constatări:

-afectarea sistemului nervos vegetativ și unii hormoni influențează funcția organelor limfatice;

-la nivelul limfocitelor și al neuronilor au fost observați receptori membranari identici și ai neurotransmițătorilor;

-astrocitele sunt apte de a fixa antigenele și de a le prezenta celulelor imunocompetente;

- unele leziuni ale sistemului nervos central perturbă semnificativ reacțiile sistemului imunitar;

Statusul imunitar al sistemului nervos depinde de numeroși factori, printre care existența barierei hematoencefalice, expresivitatea antigenică a celulelor nervoase și gliale și capacitatea de intervenție a celulelor imunocompetente.^{5,6,7}

Scleroza multiplă (SM), alături de encefalomielitele acute diseminate și cele necrotico-

¹Catedra Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Adriana Martin, Catedra Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

hemoragice, face parte din categoria bolilor demielinizante și reprezintă una din cele mai frecvente afecțiuni neurologice autoimune. Deși s-au făcut importante progrese în înțelegerea mecanismelor imunopatologice ale sclerozei multiple cu implicații în plan terapeutic, este de recunoscut faptul că au rămas încă neprecizate o serie de aspecte legate de cauza propriu-zisă a bolii, de mecanismele implicate inițial în declanșarea acesteia.^{2,8}

PRODUCȚIA DE CITOKINE ÎN SISTEMUL NERVOS CENTRAL

Citokinele sunt mediatori polipeptidici solubili care controlează creșterea, diferențierea și funcțiile majorității tipurilor celulare și joacă un rol particular ca mediatori ai inflamației. Citokinele formează o rețea de semnale interactive dintre care unele stimulează, iar altele inhibitoare. Rolul fiziologic al citokinelor privește coordonarea diferitelor procese care au loc între variate tipuri celulare, precum și răspunsul la factori solicitanți din mediul înconjurător (Tabelul 1).

Tabelul 1. Rolul fiziologic al citokinelor

Controlul proliferării celulare
Controlul diferențierii celulare și al fenotipului
Reglarea răspunsului inflamator și a reacției febrile
Controlul celulelor citotoxice și fagocitare
Vindecarea rănilor
Remodelarea tesuturilor

În privința sistemului nervos central *citokinele* joacă un *rol specific* și prezintă o importanță particulară în următoarele procese:

- dezvoltarea embrionară;
- febră, activarea neuroendocrină și modificări în comportament și dispoziție;
- consecute traumelor cerebrale;
- reglarea răspunsului imun la antigene străine (de exemplu, în timpul infecției cu HIV a SNC);
- dezvoltarea imunității celulare și umorale și a răspunsurilor inflamatorii, cum ar fi incidentele inflamatorii în SM.

Deci, în SNC, *citokinele* îndeplinesc un rol în controlul fiziologic normal, dar *sunt implicate și în patogeniza unora boli neurologice, inclusiv SM.*^{9,10,11,12,13}

CITOKINELE ȘI BARIERA HEMATOENCEFALICĂ

Felul în care citokinele își exercită efectele asupra creierului este încă un subiect de cercetare. Citokinele detectate în SNC pot fi produse de celule din interiorul SNC sau pot

trece în SNC din circulația sanguină. Înainte de a lua în considerație acțiunile citokinelor la nivel cerebral, trebuie pusă întrebarea dacă *citokinele sunt capabile să traverseze BHE.*^{12,14,15}

Citokinele sunt peptide hidrofiele incapabile să traverseze BHE fără a se lega de un receptor membranar. La ora actuală există un consens general asupra faptului că accesul citokinelor în SNC este posibil în zone laxate ale BHE, cum ar fi organele circumventriculare, în special organum vasculosum al laminei terminalis (OVL). Cu toate acestea mecanismele de transport pentru factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α), IL-1α și IL-1β au fost descrise în celulele endoteliale ale SNC la rozătoare.^{8,16}

Citokinele sunt capabile să traverseze BHE și să pătrundă în SNC; totuși asta nu înseamnă că ele sunt active funcțional sau că efectele lor sunt mediate local. Pentru ca citokinele să-și exercite efectele, ele trebuie să se lege de un receptor adecvat pentru inducerea răspunsului. Câteva laboratoare au investigat prezența receptorilor pentru citokine în creierul rozătoarelor. Aceste studii au demonstrat că receptorii pentru IL-1 sunt larg răspândiți în tot creierul, formând un model distinctiv de distribuție. În particular, receptorii IL-1 sunt localizați în stratul celulelor granulare ale girusului dentat, în stratul celulelor piramidale ale hipocampusului și în stratul celulelor granulare ale cerebelului, precum și în hipotalamus. Deci, citokinele și receptorii lor sunt prezenți în SNC.^{15,17,18,19}

CITOKINELE ȘI INTERACȚIUNILE NEUROENDOCRINE

Citokinele proinflamatorii, eliberate în timpul infecției de macrofage și monocite activate, pot acționa asupra țintelor neurale care controlează termogeneza, comportamentul și dispoziția. S-a propus explicația care susține că aceste efecte multiple ale citokinelor sunt *mediate prin interacțiuni între citokinele circulante și capilarele cerebrale*, consecințele funcționale diferite fiind dependente de locul interacțiunii.^{12,20,21}

Citokinele și receptorii lor sunt prezente în cantități crescute în SNC consecutiv stimulării imune periferice. Dantzer (cit.de 9) a propus explicația conform căreia mesajul imun periferic către creier este mediat mai degrabă prin nervi senzitivi decât prin mediatori circulanți. Injectarea unei endotoxine bacteriene *in vivo* produce exprimarea citokinelor proinflamatorii în hipofiză, hipotalamus și hipocampus, activând astfel axa hipotalamo-hipofizo-adrenală, cu efecte consecutive asupra funcțiilor neuroendocrine, *induceri febrei* și comportamentului în caz de boală. În plus față

de inducerea febrei, *citokinele favorizează* și alte funcții biologice asociate cu răspunsul de fază acută, incluzând *hipofagia* și *somnul*.^{9,10,13,14,19}

S-a sugerat faptul că citokinele din creier sunt distribuite într-un compartiment neural (unde sunt exprimate constitutiv) și într-un compartiment glial (unde sunt exprimate ca răspuns la stimuli imuni periferici sau locali). Există puține rapoarte în literatură despre receptorii citokinelor în creier în afara celor pentru IL-1 α și IL-1 β . Receptorii sunt localizați în girusul dentat și în plexul coroid.^{12,13}

IL-1 α , IL-1 β , TNF- α și IL-6 sunt cunoscuți pentru medierea interacțiunilor între sistemele imun și neuroendocrin. Aceste citokine afectează secreția de hormoni pituitari și sunt, de asemenea, sintetizate și eliberate de hipotalamus și hipofiza anterioară. TNF- α și IL-1 α sunt pirogeni endogeni care au efecte asupra somnului, controlului temperaturii și alimentației când sunt injectate periferic sau în ventriculii cerebrali.^{4,19}

SINTEZA CITOKINELOR DE CĂTRE CELULELE DIN SNC

Citokinele sunt capabile să intre în SNC din periferie, dar multe studii au demonstrat că celulele SNC sunt capabile, de asemenea, să producă citokine. Cele două surse majore de IL-1 în creier sunt neuronii și celulele gliale. S-a sugerat faptul că IL-1 neuronală este implicată în transferul informației de la periferie, în timp ce IL-1 glială mediază vindecarea rănilor, creșterea neuronală și procesul de reparație. S-a demonstrat că astrocitele produc o varietate de citokine, incluzând IL-1, IL-6, TNF- α , factorul de stimulare a coloniilor monocitomacrofagice și factorul de stimulare a coloniilor granulocitomacrofagice, precum și factorul transformator de creștere beta2 (TGF- β 2) *in vitro*. Microglia, celula macrofagică proprie SNC, este capabilă să producă TGF- β precum și IL-1, IL-6 și TNF- α după stimulare *in vitro* cu endotoxină lipopolizaharidică. S-a observat o creștere dependentă de doză a producției de IL-6 la 48 de ore după stimularea *in vitro* a microgliei.⁹

Nu numai că celulele gliale sunt capabile să producă citokine, dar acești mediatori au, de asemenea, efecte profunde asupra funcțiilor celulare ale citokinelor. Microgliile care au fost stimulate *in vitro* cu interferon gama (IFN- γ) exprimă niveluri crescute de receptori pentru CMH clasa a II-a și pentru porțiunea Fc a anticorpilor, fiind implicate în prezentarea antigenelor și, respectiv, fagocitoză în interiorul

SNC. Citokinele antiinflamatoare, IL-4 și TGF- β , sunt capabile să atenueze aceste evenimente *in vitro*, ca și glucocorticoizii, posibil prin intermediul citokinelor. Astfel TGF- β , un produs al astrocitelor și microgliilor, poate acționa în SNC *in vivo* pentru a atenua reacțiile inflamatorii.^{22,23}

Efectele citokinelor IL-1 α , TNF- α și IFN- γ (în prezența sau absența anticorpilor demielinizanți) asupra demielinizării culturilor celulare cerebrale agregate au fost studiate și, s-a demonstrat că toate acestea sunt capabile de a induce pierderea de mielină. Interacțiunile între citokinele prezente în SNC și celulele rezidente vor determina rezultatul unui proces patologic^{24,25,26,27,28} (Tabelul II).

Tabelul II Citokine proinflamatorii și antiinflamatorii

Proinflamatorii	Antiinflamatorii
IL-1	TGF- β
IL-6	IL-4
TNF- α	IL-10

LOCALIZAREA CITOKINELOR ÎN LEZIUNILE DE SCLEROZĂ MULTIPLĂ ȘI ASOCIEREA LOR CU ACTIVITATEA LEZIONALĂ

Studiile *in vitro* au arătat că IL-1 (Tabelul III) este, în primul rând, secretată de celule ale seriei monocitomacrofagice. S-a demonstrat că IL-1 joacă un rol important în activarea celulelor T, precum și în inducerea expresiei moleculelor de adeziune pentru leucocite de pe celulele endoteliale. Injectarea de IL-1 în SNC produce o reacție inflamatorie acută asociată cu hemoragie, edem și întârzieri în conducere. La animale sensibilizate se dezvoltă encefalomielite alergică experimentală (EAE), iar prin injectarea de IL-1 s-a demonstrat că exacerbează boala, în timp ce administrarea de receptori IL-1 solubili a ameliorat boala. S-a demonstrat, de asemenea, că IL-1 activează astrocitele să elibereze citokine, cum ar fi TNF- α și IL-6, precum și faptul că induc sinteza oxidului nitric (iNOS) ducând la eliberarea prelungită de intermediari de azot reactivi.^{9,29,30}

În leziunile de SM, IL-1 a fost exprimată predominant de macrofage în centrul leziunilor și de microglia la marginea leziunilor și dincolo de ea. Nivelurile de imunoreactivitate au fost, în general, cele mai mari în leziunile acute, au rămas înalte în leziunile cronice, dar au fost considerabil mai scăzute în leziunile cronice silențioase.^{12,13}

TNF- α (Tabelul III) a fost, de asemenea, implicat ca inductor major al expresiei moleculelor de adeziune pe celulele endoteliale și pe astrocite, ca o importantă citokină citotoxică pentru oligodendrocite și ca mitogen pentru astrocite. Injectarea de **TNF- α** în SNC a dus la inițierea unui răspuns inflamator acut și la o întârziere reversibilă în conducerea nervoasă. Un rol potențial important pentru **TNF- α** în dezvoltarea leziunilor este susținut de observația conform căreia anticorpii la **TNF- α** și citokină, numită limfotoxină (LT) au protejat animalele de experiență împotriva EAE. Acest efect s-a corelat cu o reducere a inflamației în SNC și cu o atenuare a expresiei moleculelor de adeziune pe celulele vasculare (VCAM-1). Niveluri crescute de **TNF- α** au fost detectate în SNC la pacienții cu SM, doar de unii dintre cercetători.^{31,32}

Interferonul sunt proteine sau glicoproteine cu activitate antivirală, antitumorală și imunomodulatoare, fiind secretați de către diferite populații celulare infectate viral. În funcție de caracterul celulelor producătoare și de structura lor moleculară, interferonii (IFN) aparțin la două tipuri distincte, și anume: tipul I sau interferonii alfa și beta, secretați de către leucocite (IFN- α) sau fibroblaste (IFN- β) și tipul II sau *imun* (IFN- γ) secretat de către limfocitele T ajutătoare și citotoxice (CD4 și CD8) și de celulele NK activate. Interferonul γ exercită o serie de efecte imunomodulatoare, fiind un inductor al exprimării antigenelor CMH clasa II, intervine în activarea citotoxicității monocitelor și macrofagelor, stimulează exprimarea receptorilor Fc pentru imunoglobulinele de tip G și nu în ultimul rând, stimulează în asociere cu IL-2 funcțiile citotoxice ale limfocitelor Tc (CD8).^{14,19,24,33}

În leziunile acute de SM **imunoreactivitatea pentru TNF- α** a fost evidentă în interiorul SNC, prezentă la nivel înalt pe macrofagele din centrul leziunii și, într-o mai mică măsură, pe microgliile din exteriorul leziunii unde a fost observată, în primul rând, în localizări discrete perivascularare. Celulele endoteliale și astrocitele hipertrofice au fost, de asemenea, pozitive ocazional pentru **TNF- α** . Imunoreactivitatea pentru **TNF- α** a fost cea mai mare în leziuni cronice active la niveluri care erau semnificativ mai mari decât SNC la subiecții de control fără inflamație. Deci, nivelul de **TNF- α** fluctuează pe macrofage și microglii în concordantă cu faza de activitate a bolii, cu expresie suplimentară pe vasele sanguine și pe astrocite în zonele de inflamație activă.^{15,28,34,35,36}

IFN- γ (Tabelul III) s-a demonstrat că joacă un rol important în activarea macrofagelor, în reglarea expresiei CMH-II și în inducerea

moleculelor de adeziune și a factorilor toxici, sinergic cu IL-1 și **TNF- α** . Cu toate acestea, *rolul său în boala demielinizantă inflamatorie primară este controversat*. Câteva studii au investigat distribuția de IFN- γ în leziunile de SM, unde a fost evidențiat predominant în celulele inflamatorii perivascularare și, într-o mai mică măsură, pe microglii și astrocite. În cele mai recente studii nu a putut fi determinată nici o corelație cu stadiul bolii sau cu gradul de reactivitate.^{25,34,37}

IL-2 (Tabelul III) este un factor de creștere necesar pentru majoritatea celulelor T și a fost, de asemenea, implicat în proliferarea oligodendrocitelor, dar nici o activitate inflamatorie nu i-a putut fi direct atribuită. *IL-2 a fost găsit larg răspândit în leziunile de SM*, deși cel mai adesea a fost detectat în asociere cu celule inflamatorii perivascularare. Analiza nivelelor de mesaje utilizând hibridizare *in situ* a sugerat că IL-2 este mai puțin intens exprimată decât IFN- γ , **TNF- α** sau IL-6.^{18,19,32,38,39}

S-a demonstrat că IL-6 (Tabelul III) ar avea un spectru larg de acțiuni legate de diferențierea răspunsului imun. IL-6 este, de asemenea, un inductor potent al reacției de fază acută, constituind un mecanism de apărare împotriva injuriei, rapid și general. Deși nu a fost evaluată prezența lui IL-6 în leziunile de SM, alte studii au arătat că *IL-6 este exprimată de majoritatea celulelor inflamatorii perivascularare din leziunile acute de SM*. În leziunile caracterizate atât prin inflamație, cât și prin demielinizare, studiile de hibridizare *in situ* au indicat că IL-6, împreună cu **TNF- α** , a fost cea mai răspândită și exprimată citokină.^{11,40,41}

Producția de IL-4 (Tabelul III) de către celulele T activate sa demonstrat că este corelată cu un subset specific de celule Th numit Th2. Grupul de celule Th2 joacă un rol important în creșterea și diferențierea celulelor T și se crede că atenuează activitatea celulelor Th1, care sunt limfocite implicate în dezvoltarea reacțiilor de hipersensibilitate de tip întârziat. Studiile din cadrul EAE implică puternic celulele Th1 în inducerea bolii, iar administrarea de IL-4 s-a arătat că o suprimă. În aceste condiții, *IL-4, împreună cu TGF- β și IL-10*, se pare că intervin ca *factori imunoregulatori în dezvoltarea leziunilor inflamatorii*.^{22,25,42}

Analiza imunoreactivității lui IL-4 în diferite tipuri de leziuni de SM a demonstrat că IL-4 este exprimată în cantități mari în leziuni atât acute, cât și cronice active, fără să fie definită nici o legătură evidentă cu rezoluția leziunii. IL-4 este exprimată predominant la marginea leziunii și a fost găsită în celule microgliale, limfocite mici și

macrofage spumoase. Nivelurile au fost în general mai scăzute în leziunile noninflamatorii dar imunoreactivitatea pentru IL-4 a fost observată în toate țesuturile de control.^{11,13}

IL-10 (Tabelul III), ca și IL-4, este o citokină produsă de celulele Th2. S-a demonstrat că inhibă producția de citokine de către celulele Th1 și că este una din foarte puținele citokine cunoscute ca inhibitoare ale activării macrofagice IFN- γ induse. În EAE s-a arătat că expresia de mRNA pentru IL-10 în SNC crește la animalele aflate în remisie. Aceste studii au dus la sugestia că IL-10 ar putea să acționeze ca citokină reglatoare în condiții inflamatorii.

În toate tipurile de leziuni de SM imunoreactivitatea pentru IL-10 a fost exclusiv astroglială cu cele mai înalte niveluri găsite în asociere cu procesele terminale astrocitice perivasculare. În leziuni cronic active IL-10 a fost predominantă pe astrocitele din centrul leziunii și, în mod particular, la marginea leziunii. Imunoreactivitatea pentru IL-10 a fost, de asemenea, prezentă pe procesele terminale astrocitare la subiecții de control neinflamatorii. Această modalitate de expresie a lui IL-10 iar putea sugera existența unui rol reglator în cadrul inflamației și al BHE.^{20,42}

localizare. Această distribuție ar putea, din nou, să sugereze existența unui rol reglator al lui TGF- β 1 la nivelul BHE.^{22,23,25}

Expresia moleculelor de adeziune în SNC

Efectele proinflamatorii ale citokinelor (IL-1, TNF- α , IFN γ , etc.) au fost parțial atribuite rolului acestor factori în inducerea moleculelor de adeziune pe suprafața leucocitelor și a celulelor endoteliale. Pentru a examina corelațiile potențiale între expresia citokinelor în interiorul leziunii și traficul leucocitelor în SNC au fost examinate, în aceleași leziuni, expresia lui VCAM-1 și a moleculei de adeziune intercelulară 1(ICAM-1) pe elementele SNC și receptorii lor pe leucocite, antigenul de activare foarte târzie 4(VLA-4) și antigenul asociat funcției limfocitare 1 (LFA-1). Așa cum era de așteptat, în țesutul cerebral normal aceste molecule de adeziune au fost rar detectate. În leziunile acute de SM, cu toate acestea, niveluri înalte de expresie a tuturor moleculelor testate au fost găsite în toate leziunile inflamatorii din SNC.^{31,43,44,45,46,47}

Analiza semicantitativă a leziunilor a sugerat că VCAM-1 și VLA-4 sunt exprimate la niveluri mai înalte în leziunile de SM cronic active. În leziunile de SM acute expresia lui VCAM-1 a fost

Tabelul III. Citokinele din sistemul nervos central

Citokine studiate	Efecte potențiale	Ținte potențiale
IL-1	Activare imună, inflamație	Linfocite, celule endoteliale, astrocite
IL-2	Activare imună	Linfocite, oligodendrocite
TNF- α	Citotoxicitate, inflamație	Oligodendrocite, celule endoteliale, astrocite
TNF- β		
IFN- γ	Activare imună	Macrofage, celule microgliale, astrocite
IL-4	Activare imună, reglare imunitară	Linfocite, macrofage, celule microgliale, astrocite
IL-10	Reglare imunitară	Macrofage, celule microgliale, astrocite
TGF- β	Reglare imunitară	Linfocite, macrofage, celule microgliale, celule endoteliale, astrocite

TGF- β 1 (Tabelul III) a fost de asemenea implicat ca citokină imunoreglatoare asociată cu celule având activitate supresoare. Ca și IL-10 sa demonstrat că *inhibă activarea macrofagelor și blochează adeziunea leucocitelor la celulele endoteliale*. În EAE injectarea de TGF- β 1 inhibă expresia bolii, probabil prin reglarea modificărilor inflamatorii care apar la nivelul BHE.

În toate tipurile de leziuni de SM, precum și la subiecții de control TGF- β 1 a fost asociat, în primul rând, cu celulele endoteliale și cu matricea extracelulară din jurul vaselor de sânge. Nivelurile de citokine au fost cele mai crescute în leziunile acute de SM, dar o imunoreactivitate apreciabilă pentru TGF- β 1 a fost prezentă în toate țesuturile, în aceeași

mai scăzută decât cea a lui ICAM-1, iar cea a lui VLA-4 a fost și mai scăzută, fiind prezentă doar pe câteva celule inflamatorii izolate. În contrast, ICAM-1 a fost destul de amplu exprimat pe celulele endoteliale și, într-o mai mică măsură, pe astrocite, ambele în interiorul leziunii și în substanța albă adiacentă. Imunoreactivitatea pentru LFA-1 a fost, de asemenea, amplu distribuită pe leucocite și pe unele celule microgliale^{43,48} (Tabelul IV).

Expresia lui LFA-1 a fost semnificativ crescută în toate stările inflamatorii ale SNC, cu cele mai înalte niveluri de activitate prezente în leziunile cronic active. În acest tip de leziune VCAM-1 și VLA-4 sunt și ele exprimate crescut, cu imunoreactivitate VCAM-1 prezentă pe celulele endoteliale și

pe cele microgliale. Similar, VLA-4 a fost crescut în aceleași leziuni, cu imunoreactivitate pozitivă prezentă pe majoritatea celulelor din manșonul perivascular. VCAM-1 a fost exprimată la nivel înalt și în leziunile de SM cronic-silențioase. Totuși, în timp ce expresia lui VLA-4 a rămas asociată în primul rând cu celulele infiltrante din stările inflamatorii ale SNC, în stările neinflamatorii VLA-4 a apărut în principal pe celulele microgliale. O distribuție similară a fost găsită în aceste leziuni și pentru LFA-1.^{47,49,50}

Tabelul IV. Molecule de adeziune

Molecule de adeziune	Distribuție celulară
ICAM-1 (CD54)	Celule B, celule T, celule endoteliale, monocite, macrofage, celule dendritice
VCAM-1 (CD106)	Celule endoteliale, macrofage
VLA-4 (CD49/CD29)	Limfocite T
LFA-1 (CD11/CD18)	Leucocite
L-selectin (CD62L)	Celule T, neutrofile, monocite, eozinofile, bazofile, celule NK
E-selectin (CD62E)	Celule endoteliale

Dovezi în favoarea speciilor de azot reactiv

Un mecanism efector, care a fost puternic implicat în patogeniza tulburărilor inflamatorii ale SNC, este inducerea activității sintazei de oxid nitric (NOS) de către citokinele proinflamatorii IL-1, TNF- α și IFN γ . S-a dovedit că aceste citokine activează NOS în macrofagele, microgliile și astrocitele rozătoarelor, precum și în astrocitele fetale umane. Cu toate acestea, amplasarea cu care celulele din seria monocito-macrofagică exprimă NOS în celulele de origine umană rămâne controversată.^{29,30}

În concluzie, analiza expresiei citokinelor în leziunile de SM a arătat clar că cele mai multe citokine proinflamatorii sunt rapid identificabile. Distribuția în interiorul leziunilor include expresia previzibilă a celulelor inflamatorii, dar și prezența multora din aceste citokine în asocieri cu elemente gliale. Deși studiile recente de hibridizare in situ au indicat că nivelurile acestor citokine sunt mai înalte în celulele inflamatorii perivasculare, distribuția largă a unora dintre ele în celulele gliale poate avea relevanță în problema întinderii leziunilor în zone învecinate ale creierului.

În diferite studii, IL-1 a fost frecvent observat în microglii și mai puțin frecvent în astrocite; TNF- α și TNF- β în microglii, astrocite și celule endoteliale; IL-2 în astrocite; IFN- γ în

microglii și astrocite. Acest model de distribuție a citokinelor nu a fost găsit specific leziunilor din SM. Alte stări inflamatorii ale SNC au prezentat un profil similar de expresie a citokinelor, în care TNF- α și IFN- γ erau cele mai importante citokine proinflamatorii exprimate. În contrast, țesutul cerebral normal a prezentat niveluri neglijabile sau foarte scăzute de citokine proinflamatorii. Totuși, citokinele cu prezumtivă activitate reglatoare au fost, de asemenea, prezente în cantități crescute în leziunile de SM, cu imunoreactivitate observată pentru IL-4, TGF- β și, în mai mică măsură IL-10 (atât în leziuni acute, cât și în cele cronice active). Nu s-au observat diferențe izbitoare între expresia citokinelor proinflamatorii și reglatoare în funcție de activitatea lezională. Cu toate acestea, spre deosebire de citokinele proinflamatorii, IL-4, TGF- β și IL-10 au putut fi detectate la subiecții de control normali și neinflamatori, fapt care susține existența unui rol potențial imunoreglator al acestor citokine în SNC normal.^{10,22,25,42,43}

Un alt mecanism efector important reglat de citokine este reprezentat de producerea de proteinaze de către macrofagele activate. Una dintre acestea, și anume *gelatinaza-B* ar prezenta un interes deosebit, având niveluri crescute în LCR la pacienții cu SM și ar fi capabilă să separe proteina bazică mielinică în fragmente cu potențial encefalitogen.^{41,51}

În privința expresiei moleculelor de adeziune nu s-a identificat nici un model specific de expresie a acestora în leziunile din SM. Unele sugestii au apărut ca urmare a faptului că nivelurile relative ale unor molecule de adeziune se pot modifica în funcție de vârsta leziunii, expresia de VCAM-1 și VLA-4 fiind relativ scăzută în leziuni acute, dar mai înaltă în cele cronice. Un interes suplimentar îl constituie observarea faptului că expresia moleculelor de adeziune este frecvent mai răspândită decât se așteaptă și că niveluri relativ crescute ale acestora pot fi observate și pe celulele endoteliale din stări neinflamatorii ale SNC.^{43,45,47}

Aceste rezultate demonstrează faptul că, deși nu a putut fi definit nici un model specific de expresie a moleculelor de adeziune în leziunile de SM, calea VCAM-1/VLA-4 pare să fie preferențial utilizată în plăci vechi și active unde și TNF- α a fost găsit elevat. O utilizare diferențială similară a căii VCAM-1/VLA-4 a fost observată în leziunile de artrită reumatoidă.

Aceste rezultate sugerează că expresia citokinelor proinflamatorii și a moleculelor de adeziune s-ar putea să nu fie întotdeauna corelate, dar acest lucru este, desigur, dependent de concentrațiile locale. În privința

intermediarilor de azot reactiv rezultatele arată clar că majoritatea celulelor care exprimă activitate de acest tip este reprezentată de astrocitele reactive, deși un grad mai scăzut de reactivitate poate fi prezent în macrofagele din centrul leziunii unde sunt exprimate niveluri înalte de citokine proinflamatorii.

Luate împreună, rezultatele studiilor referitoare la expresia citokinelor în leziunile din SM susțin, evident, existența unui rol al acestor factori în patogenizarea bolii. Totuși, este necesară precauție în atribuirea unor funcții specifice oricărei citokine, din moment ce experimentele *in vivo* și *in vitro* sugerează că efectele citokinelor sunt dependente în mod critic, pe de o parte de cinetica și nivelul expresiei și pe de altă parte, de amplasarea cu care diferitele mecanisme reglatoare afectează variatele populații celulare.^{2,4,13,35}

În majoritatea leziunilor inflamatorii, atât mecanismele efectoare, cât și cele de reparație sunt active la nivelul aceleiași leziuni. De aceea, definirea unui rol potențial pentru fiecare din acești factori inflamatori necesită integrarea modelelor experimentale și analiza bolii la om. Este de așteptat ca studii viitoare de acest tip să ajute în stabilirea mecanismului patogenetic implicat în leziunile din SM.

BIBLIOGRAFIE

- ADAMS CWM - *The general pathology of multiple sclerosis: morphological and chemical aspects of the lesion*, In: Hallpike JF, Adams CWM, Tourtellotte WW (eds), Multiple sclerosis, London: Chapman & Hall, 1983:203-240
- BANSIL S, TROIANO R, ROHOWSKI KOCHAN C, ET AL - *Multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment*, Sem Neurol 1994, 14:146-153
- BAUER J, RUULUS S R, HUITINGA I, DIJKSTRA C D - *The role of macrophage subpopulations in autoimmune disease of the central nervous system*, Histochem J, 1996, 28:83-97
- CHELMICKA-SCHORR E, ARNASON BG - *Nervous system immune system interactions and their role in multiple sclerosis*, Ann Neurol, 1994, 35:S29-S32
- ARSENI C, CHIMION D - *Lichidul cefalorahidian*, București: Ed Did Ped 1979:146-166
- BARA C - *Imunopatologia sclerozei multiple*, Spitalul 1996, 3:68
- MENAGE P, LEBIEZ P E, LYON CAEN O - *Diagnostic de la sclerose en plaques*, Rev Prat, 1991, 41:1898-1903
- FRANCIS GS, ANTEL JP, DUQUETTE P - *Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system*, In: Bradley WG, et al (eds), Neurology in clinical practice, Boston: Butterworth Heinemann, 1991: 1134-1157
- LUCAS K, HOHLFELD R - *Differential aspects of cytokines in immunopathology of multiple sclerosis*, Neurology 1995, 45:S4-S5
- MATUSEVICIUS D, NAVIKAS, SODERSTROM M, ET AL - *Multiple sclerosis: the proinflammatory cytokines lymphotoxin-alpha and tumor necrosis factor-alpha are upregulated in cerebrospinal fluid mononuclear cells*, J Neuroimmunol, 1996, 66:115-123
- MERRILL JE, BENVENISTE EN - *Cytokines in inflammatory brain lesions: helpful and harmful*, Trends Neurosci 1996, 19:331-338
- NAVIKAS V, LIN H - *Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis*, J Neurol Sci 1996, 45:322333
- SCHLUEP M, VAN MELLE G, HENRY H, ET AL - *In vitro cytokine profiles as indicators of relapse activity and clinical course in multiple sclerosis*, Multiple sclerosis 1998; 4:198-202
- OLSSON T - *Cytokines in neuroinflammatory disease: role of myelin autoreactive T-cell production of interferon-gamma*, J Neuroimmunol 1992, 40:211-218
- OLSSON T - *Role of cytokines in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis*, Eur J Neurol, 1994, 1:719
- BONA CA - *Autoimunitatea*, În: Gluhovschi G (Coord), Actualități în imunologia clinică, Timisoara: Ed Helicon, 1994, 8:323-598
- OLSSON T - *Immunology of multiple sclerosis*, Curr Opin Neurol Neurosurg, 1992, 5:195-202
- SHARIEF MK, THOMPSON EJ - *Correlation of interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptor with clinical activity of multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993, 56:169-174
- WOODROOFE MN - *Cytokine production in the central nervous system*, Neurology 1995, 45:S6-S10
- OWENS T, SRIRAM S - *The immunology of multiple sclerosis and its animal model, experimental allergic encephalomyelitis*, In: Antel JP (ed) Neurologic clinics, Multiple sclerosis, Vol 13, Philadelphia: W B Saunders Co, 1995:51-73
- Raine CS - *The Dale E, McFarlin memorial lecture: the immunology of the multiple sclerosis lesion*, Ann Neurol, 1994, 36:S61-S72
- BENNETT AL, CHAO CC, BUCHWALD D ET AL - *Elevation of bioactive transforming growth factor-beta in serum from patients with chronic fatigue syndrome*, J Clin Immunol, 1997, 17:160-166
- McKINNON RD, PIRAS G, IDA JA, DUBOIS DALCO M - *A role for TGF-β in oligodendrocyte differentiation*, J Cell Biol, 1993, 121:1397-1407
- ARNASON BG - *Interferon beta in multiple sclerosis*, Clin Immunol Immunopathol, 1996, 81:1-11
- LINK J, SODERSTROM M, OLSSON T, ET AL - *Increased transforming growth factor-beta, interleukin-4 and interferon-gamma in multiple sclerosis*, Ann Neurol 1994, 36:379386

26. LU C-Z, JENSEN MA, ARNASON BG - *Interferon gamma and interleukin-4 secreting cells in multiple sclerosis*, J Neuroimmunol, 1993, 46:123-128
27. PETER J, BOCTOR F, TOURTELLOTT W - *Serum and CSF levels of IL-2, sIL-2R, TNF- α and IL-1 β in chronic progressive multiple sclerosis: expected lack of clinical utility*, Neurology, 1991, 41:121-123
28. SHARIEF MK, THOMPSON EJ - *In vivo relationship of tumor necrosis factor-alpha to blood-brain barrier damage in patients with active multiple sclerosis*, J Neuroimmunol, 1992, 38:27-33
29. GIOVANNONI G, HEALES SJ, SILVER NC, ET AL - *Raised serum nitrate and nitrite levels in patients with multiple sclerosis*, J Neurol Sci 1997, 145:77-81
30. GIOVANNONI G, HEALES SJR, LAND JM, ET AL - *The potential role of nitric oxide in multiple sclerosis*, Multiple sclerosis, 1998, 4:212-216
31. RIECKMANN P, ALTENHOFEN B, RIEGEL A, ET AL - *Soluble adhesion molecules (VCAM-1 and sICAM-1) in cerebrospinal fluid and serum correlated with MRI activity in multiple sclerosis*, Ann Neurol, 1997, 41:326-333
32. TROTTER JL, KELLY GC, VAN DER VEEN RC - *Serum cytokine levels in chronic progressive multiple sclerosis: interleukin-2 levels parallel tumor necrosis factor-alpha levels*, J Neuroimmunol, 1991, 33:29-36
33. RUDICK RA, RANSOHOFF RM, LEE JC, ET AL - *In vivo effects of interferon beta-1 α on immunosuppressive cytokines in multiple sclerosis*, Neurology, 1998, 50:1294-1300
34. BENVENUTO R, PAROLI M, BUTTINELLI C, ET AL - *Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma synthesis by cerebrospinal fluid derived T cell clones in multiple sclerosis*, Ann N Y Acad Sci 1992, 650:341-346
35. BUTTINELLI C, TOMA L, FALCONE MM, ET AL - *Tumor necrosis factor-alpha synthesis by cerebrospinal fluid-derived T cell clones from patients with multiple sclerosis*, Ital J Neurol Sci, 1992, 13:79-83
36. SHAW CE, DUNBAR PR, MACAULAY HA, NEALE TJ - *Measurement of immune markers in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients during clinical remission*, J Neurol, 1995, 38:53-59
37. WANDINGER KP, WESSEL K, NEUSTOCK P, ET AL - *Diminished production of type-1 interferons and interleukin-2 in patients with multiple sclerosis*, J Neurol Sci, 1997, 149:87-93
38. SHARIEF MK, HENTGES R, CIARDI M, THOMPSON EJ - *In vivo relationship of interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptor to blood-brain barrier impairment in patients with active multiple sclerosis*, J Neurol, 1993, 240:46-50
39. TROTTER JL, DAMICO CA, COLLINS KG, ET AL - *Interleukin-2 binding proteins in sera from normal subjects and multiple sclerosis patients*, Neurology, 1995, 45:1971-1974
40. ICHIMAYA T, NISHIKAWA M, YOSHITOMI T, ET AL - *Tumor necrosis factor- α , interleukin- β and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy*, Neurology, 1998, 50:407-411
41. PAEMEN L, OLSSONT, SÖDERSTRÖM M, ET AL - *Evaluation of gelatinases and IL6 in the cerebrospinal fluid of patients with optic neuritis, multiple sclerosis and other inflammatory neurological diseases*, Eur J Neurol, 1994, 1:55-63
42. SALMAGGI A, DUFOUR A, EOLI M, ET AL - *Low serum interleukin 10 levels in multiple sclerosis: further evidence for decreased systemic immunosuppression*, J Neurol, 1996, 243:13-17
43. KARLIK S, HYDUK SJ, GEORGE PA RICE - *Adhesion molecules: an intriguing therapeutic target in MS*, Int MSJ 1997, 2:55-61
44. LOU J, CHOFFLON M, JUILLARD C - *Brain microvascular endothelial cells and leukocytes derived from patients with multiple sclerosis exhibit increased adhesion capacity*, Neuroreport, 1997, 8:629-633
45. RIECKMANN T, MICHEL U, ALBRECHT M, ET AL - *Soluble forms of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) block lymphocyte attachment to cerebral endothelial cells*, J Neuroimmunol, 1995:60-915
46. SHARIEF MC, CIARDI M, NOORI MA, ET AL - *Increased levels of circulating ICAM-1 in serum and cerebrospinal fluid of patients with active multiple sclerosis. Correlation with THF- α and blood brain barrier damage*, J Neuroimmunol 1993, 43:15-21
47. STUBER A, MARTIN R, STONE LA, ET AL - *Expression pattern of activation and adhesion molecules on peripheral blood CD4+ T-lymphocytes in relapsing remitting multiple sclerosis patients: a serial analysis*, J Neuroimmunol, 1996, 66:147-151
48. DROOGAN AG, McMILLAN SA, DOUGLAS JP - *Serum and cerebrospinal fluid levels of soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: predominant intrathecal release of vascular cell adhesion molecule-1*, J Neuroimmunol 1996, 64:185-191
49. GIOVANNONI G, LAI M, THORPE J, ET AL - *Longitudinal study of soluble adhesion molecules in multiple sclerosis*, Neurology 1997, 48:1557-1565
50. HARTUNG HP, REINERS K, ARCHELOS JJ, ET AL - *Circulating adhesion molecules and tumor necrosis factor receptor in multiple sclerosis: correlation with magnetic resonance imaging*, Ann Neurol 1995, 38:186-193
51. GIBBELS K, MASURE S, CARTON H, OPDENAKKER G - *Gelatinase in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other inflammatory neurological disorders*, J Neuroimmunol 1992, 41:29-34

Utilizarea misoprostolului în declanșarea travaliului

Claudiu Mărginean

Lucrarea analizează un număr important din studiile și comunicările din literatură cu folosirea misoprostolului ca agent medicamentos în inducerea travaliului. Sunt prezentate după un scurt istoric, modul de selectare a pacienților, protocoalele standard propuse și concluziile a 4 comentarii și metaanalize în ceea ce privește comparația cu dinoprostone, ocitocină sau placebo în inducerea travaliului. Lucrarea face o trecere în revistă a căilor de administrare a misoprostolului, a dozelor și ritmicitatea acestora, ca și necesarul de ocitocină, descris în diferite studii în raport cu doza, pentru corectarea travaliilor hipoton-hipokinetice. Succesele în inducerea travaliilor ca timp administrare-naștere, administrare-debut de travaliu sunt apreciate în funcție de calea de administrare și de doza folosită. Sunt analizate de asemenea: rata de operații cezariene și necesitatea intervențiilor pentru suferință fetală acută, efectele nedorite ca hiperkinezia, hipersistolia, sindromul de hiperstimulare, hipotonia uterină, efectele secundare gastrointestinale și chiar cazuri de ruptură uterină. Declanșarea travaliului la uter cicatriceal sau în HTA indusă de sarcină este prezentată succint. Impactul travaliilor declanșate cu misoprostol asupra nou-născuților este tratat prin datele culese despre apariția meconiului, nota Apgar, pH-ul din sângele arterial al cordonului ombilical sau internarea în terapie intensivă neonatală. Pe baza tuturor acestor parametri urmăriți în diverse studii, lucrarea prezintă concluzii cu aplicabilitate clinică în ceea ce privește declanșarea travaliului cu misoprostol.

Cuvinte cheie: misoprostol, inducere, travaliu.

The work analyse a great number of studies and communications from literature with the using of misoprostol like a medecine agent in labor induction. After a short historian there are presented the mode of selection of the patients, the standard protocols proposed and the conclusions of 4 commentaries and metaanalysis concerning the comparison with dinoprostone, ocytocine or placebo in labor induction. The work does a revise in administration way of misoprostol, of doses and regularly of these as well as the necessary of ocytocine, described in differents studies, in report with the dose, for corection of hipoton-hipokinetic labors. The success in labors, inductions like time administration-birth, administration-debut of labor are appreciate in function of way of administration and the used dose. There are analised too: the rate of cesarean sections and the necessity of interventions for acute fetal suffering, side effects like hiperkinesia, hipersystolia, hyperstimulation syndrome, uterine hypotonia, gastrointestinal side-effects and even cases of uterine break. The labor induction at cicatricials uterus or HTA induced by pregnancies is summarly presented. The impact of induced labor with misoprostol about newborns is treated by dates picked up by apearance of meconium, Apgar score, pH from arterielle blood of ombilical cord or introduction in neonatal intensive care. Based on all this parameters followed in different studies, the work presents conclusions with clinical applications concerning the inducing of labor with misoprostol.

Keys words: misoprostol, induction, labor.

Folosit inițial numai în gastroenterologie pentru tratamentul ulcerului gastric indus de antiinflamatoarele nesteroidiene, în ultimii ani misoprostolul își găsește aplicații în obstetrică și în special în declanșarea avorturilor, maturarea colului și inducerea travaliilor.

În 1987 Neto și colab., în Brazilia, raportează primii folosirea misoprostolului în al II-lea și al III-lea trimestru de sarcină, folosindu-l numai în cazurile cu moarte fetală in utero. Ei au folosit mai multe doze de câte 400 µg la 4 ore fără semnificative efecte secundare materne.¹

Campos și colaboratorii,² și Marguiles și colaboratorii (Argentina)³ au urmat cu 2 studii în

1991. Datele lor au sugerat că răspunsul la misoprostol este dependent de vârsta gestațională: 36% din paciente de max. 36 săptămâni au născut în 8 ore cu o doză intravaginală, comparat cu 73% mai mari de 36 săptămâni.

Misoprostolul s-a folosit ca tablete sub denumirea de Cytotec a firmei producătoare Searle, dar și ca gel⁴ prin dizolvarea unei tablete în 1 ml de ser fiziologic și amestecat cu 4 ml hidroxyethyl celuloză gel. Comprimatele sunt de 200 și 100 micrograme.

Administrarea intravaginală a unei singure tablete de misoprostol este cea mai confortabilă dintre toate metodele de pregătire a colului cunoscute până în prezent.⁵

Senior, 1993⁶ într-un studiu al receptorilor prostanoizi pe miometrul uman gravid la termen arată că agonistii receptorilor prostaglandinici

EP₂/EP₃; rioprostil și misoprostol produc efecte similare cu PGE₂ cu toate că excitația produsă de misoprostol a fost în funcție de doză, iar receptorii inhibitori EP₂ și excitatori EP₃ sunt prezenți în miometrul uman gravid la termen.

Indicațiile de declanșare a travaliilor cu misoprostol sunt foarte largi în aceste studii, incluzând *depășirea cronologică a termenului, suprapurtarea, membranele rupte prematur, diabetul zaharat, HTA indusă de sarcină, alloimunizarea și altele.*

Contraindicațiile: în afara contraindicațiilor nașterii pe cale vaginală, abrupție placentae, cicatrice uterină anterioară, prezentație fetală distocică și altele, nu există o unitate de păreri în ceea ce privește indicațiile și contraindicațiile folosirii misoprostolului pentru inducerea travaliului ca și cale de administrare, doză, ritm de administrare, așa cum reiese din bibliografia studiată.^{7,8,9,10,11,12,13,14}

Pentru declanșarea travaliului cu misoprostol scorurile de paciente au fost alese în general cu scoruri cervicale Bishop mici:

- sub 3,¹⁵ sub 4,^{16,17} sub 5,¹⁸ sub 6,¹² sub 7.¹⁹

După unii autori scorul Bishop > 7 constituie motiv de excludere din loturile declanșate cu misoprostol,¹³ deși s-a folosit și la scoruri de 8 și 9.²⁰

Bauer și colab., SUA, 1997,²¹ arată într-un comentariu că misoprostolul a fost folosit în inducerea travaliului la peste 1000 femei în diverse studii și că necesarul de ocitocină a scăzut considerabil la folosirea acestuia comparativ cu dinoprostone. Tot ei consideră că s-a demonstrat siguranța misoprostolului comparativ cu dinoprostone vaginal sau intracervical. Hiperstimularea uterină este discutată în unele studii, dar o doză redusă de 25 μg a redus și incidența acestei hiperstimulări la valori raportate și la dinoprostone. Doza recomandată de acești autori, pe baza studiilor raportate este de 25 până la 50 μg inserată în fundul de sac vaginal posterior și repetat la 4-5 ore interval, asociată cu minim de efecte adverse și complicații, la declanșarea travaliului fiind necesară monitorizarea cu atenție a contracțiilor uterine și a ritmului cardiac fetal.

Sanchez-Ramos (SUA, 1997)²² prezintă o meta-analiză pe 16 studii publicate cu folosirea misoprostolului în inducerea travaliului. Din acestea doar 8 au îndeplinit criteriile pentru meta-analiză.

Aceste 8 studii includ 966 paciente din care 488 au primit misoprostol și 478 au fost grupul de control.

Femeile care au primit misoprostol pentru maturare cervicală și inducerea travaliului au

avut o semnificativă scădere a ratei de cezariene (ODDS RATIO: 0,67, 95% intervalul confidențial ([CI] 0,48; 0,93) și o incidență înaltă a nașterii pe cale vaginală în 24 ore de la aplicarea misoprostolului (OR: 2,64, 95% CI 1,87; 3,71).

Folosirea misoprostolului a fost asociată cu o creștere a incidenței hiperkineziei uterine (OR 2,70, 95% CI 1,80, 4,04) dar nu și a hiperstimulării (OR 1,91, 95% CI 0,98, 3,73). Incidența scorurilor Apgar anormale la 5 minute și a necesității folosirii terapiei intensive neonatale a fost similară în grupul cu misoprostol față de grupul control. Estimând rezerva intervalului principal de la începutul inducției până la naștere, acesta a fost cu 4,6 ore mai mic (95% CI-3,5-5,7) la grupul cu misoprostol.

Autorii conchid că datele publicate în literatură indică siguranța și eficacitatea folosirii intravaginale a misoprostolului ca agent medicamentos în inducerea travaliului.

Într-o meta-analiză recentă – 20.IV.1998 despre misoprostol administrat vaginal pentru maturarea colului și inducerea travaliului în trimestru III de sarcină, acesta a fost comparat cu placebo.²³

Un mic studiu inclus în această parte a meta-analizei (Fletcher, 1993) a arătat un efect clar al misoprostolului în creșterea maturării cervicale și reducerea necesarului de ocitocină. Numărul studiat a fost prea mic pentru a evalua impactul în administrarea în obstetrică și a elucida complicațiile materne și neonatale.²³

Analizând 44 de articole publicate cu această temă, totalizând un număr de 5431 paciente la care s-a declanșat travaliul cu misoprostol am observat că 43 studii s-au efectuat pe sarcini cu feți vii și doar 1 studiu²⁴ pe sarcini numai cu feți morți la termen.

Bornstein S. Meyer și colab. au arătat că o serie de studii făcute în SUA, Canada, Europa au arătat eficiența și siguranța misoprostolului pentru maturarea colului și inducerea travaliului.⁹

Sarcina trebuie să aibă:⁹

- 38 săptămâni de gestație conform unor date sigure,

- maturitate a plămânului fetal evidențiată prin L/S > 2 sau testul fosfatidil-glicerol pozitiv,

- 36 săptămâni complete de gestație și care are indicație medicală maternă sau fetală pentru inducerea travaliului.

Trebuie să fie absente:⁹

- detresa fetală acută,

- abrupție placentae,

- placenta praevia,

- sângerări vaginale inexplicabile.

Pacienta va fi *examinată* înainte de

administrarea misoprostolului. Fătul trebuie să fie în *prezență craniană*. Multiparele nu vor fi excluse atâta timp cât fătul se prezintă cu vertexul.

Misoprostolul poate fi folosit în cazul membranelor intacte sau rupte.

Din literatură sunt înșirate mai jos 2 posibile protocoale pentru folosirea misoprostolului în maturarea colului și inducerea travaliului.⁹

Protocolul 1. Administrare intravaginală⁹

1. Se face NST (non stress test), se consemnează de medic dacă nu este reactiv.

2. Se inseră 1 tabl. a 100 µg misoprostol în vagin.

3. Se monitorizează semnele vitale materne prin transmisie prin unde radio de la distanță.

4. Se monitorizează ritmul cardiac fetal și activitatea uterină prin transmisie cu unde radio de la distanță, conform ghidului ACOG.

5. Se poate repeta doza la fiecare 4 ore până la maxim 6 doze.

6. Ocitocina poate fi administrată la 4 ore după ultima doză de misoprostol.

7. După 3-4 ore pacienta poate fi urmărită ambulator.

8. Medicul va consemna semnele de detresă fetală sau contracțiile uterine tetanice.

Protocolul 2. Administrare orală⁹

1. Se face NST, se consemnează de medic dacă nu este reactiv.

2. Se administrează 100 µg (1 tabl.) de misoprostol oral.

3. Se monitorizează semnele vitale materne prin transmisie prin unde radio de la distanță.

4. Se monitorizează ritmul cardiac fetal și activitatea uterină prin transmisie cu unde radio de la distanță, conform ghidului ACOG.

Căile de administrare ale misoprostolului pentru inducerea travaliului

1. Orală, mai rar preferată.^{7,8,12,25}

2. Intravaginală (în fundul de sac vaginal posterior) preferată în marea majoritate a studiilor.^{13,17,19,26,27,28,29,30}

3. Intracervicală¹⁶ – dar 70% din paciente l-au eliminat în vagin la 4 h.

4. Mixtă: orală și intravaginală.²⁷

S-a descris și asocierea a 150 µg până la 200 µg Mifepristone în primele 2-3 zile urmat de Misoprostol 100-300 µg în a 4-a zi.³¹

5. Intrauterină cu doze de 50 – 100 µg.²⁰

Doza administrată

A. Orală:

- inițială:

- 50 µg cu ritm de administrare la 4 h,⁸

- 200 µg cu ritm de administrare la 6 h,⁷

- unică: 200 µg,¹²

- maximă: 600 µg/12 h.⁷

B. Vaginală:

- inițială:

- 25 µg,^{13,32,33,34}

- 50 µg,^{10,11,35,36,37,38}

- 100 µg,^{25,39}

- 200 µg,⁷

- unică:

- 50 µg,⁴⁰

- 100 µg,^{41,42,43}

- 200 µg,⁴⁴

- maximă:

- 150 µg/12 h,⁷

- 200 µg/24 h,¹³

- 200 µg/36 h,²⁶

- 500 µg/48 h,⁴⁵

- 800 µg pe feți morți intrauterin.²⁴

Tabelul I.

Locul adm.	Doză	Ritm de administrare	Procentaj folosire ocitocină	Sursa bibliografică
Intravaginal	100 µg	doză unică	29%	Fletcher, 1993 ⁴¹
Oral	200 µg	doză unică	13%	Suk Wai Ngai ¹²
Intravaginal	25 µg	la 3 h	41,8%	Wing, 1996 ¹³
		la 6 h	51,4%	
Intravaginal	25 µg	la 3 h	27,1%	Farah, 1997 ¹¹
	50 µg	la 3 h	16,9%	
Intravaginal	25 µg	la 3 h	45,7%	Wing, 1995 ³⁴
Intravaginal	50 µg	la 3 h	33,8%	Wing, 1995 ³⁴

5. Ocitocina poate fi administrată la 4 ore după ultima doză de misoprostol.

6. Medicul va consemna semnele de detresă fetală sau contracțiile uterine tetanice.

Pentru ambele protocoale, după 2 ore de observare, pacienta va fi trimisă acasă și se va întoarce dacă travaliul se declanșează sau în ziua următoare pentru inducerea travaliului.⁹

Administrarea s-a făcut și ritmic la 2, 3, 4 sau 6 ore.

Ocitocina a fost necesară pentru corectarea travaliului hipoton-hipokinetic în funcție de doza de misoprostol administrată și de ritmul administrării (Tabelul I).

În general, cu cât doza de misoprostol a fost mai mică și intervalul dintre administrările

succesive a fost mai lung, procentul de travalii hipoton-hipokinetice a fost mai mare.

Într-o meta-analiză recentă – 20.IV.1998 despre misoprostol administrat vaginal pentru maturarea colului și inducerea travaliului în trimestrul III de sarcină, acesta a fost comparat

metodele convenționale ale maturării cervicale și inducerii travaliului. Creșterea hiperstimulării uterine cu modificări ale frecvenței cardiace fetale găsită în această meta-analiză este un motiv de îngrijorare. Deși nu au fost arătate diferențe în

Tabelul II.

Sursa bibliografică	Lot cu misoprostol	Doza, ritm, calea de admin. misoprostol	Procent de operații cezariene	Observații
Suk Wai Ngai, Hong Kong, 1996 ¹²	39	200 µg oral	7,69%	-Din 3 cezariene – un caz cu suferință fetală acută (bradicardie acută).
Bugnon, Argentina, 1994 ¹⁹	149	100 µg intra-vaginal, doză unică	3,35%	-Din cele 5 cazuri cu cezariană, 3 pentru suferință fetală, 2 pentru distocie neinfluențabilă medicamentos.
Campos, Chile, 1994 ⁴⁰	78	50 µg intra-vaginal, doză unică	3,8%	-Toate cazurile pentru lipsă de progresiune a travaliului.
	104	50 µg la 4 h oral	15,38%	-Din 16 cezariene 2 s-au făcut pentru trasee alarmante ale ritmului cardiac fetal.
Benett, SUA, 1998 ⁸	102	50 µg la 4 h vaginal	22,54%	-Din 23 cezariene 6 s-au făcut pentru trasee alarmante ale ritmului cardiac fetal.
	93	oral 200 µg total, la 6 h, max 3 doze	18,3%	-Din cele 17 cezariene 6 s-au făcut pentru trasee alarmante ale ritmului cardiac fetal
Adair, SUA, 1998 ⁷	85	Vaginal 50 µg la 6 ore max 3 doze	15,3%	-Din 13 cezariene 4 s-au făcut pentru trasee alarmante ale ritmului cardiac fetal.
	192	25 µg la 3 ore vaginal	12,0%	-Din 23 cezariene 7 s-au făcut pentru suferință fetală
Farah, SUA, 1997 ¹¹	207	50 µg la 3 ore vaginal	15,9%	-Din 33 cezariene 16 s-au făcut pentru suferință fetală
Wing, SUA, 1998 ¹⁴	98	25µg intravaginal care se repetă 1 dată la 6 h în cazul nedecan șării	14,1%	-Din 13 cezariene 4 s-au făcut pentru traseu anormal al ritmului cardiac fetal.
Chuck, 1995, SUA ¹⁷	49	50 µg intra-vaginal la 4 h, max 5 doze	20%	-Din 10 cezariene 4 s-au făcut pentru suferință fetală, 6 pentru disproporție cefalo-pelvină sau lipsa de progresiune a prezentației

cu administrarea în cele două regimuri și anume: regim cu doză joasă și regim cu doză înaltă.²³

Regimurile de doze mici (misoprostol 25 µg la 6 h contra la 3 h, sau 25 µg contra 50 µg la 3 h) nu au arătat diferențe semnificative în eșecul inducerii nașterii în 24 h (RR 1,08, 95%, CI=0,93-1,25). A fost în plus importantă folosirea ocitocinei (RR 1,32, 95%, CI=1,11-1,56). Nu au fost diferențe în plus în naștere, lichid amniotic modificat – colorat sau efecte adverse materne.

A existat o tendință de scădere a hiperstimulării uterine cu modificări ale ratei cardiace fetale (sindrom de hiperstimulare mai redus) și mai puțin scoruri Apgar joase la 5 minute și mai rar a fost nevoie de terapie intensivă neonatală.²³

Concluzionând cele spuse mai sus, la dozaj de 25 µg la 3 h sau interval mai mare, misoprostolul este mult mai bun decât

rezultatele perinatale, studiile nu au fost suficient de mari ca să excludă posibilitatea apariției unor efecte adverse serioase mai rare.²³

SUCCESE ÎN INDUCEREA TRAVALIULUI

Timpul mediu scurs de la administrarea primei doze de misoprostol la debutul travaliului a fost:

- pentru administrarea orală:
 - 3,3 ± 3,0 ore,¹²
 - 133 ± 78 minute,⁷
- pentru administrare vaginală:
 - 168 ± 93 minute,⁷
 - 9,5 ± 5,7 ore,²⁹
 - 6,7 ± 5,8 ore.⁴⁶

Din cele de mai sus s-a sugerat efectul mai rapid după administrare pe cale orală (p < 0,01).⁷

Timpul mediu scurs de la administrarea primei doze de misoprostol până la naștere a fost:

- pentru administrarea orală:
 - $7,5 \pm 6,0$ ore,¹²
 - 1072 ± 593 minute,⁸
- pentru administrarea vaginală:
 - 846 ± 385 minute,⁸
 - 17 ore,¹⁶
 - 11,4 ore,²⁸
- pentru administrarea intracervicală:
 - 16,4 ore.¹⁶

În regim de administrare ritmică, calea vaginală scurtează travaliul,¹² iar dozele intravaginale mai mari administrate ritmic scurtează travaliul de asemenea: $p = 0,02$ între doza de 25 μg și cea de 50 μg administrată la 3 h.¹¹

Prepararea misoprostolului sub formă de gel a dus semnificativ la scăderea efectului acestuia în declanșarea travaliului, prelungind intervalul administrare-naștere față de folosirea tabletelor – $p < 0,01$: timp mediu 22,4 ore tabletă/ 29 ore gel.⁴⁵

Rata de operații cezariene în studiile cu misoprostol este foarte diferită de la un studiu la altul, datorită atât criteriilor diferite de alegere a loturilor și indicațiilor diferite de declanșare a travaliilor, cât și experienței personale a autorilor, mai puțin legată de doza de misoprostol (Tabelul II).

EFECTE NEDORITE ALE MISOPROSTOLULUI ÎN DECLANȘAREA TRAVALIILOR

1. Hiperkinezia, hipersistolia și sindromul de hiperstimulare.

Ultimele studii descrise în literatură^{7,8,10,11} sunt în acord cu terminologia propusă de Curtis și colaboratorii în 1987⁴⁷ care au stabilit în limite precise definiția hiperkineziei (tahisistoliei) hipertoniiei sau sindromului de hiperstimulare.

Hiperkinezia (tahisistolia) a fost definită ca minim 6 contracții în 10 minute, pentru 2 perioade consecutive a câte 10 minute.

Hiperkineziei nu i s-a atribuit ca atare un rol în creșterea morbidității perinatale; aceste paciente trebuie monitorizate foarte atent și doar în cazul apariției sindromului de hiperstimulare trebuie intervenit.

În general hiperkinezia uterină după misoprostol variază în funcție de doză și calea de administrare, fiind maximă:

- pentru administrare orală: 38,7%⁷ la o doză de 200 μg la 6 h max 3 doze.
- pentru administrare vaginală: 34,4%⁴⁸ la o doză de 50 μg la 4 h intravaginal,
- pentru administrare intracervicală: 32%,¹⁶

deși în general hiperkinezia este întâlnită într-un procentaj mult mai mic în alte studii.

Hipertonie a fost definită ca o singură contracție care durează peste 2 minute.

Hipertonie a fost observată în general doar în 1,7%,³⁹ 8,33%⁴⁶ până la 15,8%⁴⁵ pentru tablete întregi, și de 7,7% pentru gel intravaginal.⁴⁵

Sindromul de hiperstimulare: prezența tahisistoliei sau a hipertoniiei asociată cu tahicardie fetală, decelerații lungi sau pierderea variabilității bătaie cu bătaie.

Fiecare episod de hiperstimulare a fost tratat prin:

- schimbarea poziției pacientei spre decubit lateral stâng sau semișezândă,
- administrare de oxigen 8 L/min pe mască,
- în unele cazuri terbutaline 250 μg subcutanat sau spălătură vaginală cu scoaterea tabletei de misoprostol (Farah – 1997 SUA, 11),
- sau chiar tocoliză intravenoasă cu 250 μg terbutalină i.v. sau 4 mg sulfat de magneziu intravenos încet, timp de 20 min., urmat de 2 g/ intravenos.^{13,36}

La pacientele cu schimbări persistente ale ritmului cardiac fetal se recomandă urmărirea pH-ului fetal din scalp.¹¹

Sindromul de hiperstimulare a fost prezent în max. 44,1% din cazuri pentru administrarea orală a 200 μg de misoprostol la 6 ore max. 3 doze⁷ sau max 21,2% din cazuri pentru administrarea vaginală a 50 μg /6 h max. 3 doze.⁷

Pe un studiu, publicat în 1996, Wing și Paul¹³ cu un lot de 522 paciente la care s-a declanșat travaliul cu doze mici de misoprostol în diferite regimuri, arată că doar aproximativ 24% din cele care au prezentat trasee anormale ale ritmului cardiac fetal au necesitat operație cezariană pentru suferință fetală.

Incidența divergentă a hiperstimulării raportate reflectă fie definirea diferită a acestora în unele studii, fie diferența răspunsului populației la diferite doze. Hiperstimularea rămâne un subiect de discuție în majoritatea studiilor deoarece nu crește riscul nașterilor instrumentale sau prin operație cezariană și nici procentul de scoruri mici Apgar al nou-născuților.¹⁰ Aceste date legate de PGE₁ și hiperstimulare sunt în concordanță cu cele descrise de Keirse⁴⁹ despre PGE₂ și hiperstimulare. Cel mai frecvent, hiperstimularea apare în faza latentă a travaliului, cu toate că tulburări ale funcției cardiace fetale mai mari apar în faza activă a travaliului când prostaglandinele nu sunt de regulă administrate.¹⁰

2. Obsevații asupra nou-născuților.

Apariția meconiului în timpul travaliilor declanșate cu misoprostol, a fost pusă în evidență într-un procentaj de: 8,1%,¹⁴ 8%,¹⁰ sau chiar 20,58%, 27,88%.⁸

Sindromul de aspirație meconială la nou-născuți, fără a putea fi direct legat de misoprostol, a fost găsit în 0,8-1,2% din cazuri,¹³ 2,56%.¹²

Hiperbilirubinemia la nou-născuți la termen a fost observată în 5,1% din cazuri¹⁴ sau în 5,4-6,1% cazuri¹³ comparativ cu 6,1% la ocitocină.¹⁴

Nu există date despre biodisponibilitatea fetală a misoprostolului. Deși teoretic există riscul de a ține deschis ductul arterial, dozele mici folosite sunt probabil insuficiente, având în vedere că pentru a ține deschis ductul e necesară o doză de PGE₁ de 0,1 μg/kg/min.^{5,12}

Nota Apgar la 1 minut sub 7 a fost în procent de: 11,1%,¹⁴ 12%,¹⁰ 13,1%,¹³ 14%,⁷ 16,6%,⁸ și 18,8%.¹¹

Nota Apgar la 5 minute sub 7 a fost întâlnită în procent de: 0,96%,¹⁰ 1,5%,¹³ 2%,¹⁴ 2,56%,¹² 3,4%,¹¹ 3,5%.⁷

pH-ul din sângele arterial recoltat din vena ombilicală la naștere sub 7 a fost întâlnit în 1,96%,⁸ sub 7,16 s-a întâlnit în procent de 9,2%,⁷ și 13%.¹¹

Internarea nou-născuților în terapie intensivă neonatală s-a întâlnit în diferite studii în următoarele procente: 2,56%,¹² 11,1%,¹¹ 18,3%,⁷ 23,4%,¹³ 25,5%.¹⁴

Aceste variații mari ale rezultatelor neonatale se datorează și diferitelor moduri de selectare a indicațiilor declanșării travaliului în respectivele studii.

3. Hemoragia apărută în perioada a 4-a după travaliile declanșate cu misoprostol

În general nu sunt raportate decât rareori astfel de cazuri în literatură, având o frecvență de 2%¹⁰ și 2,1%.¹¹ Wing pe un lot¹³ de 522 paciente raportează 2 cazuri (0,38%) care pentru atonie uterină cu hemoragie neinfluențabilă medicamentos au ajuns la histerectomie totală. Greu de crezut că incidentele au fost legate de misoprostol, deoarece ambele paciente au primit doar 25 μg misoprostol într-o doză unică, una cu 13 ore și cealaltă cu 30 ore înaintea nașterii vaginale, având travalii normotone, normokinetice.

4. Efecte secundare gastrointestinale

Pentru dozele folosite la declanșarea travaliilor cu misoprostol, în literatură sunt rar prezentate astfel de efecte: *grețuri și diaree*. Ele nu apar^{8,10,11} sau sunt prezente doar în 2% din cazuri.⁷ *Voma* este întâlnită până la 17,3% în

administrarea orală și 18,62% în cea vaginală.⁸ Comparându-l cu placebo și administrând oral misoprostol, Ngai¹² arată că 2 paciente din grupul cu misoprostol (5,12%) vomită și 1 pacientă din grupul cu placebo (2,43%) are aceleași simptome. Windrim⁵⁰ nu a observat diferențe între procentul efectelor gastrointestinale la folosirea misoprostolului sau a PGE₂ în declanșarea travaliului.

5. Ruptura uterină

În literatura studiată pe loturi mari de paciente nu sunt descrise cazuri de ruptură uterină la utere fără cicatrice^{10,13,14} și nici chiar în unele cazuri pe tentativele făcute pe utere cicatriceale de declanșare a travaliului.¹⁰

Totuși folosirea misoprostolului în declanșarea travaliului la femei cu cicatrice uterină în antecedente are contraindicații relative, ca orice altă metodă de declanșare a travaliului, iar astfel de cazuri de regulă sunt excluse din loturile studiate. În sprijinul celor afirmate vin și următoarele: Benett în 1997⁵¹ raportează un caz de ruptură uterină la o pacientă multipară de 34 ani fără cicatrice uterină în antecedente, cu o sarcină de 39 săptămâni, la care s-a declanșat travaliul cu misoprostol intravaginal cu doze de 25 μg. La 5 ore după a doua doză de 25 μg, bradicardia fetală a necesitat cezariană de urgență. Intraoperator s-a găsit o ruptură a peretelui uterin posterior de circa 15 cm care a necesitat pentru controlul hemostazei histerectomie și anexectomie stângă.

DECLANȘAREA TRAVALIULUI CU MISOPROSTOL PE UTER CICATRICEAL

Deși inducerea travaliului la femei cu uter cicatriceal este controversată în literatură, recent (1998) a fost publicat un studiu al lui Wing și colaboratorii în SUA⁵² pe 17 femei cu operație cezariană în antecedente la care s-a folosit misoprostol. Investigațiile acestui studiu s-au terminat prematur din motive de securitate: 2 paciente din cele 17 au prezentat dehiscență de cicatrice uterină.

În aceeași idee se înscriu și Sciscione și colaboratorii (SUA)⁵³ publicând un caz de ruptură uterină la o pacientă cu o cicatrice segmento-transversală după o cezariană, la care s-a folosit misoprostol transvaginal pentru maturarea colului.

Astfel de cazuri arată că misoprostolul nu poate fi folosit la inducerea travaliului pe utere cicatriceale, decât cu mari riscuri materno-fetale, de altfel ca orice altă metodă de inducere a travaliului la astfel de paciente.

FOLOSIREA MISOPROSTOLULUI ÎN HTA INDUSĂ DE SARCINĂ

Merrell în 1995,²⁸ Africa de Sud raportează un studiu cu 62 paciente hipertensive la care declanșează travaliul cu 50 µg misoprostol intravaginal la fiecare 4 ore până când travaliul se instalează. Succesul inducerii a fost în 51/62 paciente 82% cu doza medie de 95,1 µg de misoprostol. 2 nou-născuți au avut Apgar mic la naștere și 2 s-au născut morți (rata de mortalitate perinatală 39,2/1000), decese aparent nelegate de misoprostol.

În aceeași idee se înscrie și articolul lui Del Valle și colaboratorii – SUA, 1996⁵⁴ care prezintă inducerea de nașteri premature cu misoprostol intravaginal la 2 paciente cu preeclampsie severă. Ambele paciente au născut pe cale vaginală la 14 ore după aplicarea dozei inițiale.

CONCLUZII

Pe marginea studiilor găsite în literatură am extras următoarele concluzii cu aplicabilitate clinică:

1. Indicațiile pentru declanșarea travaliului trebuie să fie ferme, iar declanșarea să se facă în prezența unei echipe complexe: obstetrician, neonatolog, anestezist și a unei dotări materiale corespunzătoare pentru monitorizare și terapie intensivă.

2. Să lipsească contraindicațiile declanșării travaliului sau ale nașterii pe cale vaginală.

3. Înainte de declanșarea travaliului să se efectueze un NST (non stress test), iar rezultatul să nu contraindica declanșarea travaliului.

4. Monitorizarea și în special prin cardiocardiografie a travaliului, să fie atent făcută încă din faza de latență a travaliului; cel puțin 10 minute de înregistrare a ritmului cardiac fetal și activității uterine se va face în fiecare oră după instalarea fazei active a travaliului. Monitorizarea va include și funcțiile vitale materne (stare generală, TA, puls, respirații/min, etc).

5. Dozele de misoprostol să fie mici: 25-50 µg, repetate eventual de 1-3 ori la intervale de minim 4-6 ore. Se preferă calea intravaginală cu plasarea fragmentului de tabletă în fundul de sac vaginal posterior, atât pentru scăderea efectelor nedorite, cât și pentru posibilitatea îndepărtării medicamentului la nevoie. Se administrează misoprostol cel mult până la ruperea membranelor sau instalarea travaliului cu 3 contracții la 10 minute.

6. În cazul apariției hipertoniiei, hiperkineziei sau a sindromului de hiperstimulare, se vor lua măsuri urgente, mergând de la schimbarea poziției materne în decubit lateralizat stâng sau semișezândă, administrarea oxigenului pe mască, a tocoliticelor sau MgSO₄ i.v., până la scoaterea tabletei cu spălături vaginale și dacă situația o impune operația cezariană de urgență.

7. Pentru augmentarea travaliului ocitocina se va introduce cel mai devreme la 4 h după ultima doză de misoprostol.

8. La 4 h după ultima doză fără declanșarea travaliului pacienta poate fi scoasă de sub supravegherea permanentă.

BIBLIOGRAFIE:

1. NETO C M, LEO CJ, BARETTO E, ET AL - "Use of misoprostol for labor induction in stillbirth", Rev Paul Med, 1987, 105:325-328
2. CAMPOS PGA, MARGULIES M., ORTEGA I., VOTO LS - "Induction of labor with misoprostol, a PGE₁ analog: comparative study", In: Proceedings of Second International European Congress on Prostaglandins in reproduction, The Hague, Netherlands, April 30 - May 3, 1991, The Hague: International European Congress on prostaglandins in Reproduction, 1991:97
3. MARGULIES M., VOTO LS, CATUZZI P, IMAZ FU - "Inducción del trabajo de parto con un analogo de la PGE₁", Pensa Med Arg, 1991, 78:9 - 13
4. CARLAN SJ, BOULDIN S, OBRIEN WF - "Extemporaneous preparation of misoprostol gel for cervical ripening: a randomized trial", Obstet Gynecol, 1997, 90:911 - 915
5. VIDAIEFF CA, HORGHA M - "Posibile noi aplicații pentru Misoprostol", Ginecorama, vol. 2, 1996:35-36
6. SENIOR J, MARSHALL K, SANGHA R, CLAYTON JK - "In vitro characterization of prostanoïd receptors on human myometrium at term pregnancy", Br J Pharmacol, 1993, 108:501-506
7. ADAIR C DAVID, MD, WEEKS W JONATHAN, MD, BARRILLEAUX SCOTT, MD, EDWARDS MICHAEL, MD, BURLISON KEVIN, MD; LEWIS F DAVID, MD - "Oral or vaginal Misoprostol administration for induction of labor: a randomized, double-blind trial", Obstetrics and Gynecology, 1998, 92:810-813
8. BENNETT KELLY A, MD, BUTT KIMBERLY, MD, CRANE JOAN M G, MD, DONNA HUTCHENS, DAVID C YOUNG, MD - "A masked randomized comparison of oral and vaginal administration of Misoprostol for labor Induction", Obstetrics and Gynecology, 1998, 92:481-486
9. BORNSTEIN S BY MEYER, MD, DON SHUWARGER, MD, F A C O G - "Protocol: Misopros tol (Cytotec) for cervical ripening and induction of labor", ObGyn net, <http://www.obgy.net/english/ob/Misoprostol.Protocol.htm>, 1999, 12:1-2

10. CHUCK F J, MD, HUFFAKER B JOYCE, MD - "Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E₂ gel (Prepidil gel): randomized comparison", *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173:1137 - 1142
11. FARAH A L, SANCHEZ-RAMOS L, ROSA C, ET AL - "Randomized trial of two doses of the prostaglandin analog misoprostol for labor induction", *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 177:364 - 369
12. NGAI SUK WAI, KEE TO WING, LAO TERENCE, ET AL - "Cervical priming with oral Misoprostol in pre-labor rupture of membranes at term", *Obstetrics and Gynecology*, 1996, 87:923- 926
13. WING A DEBORAH, MD, PAUL H RICHARD, MD - "A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction", *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175:158 - 164
14. WING A DEBORAH, MD, PAUL H RICHARD, MD - "Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks' gestation", *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179:94 - 98
15. KRAMER RL, GILSON GJ, MORRISON DS, ET AL - "A randomized trial of misoprostol and oxytocin for induction of labor: safety and efficacy (see comments)", *Obstet Gynecol*, 1997, 89:387 - 391
16. SRISOMBOON J, PIYAMONGKOL W, AIEWSAKUL P - "Comparison of intracervical and intravaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in patients with an unfavourable cervix", *J Med Assoc Thai*, 1997, 80:3:189 - 194
17. SRISOMBOON J, TONGSONG T, TOSIRI V - "Preinduction cervical ripening by intravaginal prostaglandin E₂ methyl analogue misoprostol: a randomized controlled trial", *J Obstet Gynaecol Res*, 1996, 22:119 - 124
18. MAGTIBAY PM, RAMIN KD, HARRIS DY, RAMSEY PS, OGBURN PL JR - "Misoprostol as a labor induction agent", *J Matern Fetal Med*, 1998, 7:15 - 18
19. BUGNON A, PANIAGUA AE, POSTIGLIONE G, LARDIZABAL JL - "Induction of labor with misoprostol", *Ginecol Obstet Mex*, 1994, 62:407 - 414
20. NARIȚA MONICA, CAPĂLNĂ M, OLARIU S P - "Declanșarea travaliului în ultimul trimestru de sarcină cu misoprostol (Cytotec)", lucrare de diplomă, 1998:24 - 38
21. BAUER TA, BROWN DL, CHAI LK - "Vaginal misoprostol for term labor induction (see comments)", *Ann Pharmacother*, 1997, 31:1391 - 1393
22. SANCHEZ-RAMOS L, KAUNITZ AM, WEARS RL, DELKE I, GAUDIER FL - "Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis", *Obstet Gynecol*, 1997, 89:633 - 642
23. HOFMEYR GJ - "Misoprostol administered vaginally for cervical ripening and labour induction in the third trimester", *Cochrane Review*, Issue 4, 1998, Oxford: Update Software
24. BUGALHO A, BIQUE C, MACHUNGO F, BERGSTROM S - "Vaginal misoprostol as an alternative to oxytocin for induction of labor in women with late fetal death", *Acat Obstet Gynecol Scand*, 1995, 73:194 - 198
25. TOPPOZADA MK, ANWAR MY, HASSAN HA, EL GAZAERLY WS - "Oral or vaginal misoprostol for induction of labor", *Int J Gynaecol Obstet*, 1997, 56:135 - 139
26. BUGALHO A, BIQUE C, MACHUNGO F, FAUDES A - "Low-dose vaginal misoprostol for induction of labor with a live fetus", *Int J Gynaecol Obstet*, 1995, 49:149 - 155
27. KADANALI S, KÜÇÜKÖZKAN T, ZOR N, KUMTEPE Y - "Comparison of labor induction with misoprostol vs. oxytocin/prostaglandin E₂ in term pregnancy", *Int J Gynaecol Obstet*, 1996, 55:99 - 104
28. MERRELL DA, KOCH MA - "Induction of labour with intravaginal misoprostol in the second and third trimesters of pregnancy", *S Afr Med J*, 1995, 85:1088 - 1090
29. RODRIGUES R, NUNES F, TIAGO D, AVILLEZ T, VIEIRA A, MEINRINHO M - "Induction of labor with intravaginal administration of misoprostol", *Int J Gynaecol Obstet*, 1998, 60:233 - 237
30. WANG Z, LI W, OUYANG W - "Safety and efficacy of intravaginal misoprostol for cervical ripening in the third trimester of pregnancy", *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih*, 1997, 32:326 - 328
31. LI L, GAO W, CHEN S - "Labour induction in women at term with mifepristone and misoprostol", *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih*, 1996, 31:681 - 684
32. PERRY KG JR, LARMON JE, MAY WL, ET AL - "Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone", *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 178:1333 - 1340
33. WING DA, ORTIZ OMPHROY G, PAUL RH - "A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction", *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 177:612 - 618
34. WING DA, RAHALL A, JONES MM, GOODWIN TM, PAUL RH - "Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction (see comments)", *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172:1811 - 1816
35. BUSER D, MORA G, ARIAS F - "A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes", *Obstet Gynecol*, 1997, 89:4:581-581
36. MUNDLE J, MD, YOUNG C, D, MD - "Vaginal Misoprostol for induction of labor: a randomized controlled trial", *Obstetrics and Gynecology*, 1996, 88:4:521 - 525
37. SANCHEZ RAMOS L, PETERSON DE, DELKE I, GAUDIER FL, KAUNITZ AM - "Labor induction with prostaglandin E₂ misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial", *Obstet Gynecol*, 1998, 91:401-405
38. WING DA, JONES MM, RAHALL A, GOODWIN TM, PAUL RH - "A comparison of misoprostol and PGE₂ gel for preinduction cervical ripening and labor induction (see comments)", *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172:1804-1810
39. HERABUTYA Y, O PRASERTSAWAT P, POKPIROM J - "A comparison of intravaginal and intracervical prostaglandin E₂ gel for ripening of unfavorable cervix and labor induction", *J Obstet Gynaecol Res*, 1997, 23:369-374

40. CAMPOS GA, GUZMAN S, RODRIGUES JG, VOTO LS, MARGULIES M - "Misoprostol - a PGE₁ analog for induction of labor at term: comparative and randomized study with oxytocin", *Rev Chil Obstet Ginecol*, 1994, 59:190-195, discussion 195-195
41. FLETCHER H, MITCHELL S, SIMEON D, FREDERICK J, BROWN D - "Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent", *Br J Obstet Gynaecol*, 1993, 100:641-644
42. GOTTSCHALL DS, BORGIDA AF, MIHALEK JJ, SAUER F, RODIS JF - "A randomized clinical trial comparing misoprostol with prostaglandin E₁ gel for preinduction cervical ripening", *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 177:1067-1070
43. OZGÜR K, KIZILATES A, UNER M, ERMAN O, TRAK B: "Induction of labor with intravaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone", *Arch Gynecol Obstet*, 1997, 261:9-13
44. LEE HY - "A randomized double-blind study of vaginal misoprostol vs dinoprostone for cervical ripening and labour induction in prolonged pregnancy", *Singapore Med J*, 1997, 38:292-294
45. CARLAN SJ, BOULDIN S, OBRIEN WF - "Extemporaneous preparation of misoprostol gel for cervical ripening: a randomized trial", *Obstet Gynecol*, 1997, 90:911-915
46. VARAKLIS K, GUMINA R, STUBBLEFIELD PG - "Randomized controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E₁ gel for induction of labor at term", *Obstet Gynecol*, 1995, 86:541 - 544
47. CURTIS P, EVENS S, RESNICK J - "Uterine hyperstimulation: the need for standard terminology", *J Reprod Med*, 1987, 32:91-95
48. SANCHEZ-RAMOS L, KAUNITZ AM, DEL VALLE GO, DELKE I, SCHROEDER PA, BRIONES DK - "Labor induction with the prostaglandin E₁ methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial", *Obstet Gynecol*, 1993, 81:332-336
49. KEIRSE MJNB - "Prostaglandins in preinduction cervical ripening: meta-analysis of worldwide clinical experience", *J Reprod Med*, 1993, 38:89-100
50. WINDRIM R, BENNETT K, MUNDLE W, YOUNG DC - "Oral administration of misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial (see comments)", *Obstet Gynecol*, 1997, 89:392-397
51. BENNETT BB - "Uterine rupture during induction of labor at term with intravaginal misoprostol", *Obstet Gynecol*, 1997, 89:832 - 833
52. WING DA, LOVETT K, PAUL RH - "Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery", *Obstet Gynecol*, 1998, 91:828 - 830
53. SCISCIONE AC, NGUYEN L, MANLEY JS, SHLOSSMAN PA, COLMORGEN GH - "Uterine rupture during perinduction cervical ripening with misoprostol in a patient with a previous Caesarean delivery", *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1998, 38:96 - 97
54. DEL VALLE GO, SANCHEZ RAMOS L, JORDAN CW, GAUDIER FL, DELKE I - "Use of misoprostol (prostaglandin E₁ methyl analogue) to expedite delivery in severe preeclampsia remote from term", *J Matern Fetal Med*, 1996, 5:39-40

Epidemiologia - prezent și viitor

Monica Sabău

Epidemiologiei moderne îi revine rolul de a aplica datele, conceptele și metodele epidemiologice în explicarea cauzalității bolilor transmisibile și netransmisibile, în prevenție, în promovarea stării de sănătate populațională, în aplicarea conceptului de epidemiologie clinică, precum și de a stimula cercetarea epidemiologică. Sunt de interes deosebit atât epidemiologia bolilor transmisibile cât și cea a bolilor netransmisibile. Abordarea problematicei bolilor transmisibile din punct de vedere epidemiologic rămâne importantă din cauza reemergenței unor boli infecțioase vechi aduse la sporadicitate foarte restrânsă în unele areale geografice. Aplicarea studiilor epidemiologice în domeniul bolilor netransmisibile a fost necesară din cauza extinderii acestor boli și a gravelor implicații socio-economice pe care le induc. Epidemiologii consideră că aplicarea metodelor pentru a înțelege relația temporală de cauzalitate ar putea avea un impact mai mare în sănătatea publică decât tehnicile de biologie moleculară încorporate în investigațiile epidemiologice. Pentru secolul 21 cercetarea epidemiologică va fi focalizată spre aprecierea stării de sănătate făcându-se apel la un sistem comprehensiv de supraveghere a sănătății populaționale. Atingerea acestui scop se va realiza prin reorientarea programelor analitice de pregătire a studenților în medicină spre cercetarea epidemiologică, spre prevenție, spre modificarea stilului de viață

Cuvinte cheie: epidemiologie, perspective, supravegherea stării de sănătate, pregătirea medicală

The essential role of modern epidemiology is to make use the epidemiological data, concepts and methods in explaining the communicable and noncommunicable disease causation, in encouraging the application of epidemiology to the prevention of diseases, in introducing the concept of clinical epidemiology and in stimulating interest in epidemiological research. Today, both communicable and noncommunicable diseases epidemiology are of great importance. Communicable disease epidemiology remains of vital importance because of the emergence of new infectious diseases and because of reemergence of old ones. The application of epidemiological studies to chronic diseases is necessary because these diseases have a large extension in population with important socio-economic implications. A broader application of methods to understand temporal relations may have in opinion of epidemiologists greater public health impact, than molecular techniques incorporated into epidemiological investigations. Epidemiologic surveillance in the 21st century become once again the focus of health research, based on comprehensive surveillance system. To achieve this goal the medical schools must direct training for epidemiologic research, for prevention and for changes in lifestyle.

Key words: epidemiology, future directions, health surveillance, medical training

Definită inițial ca ramura științelor medicale care se ocupă cu manifestările extensive ale bolilor contagioase, obiectul de studiu al epidemiologiei s-a modificat în timp.

Actualmente, epidemiologia este un instrument eficient de identificare a stării de sănătate și de boală, recunoașterea "cantității de boală" în cadrul unor grupuri populaționale fiind esențială în elaborarea programelor de sănătate.

Epidemiologia contribuie de asemenea la studierea mediului ambiental natural și social, a

modului de viață care afectează sănătatea populațională, stabilind în același timp norme educaționale pentru păstrarea sănătății individuale și colective.¹

Promovarea sănătății și prevenirea îmbolnăvirilor trebuie să constituie priorități individuale și sociale și să asigure climatul optim pentru o cultură a caracterului uman, încurajarea și practicarea obiceiurilor și a modului de viață sanogen.

Evaluarea problemelor de sănătate este dictată de realitățile prezentului, restructurările politice, recesiunile economice, transformările sociale. Sănătatea pentru toți în asemenea conjunctură va trebui să se modifice, din paradigmă de apărare să devină în viitor o paradigmă de acțiune pentru sănătatea grupurilor populaționale.^{2,3}

Chiar și în sensul restrictiv al definiției, epidemiologia a servit cauza sănătății umane prin faptul că a pus sub control și a eradicat o serie de boli epidemice ca variola, holera, ciurma. Eforturi de punere sub control au fost făcute și pentru poliomielită, rujeolă, hepatită B și mai recent pentru infecția HIV/SIDA.

Epidemiologia a deschis câmp larg de studiu și pentru bolile netransmisibile generate în mare măsură de mutațiile apărute în ecosistemul uman. Aceste îmbolnăviri înregistrează valori deosebit de ridicate cu grave implicații medicale și socio-economice.

Modificările ecosistemului uman au dus inevitabil la o serie de modificări comportamentale, relații interumane concurente cu tensiuni psihice, consum abuziv de medicamente, droguri, alcool, nutriție nerațională sau artificializată, etc.

Punând accentul pe măsurarea riscului ocupațional sau de mod de viață în aprecierea etiologiei bolilor netransmisibile, s-a ridicat întrebarea dacă epidemiologia nu se îndepărtează de la obiectivele sănătății publice,^{4,5} cu atât mai mult cu cât epidemiologia modernă apelează la tehnici de vârf.

Susser,⁵ atenționează că utilizarea extensivă în studiile epidemiologice a tehnicilor avansate, analiza din punct de vedere epidemiologic a unui număr mare de variabile ar putea conduce, prin ruperea de contextul social, la fragmentarea sau aplicarea mecanică a măsurilor prevenționale.

Focalizarea studiilor epidemiologice preponderent sau exclusiv pe problema cauzalității, în special pe plauzibilitatea biologică, una din percepțiile ghidului de cauzalitate a lui Hill,⁶ pentru verificarea căreia s-a apelat la studii moleculare spre exemplu, a ridicat de asemenea suspiciunea dacă o asemenea orientare nu ar fi în defavoarea măsurilor prevenționale.

Lucrurile nu trebuie privite unilateral, ci trebuie apreciat în ce măsură aplicarea unor tehnici avansate permite explicarea unor fenomene, documentează relația de cauzalitate și în acest sens sunt benefice pentru prevenție. Abordarea relației fumat-cancer bronhopulmonar este un bun exemplu. Recomandarea de a abandona fumatul după ce clinic a fost suspectată legătura dintre cele două variabile s-a făcut cu mult timp înainte de a se cunoaște în detaliu componentele din fumul de țigară nocive pentru sănătate. Cercetările recente care au folosit tocmai tehnici de vârf au reușit să documenteze modificările moleculare produse de acești agenți nocivi, după 30 de ani de la primul raport al Serviciilor de Sănătate Publică americane referitor la afectarea sănătății prin fumat.⁷

Sunt numeroase exemplele în care datele epidemiologice privind riscul, completate cu metode statistice de documentare a incidenței și prevalenței unor boli, cu date de patologie, cu studii morfologice și de practică clinică permit o mai bună înțelegere a relației temporale expunere-boală. Edificatoare în acest sens sunt studiile complexe privind cancerul de colon.⁸

Dacă relația de cauzalitate este dovedită epidemiologic, modificarea expunerii va contribui esențial la prevenție.

Revenind la exemplul amintit, înțelegerea biologiei cancerului de colon permite plasarea acțiunii agentului specific în relația temporală expunere-boală, perioadă care poate dura ani de zile. În consecință, cunoscându-se istoria naturală a bolii este posibilă aprecierea momentului optim de aplicare a strategiilor prevenționale care să aducă cele mai mari beneficii.

Înțelegerea relației temporale în explicarea cauzalității ar putea avea în opinia epidemiologilor un impact mai mare asupra sănătății populaționale decât încorporarea unor tehnologii de tipul tehnicilor de biologie moleculară în investigațiile epidemiologice.⁹

În cancerul pulmonar reducerea fumatului la fumătorii zilnici va avea pe termen scurt un impact mare asupra sănătății publice, în timp ce întârzierea momentului de debut al obiceiului de a fuma la adolescenți va avea efect pe termen lung, fiind una din componentele esențiale ale programului de prevenție.^{9,10,11}

Aplicarea principiilor și metodelor epidemiologice la practica medicinei clinice a conturat o nouă ramură a epidemiologiei - epidemiologia clinică, recunoscută astăzi ca o știință medicală fundamentală în plină ascensiune.

Prin metodele folosite, epidemiologia clinică efectuează evaluări diagnostice, prognostice, apreciază eficacitatea unui tratament, respectiv prevenția în practica clinică, rezultate de care depind deciziile necesare de luat în asistența medicală. Tot epidemiologiei clinice îi revine sarcina de a evalua veridicitatea acestor decizii.

Reculul înregistrat de bolile transmisibile, determinat atât de existența unei largi game de agenți terapeutici și profilactici, cât și de progresele socio-economice, a dus în multe țări la limitarea studiilor și a prestațiilor epidemiologice pentru această categorie de boli și la canalizarea lor spre bolile netransmisibile.

Conduita aceasta s-a dovedit a fi greșită, deoarece asistăm astăzi la apariția de noi virusuri și microbi. Plasticitatea genetică mare a virusurilor, precum și capacitatea lor de a

dezvolta variate strategii de supraviețuire în urma conflictului cu sistemul imun al gazdei conduc spre apariția de mutații, de noi patogeni. La apariția lor contribuie de asemenea o serie de factori ai mediului ambiental, factori socio-economici sau comportamentali.

Acești agenți patogeni noi au capacități de difuzibilitate diferite inducând manifestări endemice sau chiar pandemice.

Prin urmare, patologia infecțioasă, respectiv epidemiologia bolilor transmisibile își păstrează importanța vitală tocmai datorită apariției de noi patogeni care largesc spectrul bolilor infecțioase emergente, aducând în actualitate și o serie de boli reemergente.

Abordând distribuția stărilor de sănătate și boală, precum și determinanții sociali ai îmbolnăvirilor cronice, epidemiologia nu trebuie considerată o disciplină observațională, ci una participativă. În acest sens, trebuie să se extindă cercetările multidisciplinare de tipul trialurilor de control randomizat și în domeniul asistenței primare,¹² epidemiologilor revenindu-le responsabilitatea de a face cunoscute rezultatele cercetărilor nu numai comunităților științifice, ci și populației.¹³ Populația trebuie să fie direct implicată în asigurarea și menținerea sănătății sale. Pentru a putea atinge acest scop ea trebuie să dispună în primul rând de informații corecte.

Analiza unor date obținute prin studii retrospective în S.U.A. a demonstrat că populația are lipsuri în cunoașterea și înțelegerea riscurilor de boală. Astfel, s-a constatat că 35% din femeile între 25-35 de ani intervievate cunoșteau că riscul de apariție a cancerului mamar crește cu vârsta, în timp ce numai 16% din femeile de 75 de ani și peste această vârstă dețineau aceste informații.¹³

Cunoștințe lacunare și insuficiente referitoare la cancer și SIDA au fost remarcate și de Ciufecu,¹⁴ într-un sondaj efectuat pe adolescenți și adulți tineri (elevi și studenți).

Incluzând în studiu un lot suficient de reprezentativ, concluziile au putut fi extrapolate asupra colectivităților generale din care au fost extrase eșantioanele. Autorii concluzionează că este justificată necesitatea instituirii unor programe extensive de informare și educație menite să orienteze eforturile către o prevenție primară.

Analizându-se comparativ pe două eșantioane reprezentative pentru comunitatea studențească medicală din Târgu-Mureș (studenți din anii I și VI), cunoștințele privind relațiile de cauzalitate fumat-diverse afecțiuni, cu toate că s-au remarcat îmbunătățiri ale bagajului de cunoștințe pe parcursul studiilor

universitare, s-au remarcat totuși unele lacune la studenții anului terminal înaintea transmiterii mesajului educațional.¹⁵

Screeningul prin mamografie aplicat după o largă documentare epidemiologică s-a dovedit eficient în sensul reducerii mortalității prin cancer mamar la femei între 50-69 de ani.¹⁶

Recomandarea pentru aplicarea unor metode de control sau prevenție trebuie să țină cont însă de prevalența diferențiată a unor boli în funcție de teritoriu geografic, de impactul local pe care îl au diverse proceduri prevenționale, respectiv de sistemele de sănătate specifice fiecărei țări. Spre exemplu în țările riverane Mării Mediterane, mortalitatea prin cancer mamar este doar jumătate din cea înregistrată în Anglia, Danemarca sau Țările de Jos,¹⁷ ca urmare screeningul prin mamografie sau administrarea preventivă de acid folic diferă în aceste țări.

Cu toate că studiile epidemiologice bazate pe eșantioane și care testează o ipoteză cauzală au furnizat un bagaj enorm de date, totuși acest tip de studii ar putea conduce, în situația în care asocierea cauzală ar fi incorectă, la rezultate fals pozitive.

Din acest motiv, în locul acestor studii în secolul 21 se preconizează utilizarea unui sistem comprehensiv de supraveghere epidemiologică, de lungă durată a stării de sănătate a întregii populații. Se vor putea astfel identifica prioritățile și determina nevoile în îngrijiri de sănătate la nivelul fiecărei țări.

Acest sistem se preconizează a fi bazat pe trei elemente de evaluare a sănătății comunitare: calcularea unor indicatori care măsoară calitatea vieții și a sănătății, aprecierea prevalenței principalilor factori de risc pentru sănătate și stabilirea strategiilor de intervenție, iar după implementare stabilirea eficienței lor.¹⁸

Dacă strategiile sunt eficiente, ele ar trebui să reducă substanțial problemele de sănătate și prevalența factorilor de risc. Spre exemplu, un program de reducere a fumatului (intervenția) condus cu succes va fi acompaniat de reducerea prevalenței fumatului (riscul) și reducerea bolilor în conexiune cu fumatul (sănătatea).

Un sistem comprehensiv de supraveghere epidemiologică trebuie să fie: sistematic - să selecteze indicatorii cheie care să permită identificarea ariilor critice, continuu - datele să fie colectate permanent apelându-se chiar la supravegheri repetate și larg cuprinzător - să includă întreaga populație sau loturi foarte reprezentative pentru întreaga populație; în acest fel vor putea fi eliminate erorile de selectare și deci rezultatele fals pozitive.

Sistemul poate fi aplicat pornind de la baza de date existentă, completată de date noi care să acopere doar golurile existente. De asemenea, sistemul nu trebuie să colecteze foarte multe informații; dacă indicatorii cheie sunt bine fixați numărul informațiilor se poate restrânge.

Prototipul cadru, selectarea indicatorilor, metodele de elaborare și de analiză au fost schițate cu ocazia Conferinței Internaționale de Epidemiologie din 1997.¹⁸

Un proiect de ghid pentru monitorizarea stării de sănătate populațională a fost propus și pentru țara noastră.¹⁹

Este evident că în emiterea strategiilor de menținere a stării de sănătate populațională sunt absolut necesare cercetări epidemiologice, motiv pentru care în ultimii 50 de ani a crescut numărul medicilor epidemiologi, a departamentelor și instituțiilor care se ocupă cu pregătirea de cadre specializate.

Învățământul superior de medicină are rolul de a conștientiza studenții că este necesară o reorientare a medicinei spre prevențional, de a contribui la formarea competențelor necesare organizării unor programe de supraveghere a stării de sănătate la nivel populațional.²⁰

Pentru noua orientare în activitatea medicală este nevoie mai mult decât de un acord, este nevoie de dorința de a acționa, de o voință politică. Societatea trebuie să aibă dorința de a modifica programele de sănătate existente, de a dezvolta noi programe bine documentate epidemiologic, dar în același timp de a le și susține.

Trebuie reconsiderat rolul epidemiologiei în contextul medicinei preventive, prevenția trebuie să fie opera beneficiarilor, a comunităților umane, iar sistemul educațional trebuie să promoveze această idee fundamentală.

BIBLIOGRAFIE

- IVAN A - *Medicina omului sănătos*, Ed Medicală, București, 1993
- Health and development in the 2000s*, World Health Forum, Geneva, 1998, 11:355-357
- The need for a new paradigm for health*, Medical Education, 1998, 32:173-174
- COLDITZ GA - *Epidemiology-future directions*, Int J Epidemiol, 1997, 26:693-697
- SUSSER M - *Epidemiology today, A thought-tormented world*, Int J Epidemiol, 1989, 18:481-488
- HILL AB - *The environmental and disease: association or causation?* Proc R Soc Med, 1965, 58:295-300
- US Public Health Service *Smoking and Health*, Report of advisory committee to the Surgeon-General of Public Health Service, Washington DC, US Department of Health Education and Welfare, CDC, 1964
- BROWN MO, LANIER AP, BECKER TM - *Colorectal cancer incidence and survival among Alaska natives*, Int J Epidemiol, 1998, 27:388-396
- KESSLER D - *Nicotine addiction in young people*, N Engl J Med, 1995, 333:181-189
- PRESCOTT E, OSLER M, ANDERSEN PK ET AL - *Mortality in women and men in relation to smoking*, Int J Epidemiol, 1998, 27:27-32
- REIJNEVELD SD - *The impact of individual and area characteristics on urban socioeconomic differences in health and smoking*, Int J Epidemiol, 1998, 27:33-40
- FOY R, PARRY J, McAVOY B - *Clinical trials in primary care*, BMJ, 1998, 317:1168-1169
- WALL S - *Epidemiology for prevention*, Int J Epidemiol, 1995, 24:655-663
- CIUFECU C, VRINCEANU L, TRIPȘA M, ET AL - *Testarea cunoștințelor unor elevi și studenți pentru cancer/ SIDA, înainte și după transmiterea mesajului educațional*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1994, 39:125-140
- SABĂU M, GOLEA C, DĂNILA M ET AL - *Atitudinea și comportamentul studenților în medicină față de fumat*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1994, 39:63-69
- SNIDER J, BEAUVAIS J, LEVY I ET AL - *Trends in mammography and pap smear utilization in Canada*, Chronic Dis Canada, 1996, 17:108-116
- BORST-EILERS E - *Perspective on Epidemiology in Europe*, Int J Epidemiol, 1996, 25:469-473
- CHOI BC - *Perspective on Epidemiologic surveillance in the 21st century*, Chronic Dis Canada, 1998, 19:145-151
- Institutul de Sănătate Publică București - *Ghid pentru monitorizarea stării de sănătate (proiect)*, București, 1998
- JANNETT PA, EDWORTHY SM, ROSENAL TW ET AL - *Preparing doctors for tomorrow: information, management as a theme in undergraduate medical education*, Medical Education, 1991, 25:135-139

Sinteză privind sindroamele paraneoplazice cutanate

Iunius P. Simu¹, Lia Maria Simu², Silviu Morariu²,

Eda Gliga-Baubec³, Ovidiu Buțiu²

Studiul fenomenelor paraneoplazice poate favoriza, în multe cazuri, o intervenție precoce a tratamentului în cancer, mărindu-i eficiența. Grupul paraneoplaziilor cutanate este cu atât mai important de cunoscut de către orice medic, indiferent de specialitate, cu cât aceste manifestări sunt expuse inspecției permițând în anumite cazuri intuirea din timp a dezvoltării unei neoplazii. În acest articol noi am încercat să facem o scurtă trecere în revistă a unor aspecte mai vechi sau mai noi referitoare la această problemă. Urmărind datele din literatură se poate constata că a crescut interesul diferitelor grupuri de specialiști, nu numai dermatologi sau oncologi, care își expun observațiile și concluziile lor ce caută să explice patogenia acestor manifestări.

Cuvinte cheie: sindrom paraneoplazic, dermatoză

The study of paraneoplastic syndromes may give us, in some cases, the possibility of a faster therapeutically approach in malignancies, making the treatment more effective. The group of skin paraneoplastic syndromes, because of their visibility, is very important to be known by any physician who can preview the occurrence of a neoplasia. This is a brief review article regarding older or newer aspects of this matter. In the last years the scientists became more interested in this matter, many researches containing their observations regarding mostly the pathogenesis of the paraneoplastic syndromes.

Key words: paraneoplastic syndrome, dermatoses

Majoritatea afecțiunilor din patologia internă au o reflectare cutanată, fapt subliniat de foarte mult timp în cadrul inspecției semiologice. Ca și clinicieni, ne-au frapat la început unele manifestări ale feței legate de patomecanismul endogen ca de exemplu: acneea rozacee, tuberculidele feței, sclerodermia, lupusul eritematos, atopia obrajilor legată de astm și în cele din urmă leziunile de tip zona zoster apărute în regiunea maxilarului sau a orbitei condiționate fiind de cancere viscerale. În special această ultimă observație ne-a făcut ca pe baza experienței clinice și a datelor bibliografice să urmărim marele grup al paraneoplaziilor cutanate. Acest grup de afecțiuni dermatologice se manifestă paralel cu evoluția unei neoplazii interne, uneori putând-o preceda, caz în care recunoașterea sindromului paraneoplazic influențează abordarea terapeutică.^{1,2} De-a lungul timpului

s-au emis mai multe teorii în ce privește patogenia diverselor sindroame paraneoplazice, parte dintre ele având actualmente doar valoare istorică. Astfel, prima teorie emisă a fost cea toxică care implica rolul substanțelor toxice resorbite din celula canceroasă ca și compusii rezultați din necroza tumorală și peritumorală. Această teorie este susținută în cazul amiloidozei și sarcoidelor cutanate. *Teoria alergică* se referă la rezultarea unor antigene fie din catabolismul, fie prin distrugerea celulei tumorale care va declanșa producerea anumitor leziuni cutanate. În cazul dermatozelor paraneoplazice de tipul colagenozelor (dermatomiozită, sclerodermie, lupus eritematos) fenomenele cutanate sunt explicate pe baza *teoriei imunologice* prin producerea de autoanticorpi. În cazul sindroamelor cu caracter familial în care modificările cutanate se asociază cu multiple forme de tumori viscerale (sindroamele Peutz-Jeghers, Gardner, Bloom, Werner, Cowden etc.), mecanismul patogenic este explicat prin *teoria genetică*. De asemenea, apariția porfiriei cutanate tardive înaintea evoluției unui cancer hepatic sau esofagian are tot un caracter familial. *Teoria anoxică* încearcă să explice manifestările osoase falangiene din osteopatia toxică pneumatică apărută frecvent în cursul evoluției

¹ Disciplina de Radiologie și Imagistică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

² Disciplina de Dermato-Venerologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³ Disciplina de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Iunius P. Simu, Disciplina de Radiologie și Imagistică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38, Târgu-Mureș

cancerului bronhopulmonar dar s-a observat că intensitatea manifestărilor osoase nu este proporțională cu gradul saturației în oxigen al sângelui. *Teoria endocrină* explică producerea sindroamelor cutanate din tumorile secretante de substanțe hormon-like (ACTH, STH, TSH, MSH, ADH, renina, serotonina, glucagon etc.).^{3,4}

Datele istorice ne arată că în 1893 Darier a asociat acanthozisul nigricans cu cancerul gastric, apoi în 1916 Storz a considerat că paraneoplazie dermatomiozita în cancerul ovarian. În 1922 Gougerot a făcut conexiunea între carcinomul lingual și hiperkeratoza palmo-plantară. Manta a asociat unele stări ihtioziforme cu boala Hodgkin în 1925, Gammel a legat erythema gyratum repens de cancerul mamar în 1952, iar 7 ani mai târziu Graham a descris ca paraneoplazii boala Bowen și paniculita febrilă Weber-Christian, aceasta din urmă asociată cancerului pancreatic. La noi în țară, un rol primordial în studiul acestor fenomene le revine acad. St. Nicolau și lui A. Conu. S-au făcut diverse clasificări ale paraneoplaziilor cutanate.^{1,4} Astfel, Nicolau și Badanoiu stabilesc o clasificare pe criteriul mecanismului patogenic: dermatoze paraneoplazice datorate *efectelor biochimice și biodinamice* - tromboflebitele recidivante și migratorii, paniculita acută febrilă Weber-Christian, stările ihtioziforme, zona zoster și unele sindroame pruriginoase, dermatoze paraneoplazice datorate *reacțiilor antigen-anticorp*-acanthozis nigricans, dermatomiozita, erythema gyratum repens, boala Dühring-Brocq, sclerodermia, amuloidoza sistematizată. Barriere și Bureau le-au clasificat în:

1) *dermatoze aproape obligatoriu paraneoplazice:*

- acanthozis nigricans,
- ihtioza dobândită,
- acrokeratoza Bazex,
- unele eriteme și sindroame pruriginoase;

2) *dermatoze asociate cu o frecvență anormală cu cancerul visceral:*

- boala Bowen,
- paniculita Weber-Christian și

3) *dermatoze asociate ocazional cu evoluția unor neoplazii.*

Vaccari le-a clasificat în funcție de *leziunile elementare dermatologice* în:

- sindroame pruriginoase,
- modificări pigmentare,
- dermatoze hiperkeratozice,
- dermatoze cu alterări viscerale sau ale colagenului,
- dermatoze veziculo-buloase,
- dermatoze papuloase și
- diverse alte tipuri de paraneoplazii.^{1,2,5}

În 1891, Besnier și Dozon s-au ocupat de studiul *sindroamelor pruriginoase* apărute mai

ales la bătrâni fără antecedente dermatologice. Pruritul a fost descris ca fiind intens, difuz, rebel și este produs prin reacții alergenice la produșii metabolici ai celulelor canceroase. Astfel s-au descris *forme localizate de prurit: nazal* în tumori cerebrale, *anal* în cancer rectal, *vaginal* în neoplasmul uterin. *Forme generalizate de prurit* cu debut pretibial și toracic cu extensie progresivă pe flancurile laterale, posterior și membrele superioare s-au descris în limfosarcomul nazo-faringian, cancerul de prostată, cancerul gastric și adenocarcinomul mamar.¹ *Sindroamele eritematoase* considerate actualmente și ca manifestări paraneoplazice sunt: erythema gyratum repens, erythema annulare centrifugum, eritemul nodos, eritemul polimorf și eritemul necrotic migrator. *Erythema gyratum repens* care se manifestă prin apariția unor benzi eritematoase ondulate, neinfiltate cu descumare marginală și mobilitate de la o zi la alta în sens cranio-caudal a fost descris de Gammel în 1952 și a fost asociat neoplasmului mamar cu metastaze ganglionare apărut peste vârsta de 60 de ani. Viteza de deplasare a leziunilor este de aproximativ de 1 cm/zi și pot fi pruriginoase. Această formă poate preceda apariția neoplasmului cu un interval cuprins între 15 zile și 9 luni. După Cornvia e o varietate a erythemata annulare centrifugum și mai poate fi asociat cancerelor lingual, faringian, bronhopulmonar, vezical, de col uterin sau de prostată, carcinomatoza abdominală difuză, mielosarcom. White și Perry au grupat această dermatoză împreună cu eritemul cronic migrator Lipschütz și erythema annulare centrifugum sub denumirea de *erythema perstans*.^{1,5,6} *Erythema annulare centrifugum* poate preceda forma descrisă anterior și constă din apariția de leziuni policiclice cu contur reliefat edematos seropapulos și apare paralel cu evoluția cancerului bronșic sau pancreatic. Patogenic se incriminează carcinotoxine ce se depun sub forma complexelor imune în piele.^{1,2} *Eritemul necrotic migrator* a fost descris de Becker în 1942 și asociat cu carcinomul de pancreas găsit la autopsia unui diabetic. Alți autori l-au legat de glucagonom fiind considerat un marker cutanat pentru tumorile celulelor ce secretă glucagon. Eruptia interesează în special fesele, perineul, regiunea inghinală, ulterior putându-se extinde și la extremități sau față. Se constată papule, leziuni eritemato-scuamoase pe care se pot suprapune vezicule sau bule ce se erodează lăsând în locul lor cruste iar atingerea mucoaselor este constantă (glosite, cheilite, vaginite etc.). Histologic, se constată modificări de tipul unei

necrolize superficiale limitate la epiderm și un infiltrat limfo-histiocitar dermo-epidermic.^{5,6,7} *Pigmentațiile paraneoplazice* au fost descrise de diferiți autori. Andrew și Petkov au descris apariția de pigmentări faciale în unele tumori cerebrale; Thivolet, în 1967, descrie *melanodermia feței și gâtului* în seminom.^{1,2} Hangen și Loken asociază tumorilor de hipofiză *hiperpigmentații faciale și generalizate*. Tot aici trebuie amintite și *pigmentațiile periorificale și mucoase* din polipoza intestinală Peutz-Jeghers. *Acanthozisul nigricans*, descris de Pollitzer și Janovski în 1890, a fost asociat cu cancerul gastric în 1893 de către Darier. Același autor o asociază în 86-88% cu cancere abdominale (61% gastric, 7% hepatic, 8-9% esofagian) iar în 2-3% din cazuri poate fi vorba și de neoplazii non-epiteliale. De asemenea, s-a mai asociat cu cancerul bronhopulmonar și mamar. La copii se asociază cu sarcomul osteogenic și nefroblastomul (tumora Wilms). Leznzer sugerează existența unei peptide tumorale încă neelucidată. Afectează ambele sexe, este bilaterală și simetrică. Localizările în ordinea frecvenței sunt: axilele, ceafa, gâtul, regiunea ano-genitală, fața internă a coapselor, dosul mâinilor și picioarelor, areola mamară. În afară de pigmentație care poate varia de la galben-murdar la brun-închis, zonele interesate prezintă un aspect rugos datorită unor formațiuni verucoase, vegetante. Apariția acestei dermatoze paralel cu neoplasmul semnifică o evoluție pe totul nefavorabilă, supraviețuirea nedepășind un an. Curth distinge 4 forme: *pseudoacanthosis nigricans*, la adulți obezi, rar copii datorat foarte probabil macerării de la nivelul marilor pliuri; *acanthosis nigricans benigna* apărută în copilărie, mai ales la fete și frecvent cu dispariție la pubertate respectă mucoasele; *acanthosis nigricans* care însoțește alte sindroame (Bloom, Crouzon, Seip, Rud, diabet insulino-resistent sau degenerări ale cailor piramidale); *acanthosis nigricans* asociat cu cancerul visceral.^{1,2,3,6,8} Grupul *dermatozelor hiperkeratozice* este reprezentat de thilozisul palmo-plantar, keratoza palmară punctiformă, ihtioza dobândită, acrokeratoza Bazex. *Thilozisul palmo-plantar* constă dintr-o hiperkeratoza marginită de un lizereu eritematos și se asociază cancerului bronșic sau esofagian. Studiile lui Mullans și Cohen de la Departamentul de Dermatologie a Universității din Houston ne arată că peste 90% dintre bolnavii cu hiperkeratoza palmară au o neoplazie pulmonară sau gastrică.¹ *Ihtioza dobândită* a fost asociată de Ito și Tanaka cancerului gastric și hepatic, de asemenea stările ihtioziforme au fost asociate în 1925 de Manta bolii Hodgkin.

Alte asocieri sunt cu mycosis fungoides, alte tipuri de limfoame, sarcom Kaposi dar și cancer de col uterin sau mamar. Atât clinic cât și histologic aspectul este similar cu cel al formei clasice. De obicei apare simultan și evoluează paralel cu tumora dar rareori o poate preceda.^{1,5,9} *Acrodermatoza paraneoplazică* căreia în 1965 Bazex îi dă denumirea de dermatoza psoriaziformă acromelică apare mai ales la bărbații trecuți de 60 de ani cu neoplasme de căi respiratorii superioare (amigdale, sinus, limba, val palatin). Clinic apar zone eritemato-scuemoase localizate la extremități (nas, urechi, pomeți) precum și sub formă de keratodermii tenare și hipotenare cu dosul degetelor de culoare roșie-violacee. Erupția este asimptomatică fiind la început limitată la extremități (nas, degete, pavilioane) moment în care un diagnostic corect poate asigura succesul tratamentului tumorii coexistente. Apoi, leziunile se extind pe dosul mâinilor și picioarelor cu apariția unei hiperkeratoze palmo-plantare și a distrofiilor unghiale pentru ca în final leziunile să afecteze scalpul, trunchiul și organele genitale. Asocierea cea mai frecventă este cu neoplazii de căi respiratorii și digestive superioare (faringe, sinus piriform, esofag, mucoasa bucală, etc.) dar și cancer pulmonar iar Nazarro o asociază cu reticulosarcomul. Histologic, se observă modificări de tipul unei capilarite alergice cu evidențierea de celule atipice în straturile profunde ale epidermului.^{1,2,5,10} Herzberg a descris *hipertricoza lanuginoasă dobândită* sub forma unor zone hipertricozice localizate la nas, urechi, pomeți, partea superioară a spatelui și asociată cancerului bronșic, de colon, vezică urinară, sân (Farina M.C. descrie cazul unei femei de 66 de ani cu carcinom ductal infiltrativ), uter sau limfomului.¹¹ Se poate asocia cu glosite dureroase dar trebuie diferențiată de alte cauze ce o pot provoca: afecțiuni endocrine, porfirie sau anumite medicamente ce induc hipertricoza (steroidi, fenitoina, streptomycină etc.).^{1,2,5,6} *Boala Bowen*, recunoscută ca precanceroză cutanată este citată și ca sindrom paraneoplazic în cancerul respirator, gastro-intestinal, genito-urinar și de sistem reticulo-endotelial. Din grupul *bolilor de collagen*, ca afecțiuni paraneoplazice au fost citate dermatomiozita, sclerodermia, lupusul eritematos, iar în ce privește periarterita nodoasă asocierea ei cu neoplazii interne se pare că este pur întâmplătoare. *Dermatomiozita* a fost asociată cu cancerul mamar, ovarian, de col uterin dar și cu cel bronhopulmonar sau de tract gastro-intestinal.¹² De asemenea, s-a mai asociat cu cancerul timic, renal, prostatic, cu

osteosarcomul, mielomul, leucemia, limfosarcomul și boala Hodgkin iar autorii chinezi au semnalat asocierea cu tumorile nazofaringiene. Au fost semnalate cazuri în care dermatomiozita a precedat tumora cu 2 până la 3 ani. Studii pe loturi mari de pacienți cu dermatomiozită au arătat asocierea cu cancerul în 8,5-37% din cazuri observându-se că riscul este mult mai mare la vârstnici. Ca markeri ai formei tumorale sunt considerate necroza cutanată și V.S.H.-ul crescut.^{5,6,9} *Sclerodermia* este asociată cu tumorile uterine, mamare, ovariene și pulmonare (Tomkin a semnalat 17 cazuri de asociere între cancerul pulmonar și sclerodermie).^{1,2,5} *Lupusul eritematos* a fost asociat cu cancerul pulmonar și cu neoplazii limfo-reticulare (timom, limfom).^{1,2,12} *Paniculita nodulară acută febrila Weber-Christian* a fost asociată cancerului gastric și pancreatic și constă în apariția de noduli subcutanați care se vindecă lăsând depresiuni cutanate. De Graciansky semnalează 37 de cazuri de *paniculita nodulară lichefiantă* dintre care 24 aveau pancreatită cronică iar 13 adenocarcinom pancreatic cu secreție crescută de lipază. Din punct de vedere clinic se constată noduli roșii dure și care se ramesc punând probleme dificile de diagnostic diferențial cu paniculita Weber-Christian atât clinic cât și histologic.^{1,2,13} *Tromboflebita migratorie* a fost citată ca paraneoplazie în cancerul gastric (Trousseau) și în cel pancreatic. Leziunile durează circa 2-3 săptămâni necesitând la tratamentul anticoagulant. Alte asocieri sunt cu cancerul laringian, tiroidian, mamar, hepatic, colic, renal, cu limfosarcom, mielom sau boala Hodgkin.^{1,2,14} *Reticulohistiocitoza multicentrică* se caracterizează prin semne cutanate și articulare fiind asociată cu tumori gastrice, mamare, uterine, pulmonare sau de colon. Clinic se constată noduli rozați sau brun-roșietici de câțiva milimetri cu localizare pe trunchi, brațe, dosul mâinilor, față și pielea păroasă a capului, rar pe fața internă a mucoasei labiale. De asemenea, se localizează în mușchi, sinoviale, oase, ganglioni limfatici. Histologic se constată granuloame cu celule gigante interesând dermul în care se observă numeroase celule asemănătoare histiocitelor. Simptomatologia articulară este asemănătoare cu cea din poliartrita reumatoidă (distrucții articulare și ale osului periarticular).⁵ *Pachidermoperiostoza* se caracterizează prin îngroșarea pielii cu formare de noi pliuri la frunte și pielea păroasă a capului, urechi, buze, limbă, coate și genunchi. Frecvent această manifestare poate preceda cu câțiva ani apariția cancerului.⁵ *Dermatozele veziculo-buloase* reprezintă un grup important de

paraneoplazii cutanate. *Zona zoster* cu localizare facială (oftalmică sau maxilară) a fost citată în limfoame, leucemii limfocitare, cancer pulmonar, mamar, uterin și renal. Se remarcă o diferență semnificativă a zonei zoster asociate cu tumori (35%) față de zonazoster prezentă la populația generală (între 2-5%).² *Dermatita herpetiformă Dühring-Brocq* a fost asociată cu unele cancere viscerale (limfom intestinal). *Pemfigoidul Lever* se manifestă prin erupții buloase mari și a fost asociat la vârstnici cu tumori pulmonare, mamare, uterine, melanom sau limfom limfoblastic. *Epidermoliza buloasă dobândită* a fost citată ca dermatoză paraneoplazică în cancerul ovarian, mamar, gastric și esofagian, bineînțeles factorul traumatic având rol important. S-au mai descris *erupții eritemato-buloase migratorii* în glucagonom.^{1,5,6} *Pemfigusul paraneoplazic*, datorită probelor imunoclinice (imunobloting, imunoprecipitare), a devenit o entitate imunoclinică. Autoanticorpii au ca țintă desmoplakina I și II, antigenul major al pemfigoidului bulos, un antigen neidentificat cu greutate moleculară de 190 kDa, envoplakina și mai nou periplakina. O nouă metodă terapeutică pentru ameliorarea și chiar dispariția leziunilor cutanate după tratamentul chirurgical al tumorii este imunoafereza (îndepărtarea din sânge a autoanticorpilor). A fost asociat cu boala Hodgkin, timom, sarcom Kaposi. Pemfigusul foliaceu a fost legat de carcinomul hepatocelular iar cel eritematos cu cancerul bronșic.^{2,3,15,16,17} *Porfiria cutanată tardivă* poate însoți cancerul hepatic.^{1,18} Dermatozele de tip *papulos* sunt reprezentate în principal de *lichenul plan paraneoplazic* și *amiloidoza cutanată*. *Lichenul plan paraneoplazic* a fost citat în legătură cu limfoblastomul și suprarenalomul însoțindu-se și de leziuni ale mucoasei bucale de tip eroziv-bulos. *Amiloidoza sistematizată* a fost citată foarte frecvent ca manifestare paraneoplazică în mielomul multiplu, histopatologic evidențiindu-se depozite de amiloid în vecinătatea tumorilor precum și în citoplasma celulelor mielomatoase, mai rar a fost asociată cu boala Hodgkin și cu hipernefromul.^{1,4,19} *Sindromul Leser-Trelat* caracterizat printr-o explozie de veruci seboreice pe torace și abdomen a fost citat mai ales în legătură cu tumori digestive, vârsta medie de apariție fiind de 60 de ani. Alte asocieri raportate au fost cu melanomul malign, cancerul de prostată sau cu limfoamele. În patogenia acestei manifestări, care deseori se asociază cu hiperkeratoza palmo-plantară și acanthozis nigricans, se incriminează secreția unor factori de creștere epidermică produși de

tumoră.^{1,5,20} *Pyoderma gangrenosum* se caracterizează prin apariția de ulceratii extinse, profunde cu contur circular sau serpiginos asociate cu pustule sau abcese și a fost asociat leucemiei limfoblastice acute și mielomului multiplu.¹ *Afecțiunile vasculare de natură paraneoplazică* sunt reprezentate de: *flush-ul dobândit*, ce caracterizează sindromul carcinoid din tumorile cu sediu gastro-intestinal sau pulmonar se caracterizează prin accese eritematoase faciale însoțite de crampe intestinale și diaree, astm, edeme datorită efectelor produse de serotonina evidentabilă prin dozarea în urina a acidului 5-hidroxiindolacetic; *teleangiectaziile* localizate pe sân pot fi un marker al unui cancer mamar; *purpura*, în special cea trombocitopenică, se asociază frecvent cu limfoamele; *eritemul palmar* este asociat insuficienței hepatice avansate din metastazele sau tumorile hepatice.^{1,2,5} Un grup aparte îl reprezintă *genodermatozele*. *Sindromul Louis-Bar (ataxie-teleangiectazie)* se traduce prin dezvoltarea de teleangiectazii conjunctivale și cutanate însoțite de ataxie cerebeloasă cu apariție în copilărie, boala transmițându-se autosomal recesiv. În aceste cazuri s-a observat o incidență crescută a leucemiilor și limfoamelor.^{2,5} *Sindromul Muir-Torre* asociază carcinoame viscerale cu neoplasme sebacee multiple.^{2,21} *Sindromul Wiskott-Aldrich* caracterizat prin imunodeficiență, trombocitopenie și eczemă apare la băieții ce vor dezvolta ulterior în procent de 5-12% o neoplazie (limfom Hodgkin sau leucemie acută).^{2,5} *Sindromul Howell-Evans* este o formă rară de keratoză palmo-plantară. Mai mult de o treime din acești bolnavi dezvoltă un cancer esofagian.² *Sindromul Peutz-Jeghers*, este o polipoză intestinală asociată cu hiperpigmentații periorificiale transmisă autozomal dominant. Frecvent se pot asocia tumori mamare sau pulmonare iar în 2-12% din cazuri polipii intestinali degenerază malign.^{2,22} *Neurofibromatoza* poate fi considerată o paraneoplazie, frecvent dezvoltându-se tumori de tipul schwanomului malign, astrocitoamelor, neurofibrosarcomului sau feocromocitomului.² *Sindromul Sweet* sau dermatoza acută febrilă neutrofilică, se caracterizează prin placcarde eritematoase cu localizare facială, cervicală și pe extremități fiind asociată cu leucemia. Bourke și colab. prezintă 87 de cazuri de sindrom Sweet dintre care 14 au dezvoltat neoplazii predominant hematologice apărute după cel mult un an de la diagnosticul sindromului.^{2,23} *Sindromul Bloom* caracterizat prin teleangiectazii, fotosensibilitate la pitici.

Eritemul se prezintă ca cel din lupusul eritematos, leziunile fiind intensificate de expunerea solară formând bule urmate de cicatrici. Se constată o frecvență crescută de asociere cu leucemia. *Sindromul Bourneville-Pringle* (scleroza tuberoasă) se asociază cu tumorile renale. *Sindromul Cowden* constă din erupții de tip lichenoid și papilomatos a feței și urechilor, leziuni acrokeratozice ale mâinilor, keratoze punctate palmo-plantare și leziuni papilomatoase ale gurii și se asociază cancerului tiroidian, mamar sau genital.^{1,2,5}

Studiul acestor fenomene complexe care determină apariția dermatozelor paraneoplazice e foarte important mai ales în situațiile în care sindromul cutanat precede simptomatologia legată de neoplazie creând posibilitatea unei abordări terapeutice cât mai precoce a procesului malign.

BIBLIOGRAFIE

1. AL COLTOIU - *Dermato-venerologie*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1992:635-659
2. N MAIER - *Patologie cutanată*, vol III, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 1999:99-105
3. D FORSEA, R POPESCU, C POPESCU - *Compendiu de Dermatologie și Venerologie*, Editura Tehnică, București, 1996:172-207
4. G GHERMAN - *Paraneoplaziile*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1986
5. J DE BERSAQUES, P DOCKX - *Tumeurs malignes et symptômes cutanés*, Arch Belg Dermatol, 1974, 30:113-117
6. N LANGRANGE - *Dermatoze paraneoplazice*, Vademecum Medicinam, 1990, 1:13-15
7. MULLANS EA, COHEN PR - *Iatrogenic necrolytic migratory erythema: a case report and review of non-glucagonoma associated necrolytic migratory erythema*, J Am Acad Dermatol, 1998, 38:866-873
8. LEZNER U, RAMSAUER J, PETZOLDT W ET AL - *Acanthosis nigricans maligna. Case report and review of the literature*, Hautarzt 1998, 49:41-47
9. ROSELINO AM, SOUSA CS, ANDRADE JM ET AL - *Dermatomyositis and acquired ichthyosis as paraneoplastic manifestation of ovarian tumor*, Int J Dermatol, 1997, 36:611-614
10. SARKAR B, KUECHT R, SARKAR C ET AL - *Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica)*, Eur Arch Otorhinolaringol 1998, 255:205-210
11. FARINA M C, TARIN G, GRILLI R et al - *Acquired hypertrichosis lanugosa: case report and review of the literature*, J Surg Oncol 1998, 68:3: 199-203
12. BLANCHE P, BENZEBAC P, VINCENS AL ET AL - *Systemic lupus erythematosus paraneoplastic syndrome*, Clin Exp Rheumatol, 1997, 15:581-582
13. HUILGOL SC, FENTON D, PAMBAKIAN H ET AL - *Fatal cytotoxic panniculitis and haemophagocytic syndrome*, Clin Exp Dermatol, 1998, 23:51-55

14. HERNANDEZ JR, RIANCHO JA, GONZALES MACIAS J - *Cholangiocarcinoma presenting as Trousseau's syndrome*, Am J Gastroenterol, 1998, 93:847-848
15. SCHOEN H, FOEDINGER G, DERFLER K ET AL - *Immunoapheresis in paraneoplastic pemphigus*, Arch Dermatol, 1998, 134:706-710
16. SCHLESINGER T, MCCARRON K, CAMISA C ET AL - *Paraneoplastic pemphigus occurring in a patient with B-cell non-Hodgkin's lymphoma*, Cutis, 1998, 61:94-96
17. MAHONEY MG, AHO S, VITTO J ET AL - *Autoantibodies from a patient with paraneoplastic pemphigus and periplakin a novel member of the plakins family*, J Invest, Dermatol 1998, 111:338-340
18. MCKENNA DB, BROWNE M, O'DONELL R ET AL - *Porphiria cutanea tarda and haematologic malignancy- report of 4 cases*, Photodermatol Photoimmunol Photomed 1997, 13:143-146
19. ITAMI A, ANDO J, KUKITA A ET AL - *Pelagra associated with amyloidosis secondary to multiple myeloma*, Br J Dermatol, 1997, 137:829-830
20. LEE CH, CLARK AR - *Bile duct adenocarcinoma with Leser-Trelat sign and pure red blood aplasia*, Cancer, 1980, 46:1657-1660
21. FAHNY M - *Muir-Torre syndrome*, Cancer, 1982, 49:1898-1903
22. HIZAWA K, IIDA M - *Cancer in Peutz-Jeghers syndrome*, Cancer, 1993, 72:2777-2781
23. BOURKE JF, KEOHANE S, LONG CC ET AL - *Sweet's syndrome and malignancies in U.K.*, Br J Dermatol, 1997, 137:609-613



Citomegalovirus și imunodepresia

Anca Sin¹, Adriana Habor², Liliana Fediuc³,

Adina Șandru⁴

Citomegalovirus (CMV) are o patogenitate limitată la subiecții imunocompetenți. Infecția primară rămâne frecvent asimptomatică manifestându-se printr-o reacție febrilă, realizând în formele tipice un sindrom mononucleozic. Complicațiile sunt excepționale. În urma infecției primare, virusul rămâne în organism sub formă latentă. Chiar și în forma latentă, pot apare reactivări asimptomatice responsabile de o excreție virală ce poate reprezenta o sursă potențială de transmitere a infecției la un alt individ. CMV poate deveni agent patogen în următoarele situații: a) la femeia însărcinată, unde infecția primară cu CMV poate avea consecințe de gravitate majoră, în cazul transmiterii infecției la făt. b) la subiecții care prezintă un deficit marcat al imunității cu mediere celulară, unde infecția cu CMV poate fi un factor important de morbiditate și mortalitate. Această infecție este observată mai ales la pacienții supuși unui tratament imunosupresor după un transplant de organe, sau la bolnavii de SIDA.

Cuvinte cheie: citomegalovirus, imunodepresie.

Cytomegalovirus infection are frequently encountered in patients with impairment of cellular-mediated immunity such as transplant recipients and patients with AIDS. These infection are associated with significant morbidity and mortality. Clinical manifestation of CMV-induced disease include febrile illness, pneumonitis, gastrointestinal ulcerations, chorioretinitis, hepatitis, encephalitis and disseminated forms. CMV also could play a role in the development of graft rejection. New diagnostic tools such as monoclonal antibodies, nucleic acid hybridization and polymerase chain reaction have been developed, allowing an early and rapid diagnosis of CMV infections. Aciclovir and CMV hyperimmune globulin may be used for the prevention of CMV disease in transplant recipients at risk of severe infection. Ganciclovir and foscarnet are effective anti-CMV antiviral drugs currently available for the treatment of CMV infection.

Key words: cytomegalovirus, immune depression.

CMV ȘI SISTEMUL IMUNITAR

Răspunsul imunologic la infecție.

Răspuns de tip celular.

Răspunsul celular joacă un rol major în imunitatea anti-CMV. Acest răspuns stimulează intervenția celulelor citotoxice care vor distruge celulele infectate. Antigenele virale sunt parțial degradate de către celulele prezentatoare de antigeni (CPA); produșii de degradare, constituiți din câțiva aminoacizi se asociază antigenelor HLA-clsi iar complexul astfel format este exprimat la suprafața celulei. Acest complex va putea fi recunoscut de către receptorul pentru antigen prezent la suprafața limfocitelor T CD4+. De fapt, limfocitele T4 recunosc epitopii glicoproteinelor de înveliș,

fosfoproteina matriceală pp65 și proteina IE1 de 72kDa. Această recunoaștere are drept consecință activarea limfocitară, care necesită prezența de IL1 produsă de CPA, traducându-se de fapt printr-o proliferare clonală și o producere de citokine. Limfocitele T4 activate transmit informația și permit activarea specifică a limfocitelor B, ducând la producerea de anticorpi, și a limfocitelor T8. Limfocitele T8 activate recunosc celulele țintă autologe care au pe membrana lor epitopi ai CMV asociați antigenelor HLA - clsi; acest complex se formează în reticulul endoplasmic, favorizând sinteza endogenă de proteine virale. Celulele ce exprimă proteina IE1 de 72 kDa par să reprezinte o țintă privilegiată a răspunsului citotoxic al limfocitelor T8. Acest răspuns contra celulelor infectate exprimând antigenele precoce ale CMV reprezintă probabil principalul mecanism ce se opune reactivării virale. Expresia antigenelor HLA clsi la suprafața celulei infectate este o condiție indispensabilă a acțiunii citotoxice specifice a T8. Genomul CMV codifică o proteină omoloagă a lanțului greu al antigenelor HLA

¹Disciplina Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Disciplina de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

³Spitalul Clinic Județean, Târgu-Mureș

⁴Diracția de Sănătate Publică Mureș

Adresă pentru corespondență: Anca Sin, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, Nr 38, 4300, Târgu-Mureș

clsI. Această proteină se poate lega de $\beta 2$ -microglobulina în citoplasmă ducând la sechestrarea acesteia din urmă, ceea ce duce la blocarea maturării antigenelor de clsI la suprafața celulei. Această strategie permite în mod cert virusului limitarea acțiunii răspunsului citotoxic al T8.

Celulele K (killer) sunt limfocite citotoxice care nu prezintă compatibilitate cu antigenele de clsI ale celulei țintă. Ele sunt responsabile de citotoxicitatea dependentă de anticorpi (ADCC). Prin intermediul anticorpilor anti-CMV, ele pot distruge celulele infectate. Celulele NK (natural killer), care sunt responsabile de eliminarea celulelor tumorale, pot să aibă de asemenea o acțiune citotoxică contra celulelor infectate de virus fără a necesita compatibilitate HLA între celulele efectoare și celula țintă.

1. Răspuns de tip umoral.

Anticorpii produși în cursul infecției cu CMV sunt dirijați contra numeroaselor antigene virale: antigene precoce imediate (IEA), precoce (EA), tardive (LA). Anticorpii dirijați contra glicoproteinelor de înveliș neutralizează infecțiozitatea virusului in vitro. Prezența anticorpilor anti-CMV nu împiedică infecția. Astfel, administrarea în scop profilactic de imunoglobuline anti-CMV nu duce la evitarea apariției primo-infecției la cei cu transplant; de altfel, titruri crescute de anticorpi nu pot împiedica nici reinfecția la imunodeprimați, nici transmiterea materno-fetală la femeia însărcinată. Această absență a protecției se datorează faptului că anticorpii nu pot acționa decât pe virusul extracelular; astfel, ei nu pot împiedica propagarea infecției prin trecerea directă a CMV de la o celulă la alta. Se știe că în organism, $\beta 2$ -microglobulina se fixează la suprafața virionilor excretați în lichidele biologice; virusul extracelular reacoperit de $\beta 2$ -microglobulină pare să fie protejat împotriva acțiunii anticorpilor neutralizanți.

2. Puterea imunosupresoare a CMV.

Infecția cu CMV deprimă imunitatea mediată celular, favorizând apariția de infecții bacteriene sau fungice. La subiectul care nu este imunodeprimat, această infecție este însoțită de o diminuare a răspunsului proliferativ la antigene virale sau bacteriene. Infecția cu CMV duce la o creștere a limfocitelor T8, responsabile de inversarea raportului T4/T8. Această creștere este însoțită de o reactivitate scăzută a T8 la răspunsul cu concanavalină A. Se observă de asemenea o scădere a numărului de T4 în sindroamele mononucleozice cu CMV. Virusul poate infecta limfocitele T și celulele NK având drept consecință o diminuare a răspunsului

proliferativ la antigene precum și o diminuare a activității NK. Infecția abortivă a monocitelor cu CMV duce de asemenea la suprimarea răspunsului proliferativ al limfocitelor T, precum și la diminuarea activității NK. În creșterea puterii imunosupresoare a CMV un rol esențial îl poate avea producerea unui inhibitor IL1 de către monocitele infectate.

INFECȚIA CU CMV LA IMUNODEPRIMAȚI

1. CMV și transplantul.

Persoanele care au suferit un transplant de organe urmează un tratament imunosupresor pentru a evita reacția de rejet. Protocolul terapeutic asociază în mod normal ciclosporina cu azatioprina și corticosteroizii. Pentru prevenirea rejetului acut, prin scăderea limfocitelor T, se utilizează seruri anti-limfocitare sau anticorpi monoclonali anti-limfocite OKT3. Acest tratament are un efect inhibitor al mecanismelor imunologice și permite controlul multiplicării virale. Vindecarea unei infecții cu CMV este legată de declanșarea răspunsului citotoxic T8, K și NK.

Epidemiologie.

Infecția cu CMV apare în mod normal la o lună sau la patru luni după transplant. De remarcat două tipuri de infecție care pot să apară: a. Infecția primară se observă la cei seronegativi pentru CMV, greșafi cu organ provenind de la un subiect seropozitiv. Riscul de infecție primară va fi de aproximativ 90%. Incidența infecției primare la beneficiarii seronegativi este deci dependentă de starea imunitară a donatorilor (privind CMV).

b. Infecția secundară se observă la subiecții care înaintea grefei au fost seropozitivi pentru CMV. Această infecție secundară poate să apară în urma reactivării unui virus latent, la primitor sau în urma unei reinfecții a tulpinii virale a donatorului. O infecție secundară apare la subiecții seropozitivi înaintea transplantului la aproximativ 70% din cazuri.

Manifestări clinice.

Infecția cu CMV la transplantați poate să rămână asimptomatică sau se manifestă sub diferite forme de boală cu grad de severitate variabil. Infecțiile primare sunt mai grave decât infecțiile secundare: se poate considera că 80% dintre infecțiile primare sunt simptomatice față de 30% dintre infecțiile secundare.

Pneumonia interstițială cu CMV reprezintă o complicație frecventă la cei cu transplant de măduvă sau pulmonar. În transplantul de măduvă pneumonia interstițială se observă la

aproximativ 15% dintre pacienți, iar mortalitatea este peste 80%. La transplantul cord-plămân se observă în 45% din cazuri o pneumonie cu CMV iar mortalitatea este 75%.

Tot în cursul infecției cu CMV se poate observa afectarea hepatică discretă, pusă în evidență prin creșterea moderată a transaminazelor. Hepatita cu CMV reprezintă o complicație majoră în transplantul hepatic observându-se în 10% din cazuri, iar gravitatea variază de la individ la individ. Mai puțin frecvent, la persoanele cu transplant se poate remarca afectarea tractului digestiv, a sistemului nervos central și a retinei.

CMV și respingerea grefei.

Tratamentul anti-rejet are o acțiune activatoare asupra CMV, în timp ce scăderea tratamentului imunosupresor în cursul infecției virale favorizează apariția rejetului. Pe de altă parte, reacția alogenică a rejetului poate avea un efect activator asupra virusului. Este posibil deci ca infecția cu CMV să fie un factor favorizant al rejetului: la beneficiarii cu o bună compatibilitate HLA cu donatorul, primo-infecția cu CMV este frecvent asociată cu un rejet, în timp ce transplantul sistematic al subiecților seronegativi cu rinichi de la donatori seronegativi reduce riscul de rejet.

A fost menționată disfuncția grefonului legată de o infecție CMV: este vorba de afectarea glomerulară la cei cu transplant renal, de sindromul de rarefacție a canalelor biliare la cei cu transplant hepatic, de ateroscleroză pe grefon la cei cu transplant cardiac și de bronșiolită obstructivă la cei cu transplant pulmonar. Aceste manifestări diferite ar putea reprezenta o formă de rejet cronic în producerea căruia un rol important îl poate avea CMV ca intermediar al mecanismelor imunopatologice.

2. CMV și SIDA.

Deficitul imunitar asociat infecției cu HIV favorizează reactivarea CMV, virus care reprezintă un frecvent agent oportunist al infecției din SIDA. Epidemiologia celor două virusuri fiind asemănătoare (cale sexuală, sanguină, transplacentară), majoritatea subiecților infectați cu HIV vor prezenta și infecție cu CMV.

Infecția cu CMV rămâne mult timp asimptomatică și se manifestă printr-o viremie cronică însoțită de excreție virală în salivă, urină și secreții genitale. Această infecție este un criteriu de definire al SIDA: ea evoluează frecvent cu afectare viscerală atunci când numărul limfocitelor T4 scade sub 50/mm³. Retinita este manifestarea cea mai frecventă a infecției, este urmată de afectarea tractului

digestiv (colită, gastrită, esofagită). CMV este găsit frecvent împreună cu HIV la nivelul sistemului nervos central, iar CMV este întâlnit tot atât de frecvent în lichidul de lavaj bronhoalveolar sau pe biopsiile pulmonare la pacienții cu SIDA. CMV se poate asocia frecvent cu *Pneumocystis carinii* producând pneumopatii la bolnavii infectați cu HIV. De remarcat faptul că CMV pare să reprezinte un co-factor ce intervine în evoluția bolii legate de HIV, iar imunosupresia indusă de CMV se poate adăuga celei induse de HIV. Cele două virusuri pot infecta aceleași celule (limfocite, monocite, macrofage) și în plus a demonstrat in vitro că genele precoce-imediate ale CMV activează transcripția HIV. CMV poate să accentueze permisivitatea anumitor celule pentru HIV. Aceste rezultate obținute in vitro, în condiții experimentale foarte dificile, nu pot în același timp să fie extrapolate direct pentru a explica interacțiunea dintre CMV și HIV în organism. Pe plan clinic, un singur studiu ce a comparat evoluția infecției HIV la hemofili seronegativi sau seropozitivi pentru CMV a putut demonstra că o evoluție foarte rapidă se asociază cu seropozitivitatea pentru CMV.

DIAGNOSTICUL INFECȚIEI CU CMV

1. Diagnosticul anatomopatologic.

Analiză citologică se realizează pe lavaj bronhoalveolar (LBA), iar analiza histologică pe biopsii din diferite organe cum ar fi tubul digestiv, ficat, plămâni, grefon, etc.

Tehnicile clasice de colorare permit observarea celulelor caracteristice infecției cu CMV: citomegalie, incluzii nucleare în "ochi de bufniță". Prezența acestor celule este un element important pentru a demonstra rolul patogen al virusului. În LBA sau pe biopsii, acest element constituie argumentul major pentru demonstrarea implicării virusului în pneumonia interstițială, în hepatită sau în afectarea gastro-intestinală. Imunohistochimia care face apel la anticorpii monoclonali și hibridizarea in situ care utilizează sonde nucleice sunt metode foarte sensibile și eficiente pentru detectarea CMV în celule și țesuturi.

2. Diagnostic virologic.

Virusul și constituenții săi pot fi puși în evidență din diferite tipuri de prelevări.

Prelevări.

Prelevările de elecție pentru diagnosticul unei infecții generale sau pentru o maladie cu CMV sunt reprezentate de sângele tratat cu heparină (viremie, antigenemie) și de biopsii.

Izolarea virusului din secvența leucocitară (viremie) demonstrează o infecție generală, în timp ce detectarea virusului pe o biopsie, permite punerea în evidență a unei afectări viscerale. Izolarea CMV în LBA nu constituie un argument suficient pentru a implica virusul în producerea pneumoniei. Într-adevăr, la imunodeprimați virusul se găsește frecvent în LBA chiar în absența pneumoniei sau în pneumonii care se datorează altor agenți patogeni. Pe de altă parte s-a demonstrat că la persoanele cu transplant de măduvă osoasă pneumonia interstițială nu se produce prin acțiunea directă a virusului ci printr-un mecanism imunopatologic ce rezultă din acțiunea limfocitelor citotoxice asupra celulelor ce exprimă antigenele precoce imediate ale CMV. O excreție persistentă de CMV în urină, salivă, precum și în secrețiile genitale se petrece destul de frecvent la imunodeprimați, iar prelevările au deci un interes limitat pentru diagnosticul unei boli cu CMV.

LCR nu permite decât rareori izolarea CMV, fiind frecventă prezența AND-ului viral la acest nivel. În practică, urmărirea evoluției imunodeprimaților se bazează pe cercetarea la intervale regulate (săptămânal după transplant) a unei viremii și a unei virurii, virusul fiind căutat pe biopsii, în LBA sau în LCR, în funcție de semnele clinice.

METODE

Cultura CMV.

Cultura virusului pe fibroblaste de origine umană rămâne actualmente tehnica de referință pentru detectarea prezenței CMV. În metoda clasică de izolare, prezența CMV este relevată de apariția efectului citopatogen (ECP) caracteristic. Virusul se replică lent, iar ECP nu se observă decât după una sau patru săptămâni de cultură. Această metodă de cultură nu este deci adaptată diagnosticului rapid; ea permite izolarea și conservarea tulpinilor virale la sfârșitul testării in vitro a sensibilității antivirale.

La ora actuală se utilizează anticorpi monoclonali specifici antigenelor precoce imediate CMV pentru demonstrarea prezenței virusului în fibroblaste la 24-48 ore de la inocularea prelevărilor. Această cultură "rapidă" a CMV constituie metoda de elecție pentru detectarea virală în urină, sânge, LBA și biopsii.

Cercetarea antigenelor virale.

Utilizarea anticorpilor monoclonali permite căutarea directă a antigenelor virale în materialele de prelevare prin tehnici de imunofluorescență sau de imunoperoxidază.

Detectarea antigenelor virale în celulele de LBA are o sensibilitate variabilă în funcție de autori. Această sensibilitate este în general inferioară celei din culturile virale. În cursul unei pneumopatii detectarea antigenelor CMV în celulele din LBA este un argument în favoarea acțiunii CMV.

Cercetarea antigenelor CMV poate să fie realizată în fracțiuni leucocitare din sânge și mai precis din polinucleare. Antigenul detectat în nucleii polinuclearelor corespunde unei proteine matriceale pp65. Antigenemia pare să fie mai sensibilă decât cultura virală. Ea poate să fie cantitativă; antigenemia crescută este asociată semnificativ formelor simptomatice.

Cercetarea acizilor nucleici virali.

Punerea în evidență a genomului CMV în celule sau în țesuturi poate fi realizată prin hibridizare in situ. Această tehnică permite completarea analizelor histopatologice din LBA și de pe biopsii. Genomul viral poate să fie cercetat în prelevări prin tehnici Southern-Blot și Dot-Blot. Aceste metode par să fie mai sensibile decât cultura.

La ora actuală, genomul viral este detectat mai ales prin amplificare prin PCR. Comparativ cu cultura virală, PCR se dovedește a fi mai sensibilă fiind utilizată pentru depistarea precoce a virusului în sânge, urină, LBA sau țesuturi.

Detectarea AND-ului viral în LCR se face mai frecvent decât izolarea virală în special la bolnavii de SIDA. La acești pacienți sunt detectați simultan mai mulți agenți patogeni responsabili de encefalopatie.

3. Diagnostic serologic.

Tehnicile Elisa au devenit cele mai utilizate metode pentru serodiagnosticul infecției cu CMV. Detectarea IgM specifice face apel la imunocaptură care permite evitarea falsurilor pozitive datorate factorului reumatoid, ca și falsurile negative datorate competiției IgG.

Infecția primară virală se traduce prin seroconversie cu prezența constantă a IgM care persistă în mod normal mai multe luni. La persoanele cu transplant, infecția secundară duce la creșterea nivelului IgG specifice. În același timp, printr-o posibilă activare policlonală, această creștere nu este întotdeauna semnificativă infecției cu CMV. Reapariția IgM este inconstantă, iar persistența lor variabilă. În transplant serologia CMV permite:

- determinarea statutului imunitar al donatorilor și beneficiarilor referitor la CMV.
- diagnosticarea apariției unei infecții primare sau secundare. În absența IgM specifice, interpretarea serologică trebuie să fie

extrem de prudentă. În plus, răspunsul serologic este adesea mai tardiv decât detectarea virală; serodiagnosticul devine deci o metodă esențială raportată la tehnicile virologice de diagnostic rapid.

La subiecții atinși de SIDA, infecția cronică cu CMV nu este însoțită de multe ori de prezența IgM, iar serologia virală nu prezintă interes diagnostic la acești pacienți.

În cursul infecției cu CMV, limfocitele circulante pot produce in vitro anticorpi anti-CMV. Acest lucru poate prezenta un deosebit interes diagnostic datorită faptului că producerea in vitro de anticorpi este mai precoce decât răspunsul anticorpilor serici.

PREVENIRE ȘI TRATAMENT

Prevenire.

Infecția cu CMV.

Măsura esențială de prevenire a infecției virale la pacienții seronegativi candidați pentru transplant constă în găsirea unui donator seronegativ și în a nu transfuza în acest caz decât sânge de la donatori seronegativi.

Boala cu CMV.

La o persoană cu transplant, cu riscul de infecție primară (beneficiar seronegativ, donator seropozitiv), un tratament preventiv prin imunoglobuline anti-CMV sau prin aciclovir în doze mari, nu împiedică apariția infecției dar reduce semnificativ gravitatea bolii cu CMV. Un vaccin antiviral bazat pe administrarea unei tulpini atenuate (tulpină Towne) antrenează apariția unui răspuns celular și nu împiedică infecția însă poate limita apariția formelor severe de boală.

Tratament.

Un aspect important al tratamentului infecției virale este ameliorarea stării imunitare a pacientului. Astfel, reducerea tratamentului imunosupresor la persoanele cu transplant este un factor important de vindecare a infecției. Tratamentul cu AZT a pacienților infectați cu HIV are de asemenea efect favorabil și în infecțiile oportuniste, respectiv infecția cu CMV.

Tratamentul infecției sau bolii cu CMV constă în administrarea de antivirale active asupra CMV. Astăzi sunt folosite două produse terapeutice eficiente: ganciclovir și foscarnet. Acest tratament antiviral duce la dispariția viremiei cât și a excreției virale precum și la vindecare sau ameliorarea afectării viscerale. Tratamentul antiviral permite menținerea tratamentului imunosupresor, ceea ce diminuează riscul respingerii. Tratamentul cu antivirale de lungă durată poate duce la apariția unor tulpini

rezistente de CMV. Determinarea in vitro a sensibilității tulpinilor izolate în legătură cu diferite antivirale poate să intervină hotărâtor în orientarea terapiei antivirale la imunodeprimați.

CONCLUZII

CMV a devenit un agent patogen de importanță majoră mai ales în era transplantului de organe și a extinderii maladiei SIDA. Progresul terapeutic a ameliorat esențial prognosticul acestor infecții în strânsă legătură cu stabilirea unui diagnostic ce permite identificarea precoce și rapidă a infecției cu CMV. Aceste infecții rămân de altfel o complicație pregnantă a stărilor de imunodepresie. Rămân de realizat în continuare următoarele probleme legate de patogenia CMV:

- evaluarea markerilor virologici și serologici care permit aprecierea severității infecției.

- punerea la punct a unei noi molecule antivirale activate pe acest virus

- dezvoltarea in vitro a testelor de sensibilitate antivirală pentru tulpinile izolate de la pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. ALP NJ, ALLPORT TD - *Fine specificity of cellular immune responses in humans to human CMV immediate-early 1 protein*, J Virol, 1991, 65:4812-4820
2. BIEGALKE BJ, GEBALLE AP - *Sequence requirements for activation of the HIV-1 LTR by human CMV*, Virology, 1991, 183:381-385
3. DREW WL, MINER RC, BUSCH DF, GULLET J - *Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious CMV infection*, J Infect Dis, 1991, 163:716-719
4. DUMMER JS - *CMV infection after liver transplantation: clinical manifestations and strategies for prevention*, Rev Infect Dis, 1990, 12:767-775
5. GEHRZ RC, LIU YNC, KLAUS A - *Relevance of immune response to pathogenesis of CMV associated diseases*, Transplant, Proc, 1991, 23:75-84
6. McKEATING JA, WEISS RA - *HIV susceptibility conferred to human fibroblasts by CMV induced FC receptor*, Nature, 1990, 343:659-661
7. SEGONDY M, BARAT L, SERRE A - *CMV specific in vitro antibody production by peripheral blood lymphocytes from renal transplant recipients with CMV infection*, J Med Virol 1993

Mecanismul imunologic de respingere a grefei

Anca Sin¹, Adriana Habor²

De la primele relatări clinice ale respingerii grefei, adică de acum treizeci de ani, s-au făcut progrese remarcabile, realizându-se controlul acestui mecanism distructiv prin creșterea imunosupresiei, astfel că o respingere acută și precoce poate să treacă sub tratament, aproape nesensibilă și este greu de deosebit de alte evenimente responsabile de disfuncția organelor. Transplantul implică însă o recunoaștere alogenică din partea beneficiarului, adică un mecanism imunologic extrem de complex, mult mai complex decât un simplu răspuns la un antigen solubil. Transplantul de organe reprezintă o terapie eficientă, atingând o rată de supraviețuire la un an de 80-90%, în ciuda frecvenței limfocitelor precursoră aloreactive ale grefonului.

Cuvinte cheie: transplantare, reject, imunologie

Depuis les premieres descriptions cliniques du rejet de greffe, c'est-a-dire depuis une trentaine d'annees, ce probleme qui semblait irreversibile et incontournable a beaucoup evolue. En effet, a l'heure actuelle, le rejet de la greffe aigu et precoce est le plus souvent controle par une augmentation de l'immunosuppression et il est souvent ecrete, pouvant passer inaperçu et difficile a distinguer d'autre evenements responsables de dysfonction d'organe. Pourtant toute transplantation implique une reconnaissance allogene chez le receveur, donc un mecanisme immunologique extremement complexe, beaucoup plus complexe qu'une simple reponse a un antigene soluble par exemple. La transplantation d'organes est une therapeutique qui est efficace, atteignant des taux de survie de 80 a 90% a un an, malgre la frequence des lymphocytes precursseurs alloreactifs du greffon.

Key words: Transplantation, rejet, immunologie

ASPECTE MORFOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE ALE RESPINGERII ALOGREFEI

Într-o alogrefă primară de piele, realizată între doi indivizi diferiți genetic, aparținând aceleiași specii, se produce restabilirea vasculară la început, dar se instalează foarte rapid un infiltrat cu limfocite, limfoblaste, plasmocite și macrofage, în special perivascular. Spre ziua a șaptea, grefa începe să se necrozeze, iar spre ziua a zecea, necroza este totală cu obstruarea vaselor, iar grefonul este eliminat, lăsând locul unei cicatrici.

Alogrefele secundare realizate la o săptămână sau o lună de la prima grefă sunt respinse rapid. În primele trei, patru zile, evoluția este identică celei din grefa primară. Odată restabilită vascularizația grefonului, respingerea este intensă, ducând la distrugerea lui, între a cincea și a șaptea zi.

Destinul grefelor de organe alogenice este același ca și cel al grefei de piele, însă modalitatea de respingere diferă în funcție de organ, grefa de piele fiind țesutul cel mai rapid rejectat.

În mod practic, în clinică, respingerea grefei de organe se apreciază prin pierderea progresivă a funcțiilor organelor grefate: creșterea creatininei și scăderea natriurezei pentru rinichi, modificarea funcției miocardice și a electrocardiografei pentru cord, creșterea bilirubinei și a transaminazelor pentru ficat, creșterea glicemiei pentru pancreas, apariția unor imagini radiologice toracice și perturbări de gazometrie pentru plămân.

Respingerea secundară de organe se traduce printr-un reject accelerat sau chiar hiperacut de tip tumoral.

Anumite alogrefe scapă de respingere atunci când grefonul este implantat într-un loc privilegiat, puțin accesibil limfocitelor sistemului imunitar. Este cazul camerei anterioare a ochiului, a țesutului cerebral, iar într-o oarecare măsură și placenta poate o barieră de protecție pentru fătul "alogrefat".

Cartilajul, ca și alte țesuturi slab sau nevascularizate, sunt rezistente la fenomenul de respingere.

¹Disciplina Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Disciplina de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Anca Sin, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38, 4300, Târgu-Mureș

În cazul xenogrefelor destinul grefei depinde de diferențele dintre specii, existând specii concordante și neconcordante. De cele mai multe ori, ele sunt respinse rapid, chiar hiperacut, mai ales atunci când beneficiarul posedă anticorpi naturali anti-specie donator.

Reacția grefonului contra gazdei poate fi considerată inversul fenomenului de respingere descris mai sus.

Acest lucru se poate întâlni în cazul grefei de măduvă. Pentru ca această reacție să poată avea loc, trebuie ca celulele grefei să fie imunocompetente (în general limfocite T) iar gazda să fie imuno-incompetentă din punct de vedere imunologic (iradiere, administrare de medicamente imunosupresoare) sau genetic (injecție de celule parentale la un hibrid F1).

ASPECT IMUNOLOGIC AL RESPINGERII GREFEI

În cursul respingerii grefei, modificările ce se produc pot să fie locale, dar și la distanță, în ganglionii ce drenează teritoriul grefei.

În grefon

1. *Reacția inflamatoare*: există o reacție inflamatoare cu numeroase infiltrate perivascularare cu limfocite T activate, cu monocite și limfocite B. Aceste celule sunt capabile să prolifereze în prezența celulelor donatorului in vitro și în plus să le și lizeze, printr-o reacție de citotoxicitate mediată limfocitar.

2. *Dublu trafic celular*: s-a demonstrat nu de mult că există un dublu trafic celular în sens invers între grefă și gazdă. Într-adevăr, grefa este invadată rapid de celulele imunocompetente ale beneficiarului. Această marginație celulară se face în zone perivascularare, mai ales în jurul capilarelor venoase. Acest proces necesită prezența pe endoteliul vascular și pe celulele imunitare a moleculelor complementare de adeziune al căror rol în marginație și diapedeză este fundamental. Intrarea în grefon a celulelor de "fenotip beneficiar" a fost cunoscută încă de acum câțiva ani, dar destul de recent s-a constatat că se produce un eflux de celule dendritice de "fenotip donator" ce migrează din grefon localizându-se în splina beneficiarului unde pot fi identificate timp de șase zile (apoi devin indetectabile).

3. *Citochine*: Se asociază și un edem interstițial, datorat producerii de substanțe solubile inflamatoare de tipul citochinelor/limfochinelor, care vor avea un rol ulterior în atragerea celulelor fagocitare. Interleuchinele 1 și 6 sunt elaborate foarte rapid în faza precoce, după faza de prezentare a antigenului, fiind factori fundamentali pentru imunocompetența

limfocitelor T. Ele sunt sintetizate de monocite/macrofage. În amplificarea răspunsului, un rol important îl au interferonul gama, sintetizat de limfocitele T și "tumor necrosis factor", sintetizat de monocite și de limfocitele T.

În organele limfoide

Ganglionii regionali ai grefei cresc rapid în volum, remarcându-se o hipertrofie a zonelor paracorticeale cu prezența de limfoblaste tinere, începând cu a doua și a treia zi. În același timp va crește și debitul limfatic aferent al grefei, precum și cel al limfaticelor eferente ale ganglionilor limfatici. La acest nivel se pot observa limfoblaste care se pot regăsi și în sângele periferic.

Celulele efectoare

1. *Celulele T CD3+*: limfocitele T CD3+ au un rol predominant; ele pot fi limfocite T citotoxice (Tc, CD8+) ce recunosc antigenele de histocompatibilitate de cls I, capabile de citotoxicitate directă asupra celelei țintă, o celulă efectoare putând distruge succesiv mai multe celule țintă purtând același antigen. Molecula CD8 se leagă specific de domeniul alfa 3 al moleculelor de cls I. Limfocitele T auxiliare (Th, CD4+) recunosc antigenele de cls I, molecula CD4+ legându-se de porțiunea juxtamembranară a moleculelor de cls II.

Rolul celulelor CD4+ și CD8+: numeroase studii au utilizat anticorpii monoclonali murini specifici sub-populației limfocitare pentru a caracteriza pe secțiuni biopsice celulele ce infiltrază grefonul. Celulele T reprezintă sub-populația limfocitară cea mai abundentă, cu un raport CD8+/CD4+ crescut semnificativ față de martori. În schimb, nu există o diferență semnificativă între limfocitele B și monocite/macrofage.

2. *Celulele NK (natural killer)*: printre limfocitele care invadează grefonul foarte precoce, într-o proporție considerabilă, se găsesc "large granular lymphocytes NK" (LGL), foarte asemănătoare sau chiar identice cu limfocitele NK. Pe plan experimental s-a constatat că LGL au un vârf de creștere spre ziua a patra și pe urmă descresc. Aceste celule sunt prezente de asemenea și în autogrefele unde reacția inflamatoare este constituită din limfocite și monocite, fără celule limfoblastice. Rolul celulelor NK este discutabil; se pare că funcția NK a limfocitelor periferice crește în cursul respingerii, secundar creșterii secreției de interferon și de IL2.

3. *Limfocitele B*: ele sunt puse în evidență în cursul respingerii acute (20-30% din totalul infiltratului), iar rolul lor nu este prea bine precizat. În respingerea grefei renale se pot pune în evidență destul de precoce limfocite B

conținând IgG și IgM, dar ele dispar rapid și prea puține dintre ele mai secretă imunoglobuline.

4. Macrofagele: sistemul monocitar/macrofagic este bine reprezentat printre celulele ce infiltrează grefonul, în stadii precoce. La om reprezintă 38% din populația celulară în cazul respingerii moderate și 60% în caz de respingere severă. Acest sistem are rolul de a amplifica inflamația și în plus are rolul de citodistrucție directă sau indirectă. Prin intermediul secreției de IL1 și de activator al plasminogenului, sistemul macrofagic permite de asemenea captarea în grefon a leucocitelor periferice.

5. Limfocitele: au un rol major în răspunsul alogenic și sunt în special IL1, IL6, interferon alfa, TNF și mai ales IL2. Aceasta din urmă, în cazul transplantului renal, este secretată în cantitate mare în timpul crizelor de respingere acută. În perioada de toleranță se asociază și o secreție importantă de IL3. Un argument în favoarea implicării acestor mediatori solubili în inducerea fenomenului de respingere îl constituie faptul că administrarea de anticorpi monoclonali direcți contra lanțului alfa de 55 kDa al receptorului IL2 (antigen TAC) prelungește supraviețuirea la rozătoare a alogrefelor de inimă. Prin tehnica hibridizării in situ s-a constatat producerea de citochine de către populația imunitară ce infiltrează organul greșat. În caz de respingere acută, se produce o creștere importantă a sintezei de ARNm al IL6, în timp ce ARNm al Interferonului alfa nu s-a putut detecta. Pentru că într-un grefon renal cu funcție normală nu s-a putut pune în evidență nici un semnal referitor la producerea de limfocine, s-a evidențiat importanța IL6, în inițierea fenomenului de respingere.

6. Receptori ai limfocitelor T pentru alogene: Într-o manieră generală de prezentare, receptorul antigenic al tuturor tipurilor de limfocite T este format din mai multe subunități funcționale T_i și CD3, cuprinzând la rândul lor mai multe unități (T_i alfa și T_i beta pentru T_i) legate între ele prin punți disulfidice și asociate ne covalent complexului CD3, el însuși fiind constituit din mai multe lanțuri. În sistemul de recunoaștere al limfocitelor T, molecula CD4 recunoaște moleculele de histocompatibilitate de cls II, în timp ce molecula CD8 recunoaște moleculele de cls I. Pentru că receptorul T este pivotul fundamental al recunoașterii și al funcției efectoare T_c în reacția de liză, specifică sau nespecifică, teoretic ar putea fi posibil să se inhibe reacția de respingere acționând prin intermediul anticorpilor fie asupra receptorului T_i, fie asupra receptorului T3.

ȚINTELE RESPINGERII ALOGREFEI

Antigenele de histocompatibilitate reprezintă ținta majoră a reacției imunitare. Un rol deloc neglijabil în producerea respingerii tardive îl joacă alături de produșii genici ai complexului major de histocompatibilitate și cei codati de sistemul minor de histocompatibilitate.

Antigenele minore pot fi ținte importante în transplantul de organe. Printre ele, sistemul H-Y, la om poate avea un rol important în respingere. Experimental, răspunsul imunitar la sistemul H-Y oferă un exemplu tipic de răspuns T important, manifestat printr-o respingere de alogrefă, generarea de celule T_c, și o reacție de hipersensibilitate retardată, în timp ce răspunsul umoral este slab.

CONCLUZII

Este evidentă complexitatea reacției de respingere a alogrefei; în majoritatea cazurilor, limfocitele T CD3+, CD4+ și CD3+ CD9+ și macrofagele sunt constituenții majori ai infiltratului celular in situ. Dar acest infiltrat este departe de a fi specific, raportat la histocompatibilitatea donatorului, fiindcă un număr important de mediatori solubili sunt secretați local. Printre cei mai importanți, IL1, IL2, IL6, TNF, Interferon gama, IL5, au o acțiune de diferențiere celulară și de proliferare, depășind mult compartimentul celulelor imunitare, specifice sau nu, ale răspunsului alogenic. Există de asemenea mecanisme imuno-reglatoare, care pot controla acest răspuns alogenic, care încă este slab definit in vivo, dar care ar putea fi folosit în tentativa de inducere a toleranței specifice. Anumite circuite (CD4+, CD8+) pot fi de altfel confundate cu mecanismele de respingere observate in situ.

BIBLIOGRAFIE

1. ALLESSIANI M, JAIN A, ABU-ELMAGD K ET AL - *An overview on organ transplantation under FK 506*, Transplant Clin Immunol 1991, 23:135-143
2. CHU SH, LAI MK, HUANG CC - *Lymphoma in cyclosporine-treated renal transplant recipients*, Transplant Proc, 1992, 24:1594-1595
3. DELFRAISSY JF - *Activation lymphocytaire B, Cours annuel d'immunologie 3 1991*, Annecy Veyrier du lac: Fondation Marcel Merieux, 1991:1-25
4. EMOND JK, HEFFRON TG ET AL - *Lymphoproliferative disorders after liver transplantation*, A recent experience, HPB Surg, 1990:2-459
5. HOMBERG JG - *Autoanticorps en hepatologie*, EMC Hepatologie, 1990:7007- B30

Tratamentul chirurgical al nistagmusului optic

Liana Sireteanu, T. Orban, Anda Sireteanu, A. Bîndilă, M. Văcar

Un tratament bine condus poate ameliora starea senzorio-motorie a celor mai multe cazuri de nistagmus optic. Acest tratament este de obicei medical și doar rareori chirurgical. Tratamentul chirurgical se face după ce am efectuat un bilanț prealabil complet al stării oculare. O intervenție chirurgicală este motivată de importanța nistagmusului, de prezența unui torticolis sau de existența unui strabism asociat. Autorii trec succesiv în revistă diversele forme clinice. Planul operator este ușor în sindromul Kestenbaum, este mai delicat în sindroamele Kestenbaum disociate precum și în blocajele în convergență sau în tropiile nistagmice. Planul operator este foarte dificil în dereglările nistagmice complexe.

Cuvinte cheie: nistagmus optic, strabism.

Effective management improves the sensory-motor state of most optical nystagmus cases. Treatment is always medical and sometimes surgical. Previous complete sensory and motor examinations are necessary. A surgical cure is warranted by the extent of nystagmus, a torticollis, or when a squint is associated. The authors review the various clinical aspects, and their operative plan, which is simple in Kestenbaum's, more delicate in dissociated forms, convergence blockages and nystagmic squints. It is often very difficult in complex nystagmic impairments.

Keywords: optical nystagmus, strabism.

Nistagmusul este o dereglare tonică caracterizată printr-o mișcare conjugată a globilor oculari. Exprimă o ruptură a armoniei competitive asigurată de numeroasele sisteme a căror influențe sunt fiziologic simetrice și determină echilibrul oculo-motor stato-cinetic conjugat și reciproc (poziția ochilor în orbită și raportul unuia față de celălalt).

Nistagmusul optic prezintă două caracteristici apriorii:

- Este o patologie deosebită ce ține de cei specializați în acest domeniu

- Tratamentul este puțin eficient.

Cele două postulate sunt false:

- Bilanțul celor mai multe nistagmusuri optice este relativ simplu cu condiția de a fi analizat sistematic;

- În 3/4 din cazuri se poate obține ameliorarea stării senzitivo-motorii cu tratament coerent medical și uneori chirurgical.

SCOPUL LUCRĂRII

Lucrarea are scopul de a oferi o schemă generală de tratament chirurgical. Atunci când este indicat și corect condus, permite obținerea unei ameliorări spectaculoase dar care necesită în prealabil îndeplinirea diverselor etape succesive absolut indispensabile:

1. Bilanțul senzorio-motor complet;
2. Diagnosticul etiologic;
3. Evaluarea prognostică;
4. Tratamentul medical obligatoriu.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL NISTAGMUSULUI OPTIC

Când trebuie să operăm?

În mod excepțional înainte de 5 ani, deoarece înainte de această vârstă tulburările motorii sunt în plină evoluție din punct de vedere morfologic.

Ce trebuie să operăm?

Trei simptome pot motiva intervenția chirurgicală într-un nistagmus optic:

- importanța nistagmusului în sine;
- torticolisul;
- strabismul asociat.

Prezentăm diferite circumstanțe clinice:

- Importanța secuselor nistagmice
- Torticolisul și compensația nistagmică.

Importanța secuselor nistagmice

Au fost propuse metode foarte diverse pentru diminuarea secuselor în formele majore de nistagmus: reculuri masive și simultane pe mușchii drepti.

Rezultatele sunt mediocre. Singura metodă păstrată este cea de recul rezecție simultană de 12-13 mm pe mușchii drepti. Acest principiu a inspirat operația-Faden a lui Cuppers.

Torticolisul și compensația nistagmică

Prin definiție un torticolis este întotdeauna expresia unei compensări. De fiecare dată când torticolisul este important, ridică problema unei intervenții chirurgicale. Ea este cu atât mai necesară, cu cât în poziția de torticolis există:

- O diminuare netă sau o dispariție a secuselor nistagmice
- O creștere a acuității vizuale (vezi Figura 1).



Figura 1. În stânga sus - poziția la privirea la distanță, jos - la privirea la aproape cu torticollis prezent. În dreapta aspectul după operație.

Torticolisul poate exista și fără aceste două caractere. De asemenea, un blocaj al nistagmusului poate exista în poziție primară și să nu provoace torticollis. Vom vedea trei tipuri semiologice și indicațiile lor chirurgicale:

- sindromul Kestenbaum-Anderson simplu
- sindromul Kestenbaum-Anderson disociat
- blocajul în convergență.



Figura 2. Sindromul Kastenbaum-Anderson. Fără strabism în ciuda existenței cataractei congenitale la ochiul stâng. La stânga - înaintea intervenției, la dreapta - după intervenție.

a) Sindromul Kestenbaum-Anderson simplu

Această formă tipică este frecventă, operându-se tot mai multe cazuri (Figura 2).

Este un dereglaj absolut al echilibrului conjugat al ochilor cu capul și cu restul corpului. Echilibrul reciproc între globii oculari este perfect conservat. Triada caracteristică și bine cunoscută se găsește întotdeauna:

- torticollis mai mult sau mai puțin marcat într-un sens;
- deviația conjugată a globilor oculari în sens opus;
- în această ultimă poziție există o diminuare sau o supresie de secuse cu o creștere a acuității vizuale.

Ce trebuie să credem despre tratamentul medical cu prisme ?

- Sunt indicate pentru micile torticollisuri primitive sau reziduale mai mici de 10 grade
- Prismele nu sunt întotdeauna suportate.

- Ele nu trebuie niciodată să depășească 10 dioptrii.

- Vârful celor două prisme omonime este orientat spre poziția de blocaj.

Principiile chirurgiei

Într-un blocaj spre dreapta există trei soluții posibile:

- Să întărim cuplul orizontal sinergic care asigură privirea spre stânga;
- Să slăbim cuplul orizontal sinergic ce asigură privirea spre dreapta;
- Combinând cele două tipuri de acțiune.

Dozajul chirurgical

Depinde de importanța torticollisului de blocaj.

În tabelul următor sunt prezentate dozajele care se folosesc de obicei și care au permis să se ajungă la un rezultat bun (Tabelul 1 și Figura 3).

Tabelul 1.

Torticollis	
< 10 grade	-prisme omonime-bază la stânga în caz de eșec -chirurgie: -plicaturarea mușchiului drept extern, stâng 9 mm -plicaturarea mușchiului drept intern, drept 8 mm
10-15 grade	-recul mușchiul drept extern drept 7 mm -recul mușchiul drept intern stâng 5 mm
15-20 grade	-combinarea recul + plicaturare



Figura 3. Sindromul Kestenbaum-Anderson simplu. În stânga, înaintea intervenției, un torticollis mai mare de 23 de grade. Din față VODOG 1/10, în versiunea stângă VODOG 8/10. La dreapta, după intervenție, cu toată acțiunea chirurgicală maximă, persistă un torticollis stâng rezidual.

b) Sindromul Kestenbaum-Anderson disociat

Este relativ frecvent întâlnit. Un torticollis evident există la privirea la distanță, fiind absent la privirea pentru aproape. Inversul este mai rar (Figura 4).



Figura 4. Sindrom tipic Kestenbaum-Anderson disociat. La stânga, torticollis la vederea pentru departe. La dreapta, fără torticollis la privirea pentru aproape.

c) Blocajul în convergență

În forma sa pură, imită un nistagmus important și fără torticollis evident la privirea pentru departe, care dispare sau este puternic diminuat la privirea pentru aproape.

Concluzii practice esențiale:

-Nistagmusul și strabismul sunt două dereglări tonice, autonome și specifice;

-Asocierea frecventă este o mărturie sigură a alterării rețelilor oculogire particulare sau deosebite, dar a căror localizare este învecinată;

-Fiecare tulburare tonică în parte poate fi generatoare de torticollis;

-Legătura unei distonii conjugate nistagmice și a unei distonii disjuncte strabice, aceasta din urmă fiind de intensitate foarte inegală la cei doi ochi, este responsabilă de un număr considerabil de forme clinice diferite.

Cura chirurgicală a oricărei tropii nistagmice, mai ales dacă există un torticollis și o componentă latentă, necesită un studiu minuțios al contextului senzorio-motor; în caz contrar se ajunge la un eșec și chiar la o agravare.

SINDROAME NISTAGMICE COMPLEXE

În această categorie se includ:

- torticollisurile cu dublă poziție;
 - torticollisurile verticale sau oblice extreme;
 - nistagmusurile cu dereglări motorii importante și / sau sistematizate;
- În această formă există în mod excepțional un adevărat blocaj de nistagmus, cu o creștere importantă a acuității vizuale. Prin acțiuni musculare diferențiate se poate ameliora considerabil confortul vizual al pacienților chiar și în absența unui câștig vizibil al acuității vizuale.

CONCLUZII

1.Chirurgia nistagmusului are indicații precise. Ea este rar motivată de importanța nistagmusului în sine. În schimb, ea este necesară când există un torticollis cu o zonă de compensație sau un strabism asociat.

2.Nu există un plan operator standard, fiecare caz cerând o analiză minuțioasă a situației senzorio-motorii.

3.Indicațiile sunt:

- ușoare în sindromul Kestenbaum-Anderson simplu;
- mai delicate în sindroamele Kestenbaum-Anderson disociate, în blocaje în convergență, în tropiile nistagmice;
- foarte dificile în sindroamele nistagmice complexe.

BIBLIOGRAFIE

1. ARRUGA A - *Anwendung von Nathmethoden aus der Augenmuskelschirurgie bei operativen. Therapie der Netzhautablösung*, Klin Monatsbl Augenheilk, 1975, 167:179-184
2. CUPPERS C - *Probleme der operativen Therapie des ocularen Nystagmus*, Klin Monatsbl Augenheilk, 1971, 159:145-157
3. SPIELMANN A - *Le traitement chirurgical du nystagmus avec torticollis vertical*, Bull Soc Ophthalmol, Fr, 1977, 77:1027-1033
4. SPIELMANN A - *La séméiologie du nystagmus congenital*, J Franç Orthoptique, 1979, 11:123-152

Diagnostic diferențial al tumorilor intraoculare la adult prin ecografie

Liana Sireteanu, Anda Sireteanu

Diagnosticul diferențial al tumorilor intraoculare coroidiene la adult este esențial datorită diferențelor mari în ceea ce privește conduita de tratament. Ecografia este una din metodele de investigare ce ne aduce informații ce pot fi interpretate fără dificultate și pot fi folosite la punerea diagnosticului atunci când există cunoștințe aprofundate în domeniul ultrasunetelor, precum și o experiență clinică a examinatorului în domeniul specialității.

Cuvinte cheie: ecografic, tumori coroidiene.

Differential diagnosis of choroidal tumors in adults is essential because of important differences in their treatment. Ultrasonography is one of the most important examination methods which brings us informations easy to interpret and can be used for diagnosis when the examiner has a through knowledge of ultrasound and clinical experience in ophthalmology.

Key words: ultrasonography, choroidal tumors.

Din cauza diferențelor mari în ceea ce privește conduita de tratament, identificarea la adulți a celor trei tipuri de tumori coroidiene: melanomul coroidian, angiomul coroidian și tumorile metastatice este esențială. Deși enucleația efectuată cât mai repede posibil este atitudinea adoptată în general în caz de melanom coroidian, se observă o tendință pentru un tratament conservator prin fotocoagulare, radioterapie și supraveghere. Problema devine acută dacă celălalt ochi este ambliop sau a fost enucleat.

Melanoamele coroidiene dau o imagine ecografică destul de caracteristică.

Melanomele coroidiene sunt vizualizate ca proeminente în vitros, limita vitreoretiniană este indicată de o linie de ecouri convexă spre centrul globului pentru ecoul distal (Figura 1).

În spatele acestei linii, țesutul tumoral se prezintă sub forma punctelor a căror dimensiune și strălucire descrește de la suprafața tumorii spre profunzimea sa, datorită atenuării date de țesutul tumoral (Figura 2). Aceste ecouri sunt limitate în spate de concavitatea liniei de ecouri date de sclera care este puternic reflectantă. Atenuarea nu e suficientă nici o dată pentru a suprima această linie de ecouri date de scleră.

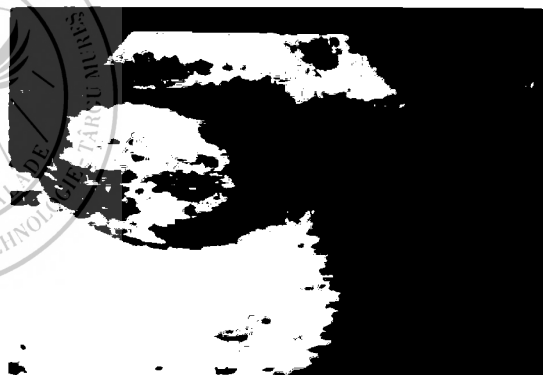


Figura 1



Figura 2



Figura 3

Atenuarea poate crea două fenomene: primul se prezintă prin apariția unui gol între tumoare și peretele ocular, gol, descris de COLEMAN sub numele de zonă calmă, zonă vacuolară care face ca tumora să apară ca separată de peretele ocular (Figura 3).

Al doilea fenomen este un efect de umbră pe imaginea orbitei în spatele tumorii, efect care se prezintă ca o lacună cu margini șterse situată în orbită, cel mai adesea la distanță de scleră (Figura 4). Strălucirea ecourilor orbitale este net diminuată la acest nivel. Atenuarea fasciculului ultrasonor la nivelul orbitei, dată de țesutul tumoral, este un efect ce se poate observa bine dar nu se poate măsura. De asemenea, se poate observa fenomenul excavației coroidiene, la nivelul tumorii. Coroida pare ca este excavată de țesutul tumoral care a luat locul coroidiei și care are o reflectivitate mai slabă decât coroida (Figura 5). După COLEMAN acest semn este observabil în 42% din melanoamele coroidiene.

Acest semn l-am observat mai ales în cazul melanoamelor coroidiene mici și este un semn

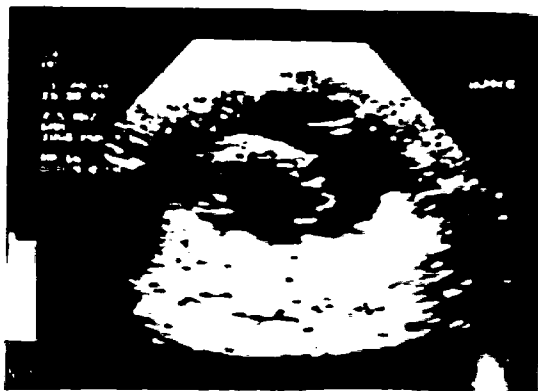


Figura 5

util în diagnosticul diferențial cu angioamele coroidiene, iar excavația care apare la nivelul coroidiei pare că se datorează mai ales implantației coroidiene a tumorii și nu absorbției ultrasunetelor.

Tumorile atenuază cu atât mai mult ultrasunetele cu cât sunt mai dense.

Melanoamele coroidiene la care personal am efectuat examinări ecografice cu măsurători



Figura 6



Figura 7

efective și pentru care avem examen histopatologic le-am putut clasifica în tumori foarte dense de tip fascicular și tumori puțin dense de tip epitelioid (Figurile 6 și 7).

Am constatat că reflectivitatea și atenuarea în ceea ce privește valorile lor medii variază invers proporțional. Cu cât tumorile sunt mai dense histologic, cu atât atenuază mai mult și cu cât sunt mai puțin dense histologic, cu atât reflectă mai mult.

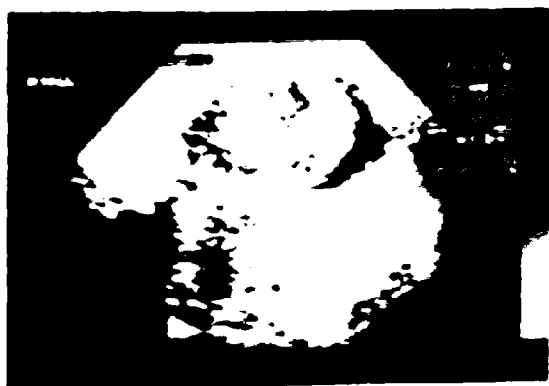


Figura 4

Tumorile coroidiene metastatice se prezintă sub două forme: fie ca o proeminență retiniană de tip seros în spatele căreia se descoperă ecografic o masă coroidiană neregulată puțin proeminentă, fie o proeminență cu suprafața neregulată, cel mai des la polul posterior. Reflectivitatea puternică este caracteristică tumorilor metastatice.



Figura 8

Ecografia este deosebit de utilă pentru punerea în evidență a acestor tumori când sunt mascate de o dezlipire seroasă de retină (Figura 8).

Angioamele coroidiene sunt dificil de diferențiat de micile melanoame coroidiene atât oftalmoscopic cât și ecografic. Diagnosticul este esențial din cauza diferenței de tratament între unele și altele. Dacă imaginea ecografică este asemănătoare în ambele cazuri țesutul angiomului este mult mai reflectant decât țesutul melanomului coroidian. Reflectivitatea face ca imaginea angiomului să fie saturată nedistigându-se de perete; astfel angiomul poate să nu apară decât ca o ușoară modificare a curbei peretelui ocular (Figura 9). Această reflectivitate puternică se explică prin structura histologică a angioamelor care prezintă suprafețe interne vasculare nu foarte apropiate unele de altele, pline de sânge. Structura lor laxă explică slaba atenuare pe care această tumoare o aduce fasciculului ultrasonor. Caracteristicile ecografice ale angioamelor sunt greu de evaluat din cauza grosimii lor reduse, fiind necesară o grosime de cel puțin trei milimetri pentru a le evidenția.

Precizia diagnosticului ecografic al tumorilor coroidiene depinde mult de dimensiunea leziunilor examinate. Dacă este posibil să se evidențieze o proeminență inferioară unui mm, este foarte dificil să se afirme natura sa solidă. Dacă proeminența nu este de

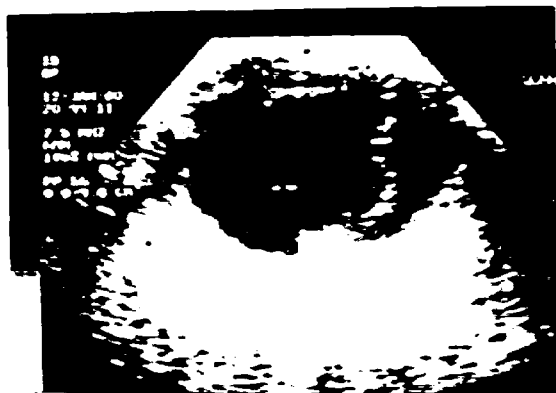


Figura 9

cel puțin 1,5 mm pentru a diferenția tipul de tumoră: melanom, tumoră metastatică sau angiom sunt necesari cel puțin trei mm grosime.

Originea dezlipirilor retiniene sau coroidiene hemoragice poate fi traumatică sau spontană, datorată uneori, în cazul dezlipirilor coroidiene hemoragice, trombozei unei vene vorticoase. Poujol J. afirmă că în acest caz proeminența se găsește la nivelul unuia din cadranele oblice, și în funcție de vechimea conținutului serosangvinolent al dezlipirii, ecograma poate să arate ecouri foarte joase și mobile, sau ecouri mai regulate și neregulate, dificil de interpretat. În ambele cazuri absența aproape totală a atenuării ajută diagnosticul.

CONCLUZII

Ecografia este o metodă relativ simplă, inofensivă, rapidă, bogată în informații ce pot fi interpretate fără dificultate, atunci când există cunoștințe aprofundate în domeniul ultrasunetelor, precum și o experiență clinică a examinatorului în domeniul specialității. Numai astfel ecografia ne este de un real ajutor în punerea diagnosticului diferențial în tumorile coroidiene, în care conduita terapeutică este total diferită.

BIBLIOGRAFIE

1. COLEMAN DJ, ABRANSON DH, JACK RL, FRANZEN LA. - *Ultrasonic diagnosis of tumors of the choroid*; Arch Ophthalmol 1974, 1991:344-354
2. POJOL J - *Echographic en ophtalmologie*, Massin, 1981:34-68
3. SIRETEANU LIANA - *Atlas de ecografie oculară*, Editura Tipomur, 1998

Rolul prognostic al sindromului inflamator seric în bolile coronariene

Diana Ținț

În sindroamele coronariene acute, instabilitatea plăcii de aterom este în corelație cu existența sindromului inflamator a cărui obiectivare se poate face prin mai mulți parametri, dintre care nivelul seric al fibrinogenului și al proteinei C reactive sunt deja bine consacrați. Patogenia sindromului inflamator din sindroamele coronariene acute include verigi complexe și este incomplet cunoscută, numeroase studii publicate în literatură fiind direcționate asupra identificării acestor verigi patogenice și a corelațiilor acestora cu evoluția și prognosticul pacienților cu angină instabilă.

Cuvinte cheie: sindromul inflamator seric, verigi patogenice

The instability of atheromatous coronary artery plaque is in correlation with the presence of an inflammatory syndrome which can be assessed by the measurement of plasmatic levels of fibrinogen and C-reactive protein. The pathogenesis of the inflammatory syndrome is incompletely known and very complex and it includes many pathogenic paths. A high number of studies already published in literature are focused on identification of pathogenesis of the inflammatory syndrome and establishing the correlation between this syndrome and the clinical evolution and prognosis of the patients with acute coronary syndromes.

Key words: seric inflammation syndrome, pathogenic chain

Disrupția activă a plăcii cu tromboză consecutivă reprezintă evenimentul major al declanșării sindroamelor coronariene acute. Date recente au sugerat însă că pentru ca o placă ateromatoasă să se rupă, ea nu trebuie neapărat să fie stenotică și că plăcile stenotice generează doar aproximativ o treime din totalul evenimentelor trombotice.⁸

Prin studii anatomopatologice s-a demonstrat că grosimea redusă a capsulei fibroase și conținutul bogat în lipide al plăcii aterosclerotice constituie factorii esențiali în producerea fenomenului de disrupție activă a plăcii.^{4,8,9,13} Aceste caracteristici au fost constant întâlnite pe fragmente biotice sau necrotice prelevate de la pacienți cu angină instabilă și infarct miocardic acut. Pe studii necrotice s-a dovedit însă că la pacienții cu angină stabilă arterele au o arhitectură deosebită și heterogenă. La acești pacienți s-au găsit atât plăci cu conținut bogat în lipide, cât și plăci fibroase cu conținut lipidic redus, fenomenul de disrupție fiind evidențiat în egală măsură la nivelul ambelor tipuri de plăci.⁸ Aceste observații au condus la ipoteza că există încă un factor care contribuie decisiv la ruptura plăcii, iar acest factor a fost identificat ca fiind reacția inflamatorie de la acest nivel.

Evidențierea unei importante reacții inflamatorii la nivelul plăcii de aterom a dat naștere unei controverse. Este într-adevăr reacția inflamatorie un factor de instabilitate al plăcii, sau ruptura plăcii este declanșată de stresul hemodinamic, iar reacția inflamatorie reprezintă un proces secundar cu rol în "vindecarea" endoteliului lezat? Studiile efectuate în ultimii ani au adus dovezi convingătoare în favoarea primei ipoteze, integrând reacția inflamatorie în conceptul plăcii vulnerabile. Astfel, placa vulnerabilă a fost definită astfel ca placa cu capsulă fibroasă cu grosime mai mică de 65 μm, cu infiltrat macrofagic la nivelul ei, indiferent dacă fenomenul de disrupție s-a produs sau nu. Numeroși cercetători au demonstrat prezența în placa de aterom a unui bogat infiltrat inflamator constituit în principal din macrofage și într-o proporție mai redusă din limfocite T.^{4,8,13} Macrofagele sunt capabile să degradeze matricea extracelulară atât prin fagocitoză directă, cât și prin intermediul enzimelor proteolitice pe care le secretă: activatorii de plasminogen și metaloproteinaze (colagenaze, gelatinaze, stromeolizine, etc.). La nivelul plăcii ateromatoase s-au evidențiat și mastocite activate, dar într-un număr redus, acestea fiind de asemenea capabile să secrete enzime proteolitice puternice: triptaza și chimaza care pot activa metaloproteinazele secretate de către macrofage.^{4,13}

Până nu demult, dovezile clinice care sugerau o legătură între sistemul inflamator și boala coronariană erau limitate la câteva studii retrospective sau transversale care au fost dificil de interpretat deoarece mediatorii inflamației constituie de asemenea o componentă a răspunsului de fază acută. Se știe că PCR este produsă în principal la nivelul ficatului ca răspuns la eliberarea de citokine celulare (în principal $\text{TNF-}\alpha$ și JIA). Există de asemenea numeroase observații clinice care atestă prezența nivelelor crescute de PCR, fibrinogen și citokine la pacienții cu sindroame coronariene acute.^{2,3,6,7} Se pune astfel problema dacă acești markeri ai inflamației provin în principal de la nivelul plăcii de aterom sau sunt sintetizați la nivel hepatic sub influența unor factori de risc exogeni.

Într-un studiu recent, Mendall et al. analizează interrelația dintre concentrația serică a citokinelor, factorii de risc cardiovascular și boala coronariană.⁷ Autorii au pornit de la premiza că mulți factori de risc coronarian exogeni se asociază cu modificări ale nivelelor serice de citokine (ex. alcoolul scade concentrația de $\text{TNF-}\alpha$, fumatul crește concentrația IL-6, iar acestea la rândul lor influențează factorii de risc endogeni - scad HDL și cresc nivelele de trigliceride, PCR și fibrinogen). Concluzia acestui studiu a fost că inflamația reprezintă cheia procesului patologic în ateroscleroză și este foarte probabil că nivelele crescute de citokine serice să fie consecința inflamației în peretele arterial, iar nivelele celorlalți factori de risc endogeni să fie doar un epifenomen.

În favoarea teoriei conform căreia inflamația reprezintă un factor de instabilitate al plăcii, pledează numeroase studii recente care atestă prezența unor nivele serice crescute a reactanților de fază acută inflamatorie și importanța prognostică a acestor factori în evoluția sindroamelor coronariene acute.^{1,2,3,6,8,9,10,11,14,15} Eriksson și colaboratorii arată că fibrinogenul este un factor de risc independent pentru boala coronariană la femei și că importanța sa prognostică este mai mare la femeile tinere la care, în mecanismul declanșării sindroamelor coronariene acute, trombogeneza este mai importantă decât aterogeneza. Fibrinogenul participă la agregarea plachetară și reprezintă substratul pentru formarea fibrinei. El acționează de asemenea și ca reactant de fază acută inflamatorie fiind constant prezent după producerea ischemiei sau necrozei miocardice.³ În același sens, Toss et al. demonstrează că nivelele crescute de fibrinogen reprezintă un

factor de risc independent de infarct miocardic acut și moarte la pacienții cu angina instabilă. Același autor a arătat că există și alți factori de inflamație în angina instabilă (IL-8, PCR) și că nivelele crescute de PCR reprezintă un factor de risc independent de moarte la acești pacienți.¹²

În anul 1997 au fost comunicate rezultatele unui studiu prospectiv (Physicians' Health Study) care a urmărit la persoane sănătoase valoarea predictivă a PCR pentru riscul cardiovascular. Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de urmărire de 8 ani și a arătat ca incidența infarctului miocardic acut și a "stroke"-ului a fost mai mare în rândul persoanelor care au avut valori serice crescute ale PCR. În ceea ce privește riscul de apariție a trombozei venoase profunde, nu s-au evidențiat corelații între incidența acestora și nivelele serice ale PCR. Aceste rezultate sugerează că relația dintre inflamație și boala vasculară este limitată la teritoriul arterial unde ateroscleroza este prevalentă.¹⁰ Autorii au avansat astfel ipoteza că prezența markerilor inflamatori (PCR) poate constitui la persoane sănătoase o metoda de predicție pentru riscul crescut de boli cardiovasculare. La nivel fiziopatologic, datele acestui studiu arată că inflamația este prezentă cu mulți ani înainte ca evenimentul acut coronarian și cerebral să se producă și constituie o dovadă în favoarea ipotezei conform căreia ateroscleroza este cel puțin în parte o boală inflamatorie.¹⁰

Pornind de la premiza că nivelele crescute ale PCR reprezintă un marker indirect al creșterii eliberării de interleukine (IL-1, IL-6) din macrofage și celulele endoteliale, Biassuci și colab. au arătat că IL-6 este nedetectabilă în serul persoanelor sănătoase și este prezentă în concentrații crescute la 21% dintre pacienții cu angină stabilă și la 61% dintre pacienții cu angină instabilă. Autorii au arătat de asemenea că 83% dintre pacienții cu angină instabilă care au avut nivele serice crescute ale IL-6 au prezentat complicații intraspitalicești (creșterea nevoii de revascularizare în urgență, creșterea incidenței infarctului miocardic acut și a decesului). Aceste complicații s-au produs în absența oricărei creșteri a concentrației serice a creatinfosfokinazei-MB, ceea ce constituie o dovadă că nivelele crescute ale markerilor inflamatori nu sunt consecința distrucției miocardice, inflamația reprezentând un fenomen comun în angina instabilă cu valoare predictivă pentru risc de complicații cardiovasculare și deces.²

În ultimii ani s-a sugerat că infecțiile silențioase (Chlamydia pneumonie, Helicobacter pylori, Cytomegalus virus) pot fi

asociate cu boala cardiacă ischemică. Încercând să demonstreze că nivelele crescute de PCR la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic acut apar ca urmare a unor astfel de infecții, Behamer et al. realizează un studiu în care determină comparativ nivelele serice de procalcitonină (PCT) la coronarieni și persoane sănătoase. PCT (precursorul cheie al calcitoninei) este un marker specific al infecțiilor bacteriene sistemice. Autorii au evidențiat creșterea semnificativă a ambilor markeri la coronarieni față de persoanele sănătoase.¹ În ceea ce privește rolul prognostic al nivelelor crescute de PCT, acesta trebuie evaluat în studii ulterioare.

CONCLUZIE

Inflamația sistemică și locală are un rol important în patogenia aterosclerozei îndeosebi în precipitarea evenimentelor coronariene acute. Markerii serici inflamatori cu referire la creșterea nivelului plasmatic al PCR și IL6 au semnificație prognostică în predicția evenimentelor cardiace majore. Recunoașterea rolului inflamației în boala coronariană deschide noi perspective în tratamentul sindroamelor coronariene.

BIBLIOGRAFIE

1. BENHAMER H, FERRIERE F, STEG PG, ET AL - *Pro-calcitonin: Infections in Acute Coronary Syndromes* - ACC-46-th Annual Scientific Session, March 16-19, Anaheim, USA, 1997:191-1
2. BIASSUCI LM, ALESSANDRA VITELLI, GIOVANNA LINZZO, ET AL - *Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina*, Circulation, 1997, 94:874-877
3. ERIKSSON M, SCHENLE-GUSTAFSSON K, EGDBERG N, ET AL - *Fibrinogen is an independent risk factor for coronary heart disease in women: report from the Stockholm study in women* - ACC-46-th Annual scientific session, March 16-19, Anaheim, USA, 1997:196
4. GRONHOLDT M, DALAGER-PEDERSEN S AND FALK E - *Coronary atherosclerosis: determinants of plaque rupture* - Eur Heart J, 1998, Suppl:C24-29
5. GURFINKEL E - *Is there something more behind atherosclerotic plaque inflammation*, Eur Heart J, 1998, 19:677-678
6. KOJIMA S, NONOGI I, SUMIDA H - *Is inflammation related to the severity of unstable angina?* Circulation, 1998, 17:1-169
7. MENDALL MA, PATEL P, ASANTE M, BALLAM L, ET AL - *Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease*, Heart, 1997, 78:273-277
8. MULLEN JE, KAUFMAN PG, LUEPFAER RV, ET AL - *Mechanisms precipitating acute cardiac events*, Circulation, 1997, 96:3233-3239
9. PASTERKAMP G, HIJNEN DJ, SCHONEVELD AS, - *The prevalence of inflammation of plaques in the coronary artery without plaque rupture* - XIII th World Congress of Cardiology, Apr 26-30, Rio de Janeiro, Brazil, 1998
10. RIDKER PM - *C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke*, Eur Heart J, 1998, 19:1-3
11. ROTHENBACHER D, HOFMEISTER A, BODE G, ET AL - *Infection with cytomegalovirus and risk of coronary heart disease under consideration of markers of systemic inflammation*, Circulation Suppl, 1998, 98:1-169
12. TOSS H, LINDHAL B, SIEGBAHN A, ET AL - *Prognostic influence of increased fibrinogen and C - reactive protein levels in unstable coronary artery disease*, Circulation, 1997, 96:4204-4210
13. VAN DER WAL AC, BECYER AE, KOCH KT, PIEK JJ, ET AL - *Clinically stable angina pectoris is not necessarily associated with histologically stable atherosclerotic plaques*, Heart, 1996, 76:312-316
14. VERHEGGEN P - *The predictive value of fibrinogen C reactive protein and interleukin-6 on admission in severe unstable angina*, ACC-46-th Annual Scientific Session, March 16-19, Anaheim, USA, 1997:196-197
15. VIRMANI R, BURKE A AND FARF A - *Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly*, Eur Heart J, 1998, 19:678-680

Clinical and radiological evaluation of total hip arthroplasty with Argomedical prosthesis-Swiss

Nagy Örs, Tiberiu Bătagă, Ludovic Seres Sturm, Bálint Andor,

Sorin Pop, Peter Bod, Kovács Atilla

Autorii evaluează primele constatări după implantarea a 30 de endoproteze de sold tip Argomedical-Elveția, în perioada martie 1996 - martie 1998. La minimum 3 luni de la implantare, respectiv 8, 12 luni, s-au analizat rezultatele funcționale pe baza unui studiu radioclinic. Etiologia cazurilor operate au fost următoarele: 1. Coxartroză primară 15 cazuri. 2. Coxartroză secundară 15 cazuri, din care: a - necroză avasculară de cap femural - 9; b - artroză posttraumatică - 4; c - poliartrită reumatoidă - 1. Grupele de vârstă au fost cuprinse între 35-65 ani pentru sexul masculin, 45-65 ani pentru sexul feminin. S-au utilizat 12 stemuri tip Level cimentate și 9 tip Level necimentate. Cupele acetabulare au fost de tip M-UHMW în 18 cazuri și de tip Pressfit în 3 cazuri, iar capul femural a fost de tip Cr-Co în toate cazurile. În 12 cazuri artroplastia a fost cu ambele componente cimentate, în 6 cazuri doar componenta acetabulară a fost cimentată, iar în 3 cazuri ambele componente au fost necimentate. Controalele efectuate la 3, 8, 12 luni postoperator au prezentat o integrare corespunzătoare a profilului ștemului la nivelul capului femural, precum și a componentei acetabulare, fără semne radiologice de osteoliză. Călea de abord a fost în toate cazurile antero-laterală; s-a utilizat instrumentar specific și același plan terapeutic și de recuperare postoperatorie. Nu am semnalat complicații pre- și postoperatorii. Evoluția cazurilor este foarte bună, cu recuperarea precoce a mersului. Evaluarea funcțională postoperatorie s-a realizat pe baza scorului Harris. Având în vedere că firma Argomedical produce toată gama de proteze cimentate și necimentate, se oferă soluții viabile pentru rezolvarea patologiei soldului, care necesită artroplastie, asigurând confort operator prin calitatea deosebită a endoprotezelor, cât și a instrumentarului utilizat. **Cuvinte cheie:** artroplastie, endoproteze de sold tip Argomedical.

Between March 1996-April 1997, in Orthopaedic and Traumatology Hospital Tg. Mureș, the authors used 30 Argomedical prosthesis in total hip replacement. The aetiology was: 1 - Primary hip arthritis - 15 cases; 2 - Secondary hip arthritis - 15 cases. The average was 45-55 years for men and 55-65 for female. In every cases was present secondary osteoporosis (immobilisation, rheumatoid disease). 18 cases they used cemented Level stem, in 12 cementless Level stem. In 25 cases the acetabular component was type M UNMW cemented, in 5 cases type Pressfit with cancellous screw and the femoral head was CrCo type M.L. In 18 cases both component was cemented, in 7 was a mixture-cemented cup and cementless Level stem, in 5 cases both component was cementless. The X-ray controls after 3, 6, 9, 13 month present a perfect integration of both component, without radiological lysis of medial cortical bone and acetabular zone, and permit to patient on adequate functional rehabilitation. The surgical approach was antero-extern without lesser trochanter osteotomy. The clinical results was evaluate after Harris score and was very good in 25 cases and good in 5. Argomedical produce all the types of hip prosthesis-cemented, cementless, revision, special - and the authors recommended this prosthesis because they have ISO-9001 standard and a safety surgical instrumentation. **Key words:** arthroplasty, Argomedical prosthesis-Swiss.

PATIENTS AND METHODS

Between March 1996- April 1998, in our hospital we implant 30 Argomedical hip prosthesis for primary and secondary arthritis. 15 cases was primary and 15 secondary hip arthritis. In the secondary group was 9 cases with avascular femoral head necrosis, 5 with rheumatoid disease and 1 for dysplastic hip. In every cases we use X- rays planning standards, AP and

lateral view of hip, and use the radiological templates to determine the size of acetabular cup, femoral head and width and length of stem.^{3,4,6}

The cemented cup type M consists of UHMW polyethylene with an X-rays contrast ring. The Argocup Pressfit Cup is of titanium alloy with pure titanium Starcoat. To avoid tilting forces, the centre of the cup is identical to the center of the femoral head, and can be implanted with cancellous screws.¹⁰ The femoral head is of Cobalt-Chrome- alloy and high precision polishing of the metallic surface minimizes friction between head and acetabular cup.^{7,8}

The stem Level was cemented and cementless, and the surface, for pressfit seating, is augmented with plasmasprayed pure titanium. Each implant is supplied sterile in a protection packaging (Gamma Rays, min. 2,5 Rad).

CLINICAL DATA

For clinical evaluation we used a standard proforma recording age, diagnosis, social and working status, previous operation. The years average for men was 55 and for female 60. The diagnosis was primary arthritis in 15 cases and secondary in another 15 cases. All patient have radiological osteoporosis.

OPERATIVE PROCEDURE

Antibiotic cover (Kefurox - Lilly) and thromboembolic prophylaxis were used in all patients. We used a lateral approach in every cases.^{5,6} In 18 cases both component was cemented using cemented cup type M and stem type Level cemented,⁹ in 7 cases was mixture - cemented cup type M and cementless stem type Level, and in 5 cases both component was cementless - Argocup Pressfit Cup and Level stem cementless. All patients had unilateral total hip replacement (THR).

CLINICAL RESULTS

We performed clinical examination after the operation at 3, 6, 9, 12 months. The Harris score were used for outcome measurement. The score was very good in 25 cases and fair in 5 cases, without local general complication.

RADIOLOGICAL ANALYSIS

At each review after 3, 6, 9, 12 months, an AP - pelvic view was taken, centred on the acetabular cup and symphysis, with a lateral femoral views centred on the proximal part of the stem.^{1,2} No vertical and horizontal cup migration was observed or sclerotic or osteolytic area.

At the level of the femoral stem no sclerotic and lucent area was observed, without osteolytic area and change in cortical density.

CONCLUSION

We recommended the use of Argomedical prosthesis, for primary and secondary hip arthritis. The clinical and radiological evaluation after Argomedical prosthesis insertion have very good results and is a perfect solution use in THR.

Argomedical produce all the type of prosthesis, and with his perfect instrumentation, give safety to orthopaedic surgeon and patient.



Figura 1. Primary hip arthritis.

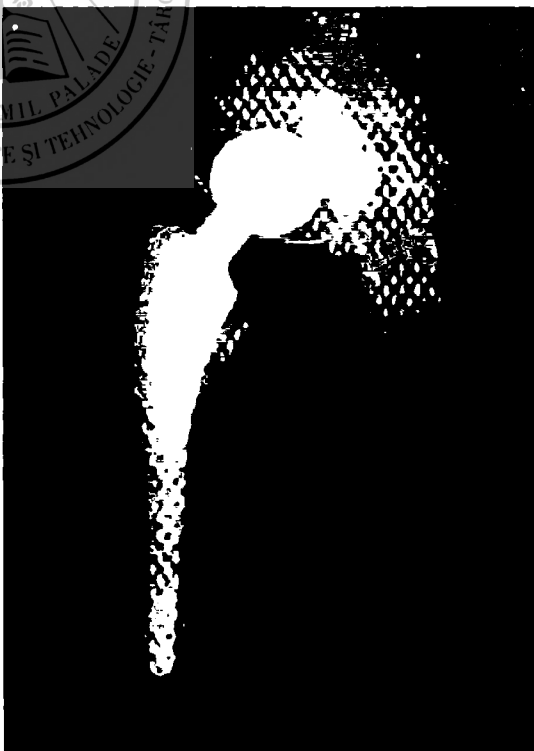


Figura 2. Hip arthroplasty with Argomedical prosthesis

REFERENCES

1. CALLAGHAN J, FOREST E - *Charnley total hip arthroplasty in patients less than fifty years old*, J Bone Joint Surg, 1998, 80:704-714
2. CREIGHTON GM, CALLAGHAN I - *Total hip arthroplasty with cement in patients who have rheumatoid arthritis*, J Bone Joint Surg, 1998, 80:1439-1446
3. DENISCHI A, DINULESCU L, MEDREA O - *Coxartroza*, Editura Publistar București, 1997
4. GOGIA PP, CHRISTENSEN CM - *Total hip replacement in patients with osteoarthritis of the hip*, Orthopaedics, 1998, 17:145-150
5. HARDINGE K - *The direct lateral approach to the hip*, J Bone Joint Surg, 64 B, 1992:17-19
6. RUSOTTI GM, COVENTRY MB - *Cemented total hip arthroplasty with contemporary techniques*, Clinic Orthop, 1988, 235:141-147
7. SAIKKO V, PFAFF G - *Low wear and friction in alumina/alumina hip joints. A hip stimulator study*, Acta Orthop Scand, 1998, 69:443-448
8. SAIKKO V, NEVOLAINEN L - *Metal release from total hip articulations in vitro: Substantial from CoCr/CoCr, negligible from CoCr/PE and aluminium PE*, Acta Orthop Scand, 1998, 69:449-454
9. SMITH WS, ESTOK ID - *Total hip arthroplasty with use of second generation cementing techniques*, J Bone Joint Surg, 80:1632-1640
10. WASILIEWSCHI RC, COOPERSTEIN LA - *Acetabular anatomy and the transacetabular fixation of screws in total hip arthroplasty*, J Bone Joint Surg, 1994:501-508



Experimental study of lymphoid organ behavior in viral infected organisms

Mihai Turcu¹, Angela Borda¹, Anca Sin¹, Cosmin Creanga², Liliana Fediuc²

Autorii au întreprins un studiu experimental ce a urmărit modificările organelor limfoide la șoareci albi hibridi după infectare cu virus gripal A PR 8. S-au urmărit modificările patologice din plămâni, noduli limfatici traheobronșici, splină și timus, utilizându-se tehnici histopatologice. Comportarea organelor limfoide la organisme infectate cu virus gripal indică malignitatea procesului infecțios în sensul unei depresii imunologice evidente, observându-se involuția marcată a timusului, cu alterarea supravegherii imunologice în care timusul ocupă un loc cardinal și care ar putea fi cauza proliferării unor limfocite patologice, neoplazice, care sunt reprimare în condiții de imunitate normală.

Cuvinte cheie: infecție virală, imunodepresie.

The authors performed an experimental study which has revealed histopatologic changes of lymphoid organs in white hybrid mice after influenza virus A PR8 infection. It has been studied histopatologic changes in lungs, tracheobronchial lymph nodes, spleen and thymus, using histopatologic techniques. Lymphoid organ behavior during influenza shows the malignity of the infectious disease in the sense of an obvious immune suppression, the authors noticed an extensive thymus involution, with an imbalance of immune surveillance in which the thymus have an cardinal role, an immune suppression that could be the cause of abnormal, neoplastic lymphocyte proliferation which are suppressed in an normal immune status.

Key words: viral infection, immunosuppression.

The importance of viral diseases, besides many difficulties in prophylaxes and treatment, rely on their obvious capacity to produce in humans, by direct and indirect mechanisms, the presence of malign tumors, especially the lymphomatous tumors.

It has been demonstrated long time ago the direct etiologic relationship between Epstein-Barr herpesvirus infection and Burkitt lymphoma¹⁰ or the role of human lymphoma T cell virus in respective lymphoma.⁸ In other cases, the immunosuppressive action of a virus is responsible by the frequent incidence, even characteristic of the lymphomas, as it happens in AIDS². In this last sense, it is significant the fact that lymphomatous action of Epstein-Barr virus has become evident especially in immunodeficient persons like HIV infected persons or patients with different forms of congenital disorders, especially Duncan's syndrome.³ In last years⁴ there has been noticed an increase of lymphomas and leukemia after important epidemics of influenza.

Because of an obvious decrease of cellular immunity⁹ during influenza, we considered in-

teresting the experimental study of lymphoid organs behavior during influenza, an infection with clearly immunosuppressive character.

In fact it is known from long time ago the propensity of pulmonary complications during influenza produced by superinfection with pneumococcus, streptococcus, Pfeiffer bacilli, or Friedlander bacilli, especially in infants and elderly, that type of persons presenting immune reactions deficiencies.⁵

METHODS AND MATERIAL

Twenty white hybrid mice weighting 25-50g, was inoculated under general anesthesia with influenza virus suspension by nasal instillation with 5 droplets of suspension containing a lung mouse mixture after 5 days of influenza illness diluted 10% in normal saline. The experimental model causes 80-100% death rates, with hemorrhagic-edematous pneumonia.

We used influenza virus A PR8, which has been extensively studied in our country by Badensky et al.¹

The infected mice was autopsied after 1,2,3,4 and 5 days after inoculation in each day 4 mice.

After macroscopic examination of lungs, thymus, tracheobronchial lymph nodes and spleen, the organs was picked up and fixed in Herovici and paraffin embedding was per-

¹Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Mihai Turcu, Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean, Târgu Mureș

formed. The slides was stained with Hematoxilin-Eosin, Brachet green metil-pironin for nucleic acids and Spicer-Csaba blue alcian-safranin for mast cells.

RESULTS

After 24 hours has been noticed in bronchioles an seromucous exudate, poor in cells which has become more abundant in next days, in the 5-th day encountering suppurative bronchiolitis or ulcerosuppurative bronchiolitis. In lung parenchyma there was a diffuse arteriolar and alveolar capillaries congestion producing a thickening of alveolar walls and interstitial pneumonia; this changes are more pronounced around bronchus, but the alveoli are free in the first days of illness (Figure 1). Congestion and edema increase progressively in the last days, groups of alveoli was flowed with serous or even bloody exudate, leading to condensation areas and to the fatal hemorrhagic-edematous pneumonia. In many animals the presence of a fibrinous-leucocytic alveolar exudate around suppurative bronchioles reveals an bacterial superinfection (Figure 2).

Tracheobronchial nodules which in uninfected animals looks like lymphoid cell aggregates, shows an positive hypertrophy an account of macrophages hypertrophy and medulla hypertrophy, which appears thickened and also the cortex; the follicles are little reacted, it is noticed only rare pironinofil plasm cells, the paracortical areas ate little visible. In the swollen medullar sinuses are sometimes noticed an important amount of macrophages. There were animals where the histiocytic hyperplasia are minimal even after 5 days of illness, showed up a lack of responsiveness by organism.

In spleen there are a hypertrophy due to a diffuse hyperplasia oh histiocytes from red pulp from the end of the period, with an important capillary congestion. There were noticed many sideroblastic cells. Lymphoid follicles are not hypertrophied and there were no germinal centers, pironinofilic plasm cells were scarce and neither periarteriolar sheaths were hypertrophied.

The thymus, by contrast with the hypertrophy of the other lymphoid organs, presents an progressive involution, which is characterized by decreasing in number and a paucity of lymph cells. In contrast with uninfected animals where the thymic cortex are compact and the subcapsular mast cells are exceptional (Figure 3) in infected mice with influenza virus the decreasing amount of lymph cells from the first days gives an 'starry sky' appearance, in the new lacunar areas being obvious the hypertrophied reticuloendothelial cells, sometimes with an plasm cell character, an aspect which is encountered in the

medulla, too.

The organ looks shrunken, diminished in volume (Figure 4). Lymphoid depletion of cortex in increasing in the next days, extended areas from cortex looking devoid of lymph cells, while medullar multinucleated cells resembles Warthin-Finkeldey cells encountered in measles (Figure 5). It is encountered also the completely devoid of lymph cells thymus, formed only from reticuloendothelial cells and fibrous and fatty tissue (Figure 6,7).

The mast cells appear semnificatively increased especially in cortex, with the preponderance of early forms, with alcian blue positive granules.

The thymus involution presents an obvious weight decrease, as it looks in the next table and figure (Table I and Figure 8).

CONCLUSIONS AND DISCUSSIONS

The findings noticed by the above experiment shows that in influenza virus infection in mouse which is characterized by a high death rate, particular changes of lymph nodes are produced, revealing an defective immune reaction, which explains the malignity of infectious disease.

These changes consist of an spleen and Lymph Nodes hypertrophy, especially on account of histiocitic hyperplasy, while both lymph cells, B and T, looks rather inert, microscopically evident by a lack of hypertrophy or little hypertrophy of follicles, and also of periarteriolar sheaths of spleen. By contrast with peripheral Lymph Organs hypertrophy, it is observed a progressive thymus involution which decrease in volume, becomes devoid of lymphocytes and shows a fibroadipose tendency of replacing normal tissue.

These observations point out that vulnerability of organism during malignant forms of influenza are due to an inert status of lymphatic cells

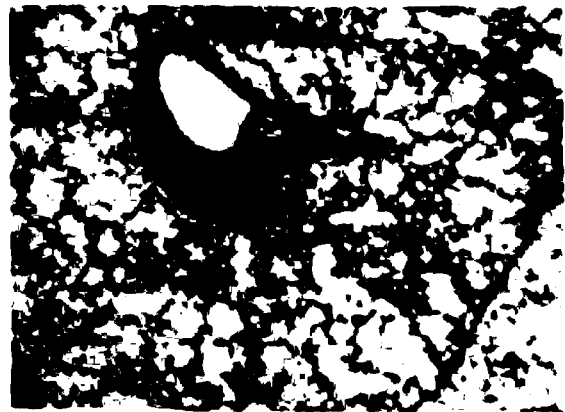


Figure 1

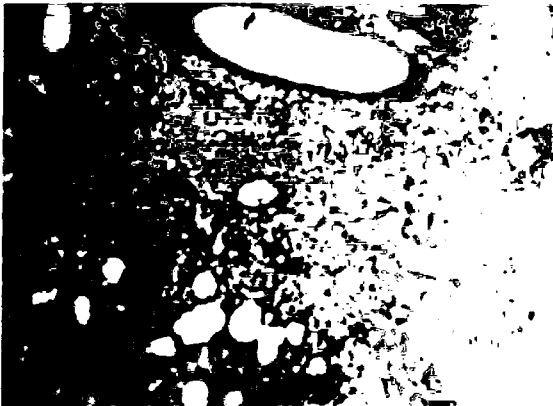


Figure 2

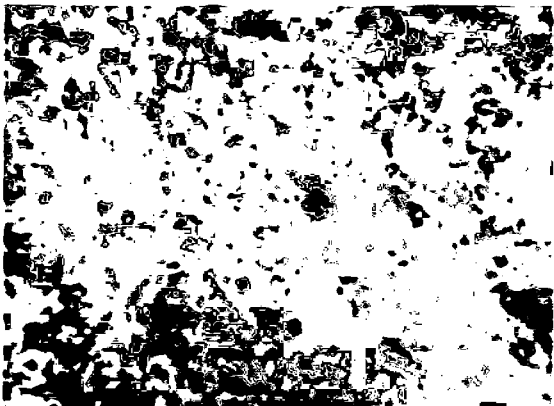


Figure 5

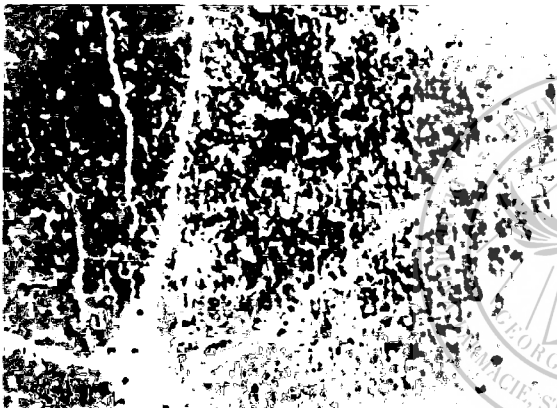


Figure 3

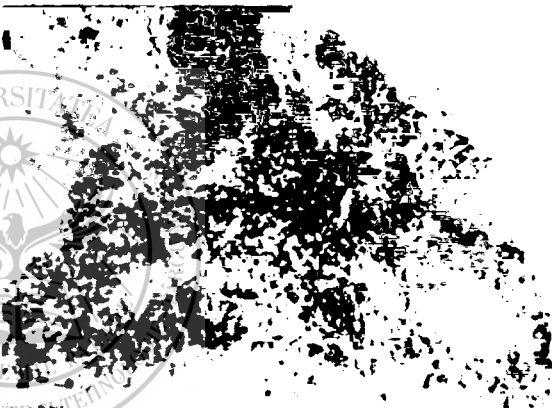


Figure 6



Figure 4



Figure 7

to be engaged in a immune reaction, this inert status being a toxic effect of some substances released by this virus and which leads to immunologic paralysis.

Regarding the mechanism and significance of thymus involution in former studies Simu^{6,7} experimentally demonstrated that irreversible and marked thyme involution is the result of some toxic substances, even of an increased corticosteroid release, suggesting that these findings plays an important role in immunologic regression encountered in different pathologic states, including some infectious disease.

We didn't noticed in our study changes of lymphatic tissue suggesting a lympho-histocitar hyperplasy susceptible to malign transformation and in fact the rapid involution of infectious status have not permitted such kind of modifications. By contrast, markedly thymic involution could be a reason of increased rate of malign tumors after influenza infections; the disturbance of immunologic surveillance markedly governed by thymus, especially suppressor T lymphocytes disability could be in young persons the cause of neoplastic pathologic proliferation, which are suppressed in normal immunity status.

REFERENCES

1. BADENSKI G, NESTOR T, SIMU G, BOLCEA M - *Contribution a L'etude de la multiplication du virus gripal A PR8 sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'oeuf embryonnaire*, Arch Roum de Pathol Exper, 1958, 17:139-149
2. IOACHIM HL - *Immunopathogenesis of HIV infection*, Cancer Res, 1990, 50:5612-5617
3. PURTILO DT, KLEIN G - *Introduction to Epstein-Barr virus and lymphopathology disease in immunodeficient individuals*, Cancer Res, 1981, 41:4209-4210
4. MACAVEI I, MARINESCU E, *Comunicare Personala*, 1990
5. COTRAN RS, KUMAR V, ROBBINS LS - *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 5th Edition WB Saunders Comp Philadelphia, 1994:1165-1168
6. SIMU G - *Imunitate si cancer*, Ed Medicala, Bucuresti 1978:232
7. SIMU G - *Relatii intre involutia si deprimarea imunitatii in organismele cu cancer*, Oncologie si Radiologie-extras, 1971:5
8. GALLO RC - *Origin of human T cell leukemia-lymphoma virus*, Lancet, II, 1983:962-963
9. MCMICHEAL AJ, GOTCH FM, DOUGHWORTH DW, CLARCK A, POTTER CW, JOHN RADCLIFF HOSP - *Nuffield Dept Med Oxford, Ox 3, 9 DV England Declining T-cell immunity to influenza 1977-1982*, Lancet, 1983:762-765
10. HENLE W, HENLE G - *Evidence for an oncogenic potential of the Epstein-Barr virus*, Cancer Res, 1994, 33:11419-1423

Table I

Normal mice	Mice after 5 days of influenza virus A PR 8 illness
63*	47
64	42
61	41
61	35
55	35
61,6	41,0

*The numbers shows the thymus weight in milligrams.

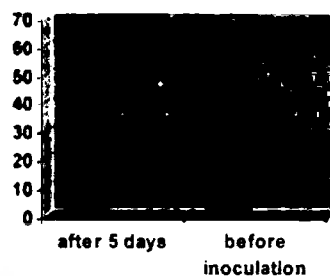


Figure 8

Considerații privind apariția leziunilor neurologice constituite sau pasagere la copiii tratați cu citostatice

Maria Despina Baghiu¹, Rodica Mera²

Tratamentul hemopatiilor maligne la copil în clinica Pediatrie I se face după protocoale terapeutice acceptate de Societatea Internațională de Oncologie Pediatrică. Manifestările neurologice la copiii tratați cu citostatice sunt minore până la grave, tranzitorii și/sau prezente, motiv care ne-a îndreptățit acest studiu. Studiul a cuprins 3 loturi de copii tratați cu citostatice pentru leucemie acută limfoblastică (LAL) după protocoale terapeutice diferite în funcție de riscul bolii: standard, mediu și înalt. Evaluarea neurologică s-a efectuat înainte, în timpul și după terminarea tratamentului citostatic. Copiii tratați pentru LAL cu risc standard au manifestat numai modificări de echilibru afectiv, respectiv anxietate până la depresie mascată. La copiii tratați pentru LAL cu risc mediu au apărut modificări de comportament până la nevroze și chiar modificări de traseu electroencefalografic (EEG). La copiii tratați pentru LAL cu risc înalt au apărut pe lângă manifestările neurologice prezente la loturile anterioare și modificări lezionale ale EEG și ale sistemului ventricular. Manifestările neurologice de diferite intensități sunt prezente la toți copiii studiați. Contextul clinic al bolii și în special cel al investigațiilor invazive și al tratamentului prelungit impune personal medical adecvat și cooperare strânsă cu oncopsihoterapeutul. Afectarea echilibrului afectiv determină practicarea terapiei de grup în centre specializate de reabilitare pentru acești copii. **Cuvinte cheie:** leucemie acută limfoblastică, tratament citostatic sistemic și intrarahidian, leziuni neurologice

In the 1st Department of Pediatrics, treatment of malignant hemopathies is performed after the therapeutic protocols accepted by the International Society of Pediatric Oncology. Neurological symptoms in children treated with cytostatics vary from minor to severe, transient and/or persistent; this is the reason for starting this study. Study group and method. The study included 3 groups of children, treated with cytostatics for acute lymphoblastic leukemia (ALL), following different protocols in different risk degrees of the disease: standard, medium, high. Neurological evaluation has been performed before, during and after ending the cytostatic therapy. Children treated for ALL with standard risk exhibited only changes of affective behavior - from anxiety to masked depression. In children treated for ALL with medium risk, we encountered behavior changes as for as neurosis and even EEG changes. In children treated for ALL with high risk, we could demonstrate the appearance of lesion type changes on EEG and modifications of the ventricular system. 1.

Neurological symptoms of different types are present in all studied children. 2. The clinical context of the disease and especially that of invasive investigations and prolonged treatment require the presence of an adequate medical team, and a cooperation with the oncopsihoterapist. 3. Changes in the affective equilibrium make a group therapy necessary, performed in specialised rehabilitation centres, especially created for this children.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, systemic and intrathecal cytostatic treatment, neurological lesions.

În prezent este posibilă obținerea în 4 până la 6 săptămâni a remisiunii complete în procent de 80-100% la copiii diagnosticați cu leucemie acută limfoblastică (LAL).^{2,6,9}

În majoritatea protocoalelor, tratamentul LAL urmează succesiv faza de inducere, consolidare, intensificare și întreținere.

Unul din succese se datorează profilaxiei sistemului nervos central (SNC) prin chimioterapie intrarahidiană cu sau fără iradiere craniană.⁶

Riscul recăderii meningiene poate fi prevenit

prin administrarea sistemică de Methotrexat în doză medie sau înaltă și administrarea intrarahidiană în asociere cu citozin-arabinozidă. Radioterapia craniană este rezervată formelor cu risc înalt de recădere meningiană. Există opinii pro- și contra vizavi de necesitatea radioterapiei și studii liniare privind efectele tardive ale acesteia.^{5,6,8} Personal consider radioterapia craniană oportună în formele de LAL cu risc înalt.

Progresele uriașe făcute în tratamentul LAL fac ca speranța de viață a copiilor să fie de 2 ori mai mare decât a adulților.⁹

Pentru a da copiilor cu LAL o șansă maximă de vindecare sunt necesare reunirea a o serie de condiții care se pot realiza în centre specializate.

¹Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
²Clinica de Neuropsihiatrie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Maria Despina Baghiu, Clinica Pediatrie I, Str. Gheorghe Marinescu nr. 50, Târgu Mureș

A dispune de medicamente și protocoale terapeutice, nu este totul, ci experiența și „filtrul” hemato-oncologului pediatru în colaborare cu echipa formată din surori medicale, psiholog, părinți și să nu uităm progresele făcute în tratamentul complementar (pentru a evita durerea, vărsăturile, infecțiile, tratamentul transfuzional, asigurarea nutriției adecvate) sunt tot atât de importante ca și tratamentul citostatic aplicat.

SCOPUL LUCRĂRII

În clinica noastră tratamentul LAL se face după protocolul B.F.M. (Berlin-Munster-Frankfurt) acceptate de Societatea Internațională de Oncologie Pediatrică (SIOP). Manifestările neurologice constatate la copiii tratați cu citostatice au fost minore până la grave, tranzitorii și/sau persistente și au apărut în diferite etape ale tratamentului, motiv care ne-a determinat acest studiu.

Tabelul I. Caracteristicile clinice și de laborator ale pacienților.

Caracteristici	Lot A	Lot B	Lot C
Vârsta la dg.	5-15 ani (10,4)	3-9 ani (6,4)	2-15 ani (9,4)
F/B	4/1	2/3	3/2
Hb	5,02-7,6 g%	4,05-6,9 g%	3,20-7,2 g%
Trombocite/mm ³	43.000-63.000	30.000-50.000	20.000-48.000
Leucocite/mm ³	5.600-10.600	2.500-8.500	15.700-20.000
Ficat (cm)	5±2	3±2	3,9±20
Splina (cm)	3±1	1,5±1	3,3±2,6
Tipul de blaști	L1	4	3
	L2	1	2
	L3	0	0
Blaști % în MO	80%-90%	68%-92%	89%-98%
Risc*	Standard	1	2
	Mediu	3	3
	Înalt	1	0

*criterii de risc după SIOP 1996

Tabelul II. Riscul LAL (SIOP 1996 - modificat).

Criteriu	Risc STANDARD	Risc MEDIU	Risc ÎNALT
Vârsta	peste 1 an sub 6 ani	sub 1 an peste 6 ani	sub 1 an peste 6 ani
Numărul de leucocite la debut	<20.000/mm ³	>20.000/mm ³	<1000/mm ³ >20.000/mm ³
Examen clinic în ziua a 7-a după corticoterapie	Nu se palpează ficat, splină, ganglioni	nu se palpează	se palpează
Puncția MO în ziua a 15-a	blaști <5%	blaști >5%	blaști >5%
Puncția MO în ziua 33	blaști <5%	blaști <5%	blaști >5%
Translocatii cromozomiale	absente	absente	9:22 4:11
Imunologie T	absentă	absentă	prezentă

Tabelul III. Tratamentul citostatic.

	Lot A	Lot B	Lot C
Protocol I BFM-85	5	—	—
Protocol I BFM-90	—	5	—
Protocol I BFM-95	—	—	5
• Bloc I	—	—	1
• Bloc II	—	—	2
• Bloc III	—	—	2
Protocol M BFM-90	—	5	—
Protocol II BFM-90	5	5	5
Mtx I R. 10-12 mg/D	7 D/P	11 D/P	12 D/P
Ara-C I.R. 20-30 mg/D	—	0	3 D/P-2
SMD Mtx g/m ²	—	4000 mg/P	4000 mg/P
SMHD Ara-C mg/m ² 100-1000	1150 mg	1150 mg/P	7390 mg/P
Durata în luni a trat.	4,2	7,8	10,2

Mtx = methotrehat; SMD Mtx = methotrexat administrat sistemic în doză medie; SMHD Ara-C = citozin-arabinozid administrat sistemic în doză medie și înaltă; P = pacient

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a cuprins un număr de 15 copii cu diagnosticul de LAL, internați în Clinica Pediatrie I în perioada 1991-1998, care au fost repartizați în 3 loturi (A,B,C) în funcție de protocolul terapeutic administrat.

Evaluarea neurologică și psihică s-a efectuat înainte, în timpul și după terminarea tratamentului de inducție a remisiei și consolidare.

Criteriile de selecție pentru includerea în studiu au fost:

- lipsa manifestărilor SNC la debut
- absența în APP a unei meningite sau encefalite sau suferință cerebrală la naștere
- absența unor afecțiuni preexistente neurologice sau psihiatrice.

Examinările neuro-psiho-radiologice au fost următoarele:

- examen neurologic clinic
- examen neuro-psihic - scala Wechsler
- test de cultură
- test de memorie și concentrare
- examinarea fundului de ochi
- examen LCR
- electroencefalografie
- radiografie craniană AP și LL
- computer-tomografie.

Caracteristicile clinice și de laborator ale pacienților incluși în studiu sunt prezentate în tabelul I.

Tabelul IV. Modificări de echilibru afectiv.

Zile de la internare	Irascibilitate			Labilitate afectivă			Plăns facil		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
la internare	5	-	-	1	-	-	-	-	1
la 14 zile	5	4	4	3	-	-	5	-	-
la 30 zile	5	5	1	1	5	5	-	5	4

Tabelul V. Nevroza.

Zile	Astenică			Depresivă			Anxio-depresivă			Tulburări de comportament			
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	motor		limbaj	
internare													
30 zile	1						1						
60 zile	1						1						
100 zile	3			3	5	1				3	5	5	3
200 zile				5			2	3	5				
peste 200 zile				5	5	5	5	5	5	3	5	5	5

**continuarea activității școlare în 3 cazuri

Lotul A cuprinde copii cu grade diferite de risc, dar care au beneficiat de același tratament (la data respectivă - 1991 - neavând altă medicație la dispoziție), iar criteriile de risc au fost reevaluate după SIOP 1996 - modificat (Tabelul II).

Tratamentul citostatic administrat este redat în tabelul III. Remarcăm faptul că dozele de Methotrexat administrat intrarahidian nu diferă foarte mult de la un lot la altul, spre deosebire de administrarea sistemică de citozin-arabinozidă.

REZULTATE

Modificările de echilibru afectiv (Tabelul IV), sunt prezente de la internare la lotul A, deoarece copiii au mai fost anterior spitalizați și pregătirea psihologică a mamelor care însoțeau copiii a fost deficitară din lipsa unui psiholog permanent în clinică.

La 14 zile de la internare irascibilitatea este prezentă la toți copiii studiați, în special prin fenomenul de izolare de familie și colectivitatea corespunzătoare vârstei și mai ales prin comportamentul mamei față de copil, modificat de impactul cu diagnosticul de LAL. Diagnosticul se comunică ambilor părinți în termeni clari privind riscurile tratamentului cât și ale neefectuării acestuia. Pentru suportul fizic și psihic al copilului se internează și mama, dar în primele 14 zile este inefficientă ca suport psihic, necesitând ea însăși sprijin moral. Tulburările de echilibru afectiv au diminuat după 60 de zile de la internare.

Tabelul VI. Modificări EEG.

Absente			Activitate iritativă			Activitate disritmică			Cu focar iritativ temporal		
A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
0	1	1	3	1	1	0	0	1	2	3	2

Modificări CT - 2 cazuri din lotul C:

- scăderea densității periventriculare a substanței albe
- atrofie corticală cu dilatarea sistemului ventricular.

Factorul timp, respectiv spitalizarea mai mare de 60 de zile, este responsabil de instalarea tulburărilor de comportament motor și limbaj: crize de agitație de opoziționism exagerat, agresivitate față de personalul medical - fizică și verbală.

După 200 de zile de spitalizare toți copii din lotul A au prezentat semne de nevroză depresivă care ulterior s-a transformat în forma anxio-depresivă.

Copiii din lotul C au prezentat după 100 de zile de spitalizare forme diferite de depresie mascată (fizionomie tristă, voce stinsă), iar ulterior a apărut nevroza anxio-depresivă.

Deși există sistem de școlarizare în clinică, din cei 10 copii de vârstă școlară, doar 3 au fost capabili de a termina anul școlar în cursul spitalizării.

Tratamentul în cazurile de nevroză a fost indicat de neuro-psihiatru și a constatat din măsuri de psiho-igienă, neurobororante (vincamină, tanakina), anxiolitice (tioridazin, tranxene, carbamazepin) și în cazul tulburărilor de somn, nitraxepam sau oxazepam.

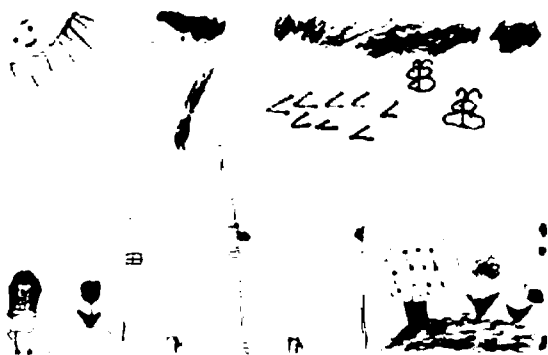


Figura 1.A.



Figura 1.B.



Figura 1.C.



Figura 1.D.

Modificările EEG au fost prezente la 13 copii: 5 din lotul A, 4 din lotul B și 4 din lotul C, fără a putea stabili o paralelă între acestea și agresivitatea tratamentului citostatic dar au apărut după 150 de zile de la începerea tratamentului (tabelul VI).

În 2 cazuri din lotul C au apărut și modificări ale sistemului ventricular cerebral cu fenomene de HIC (hipertensiune intracraniană), necesitând tratament depletiv (furosemid) și antiinflamator (dexametazonă i.v.) cu rezultate favorabile.

În figurile 1a,b,c,d, redăm evoluția psihologică a unei fete în vârstă de 7 ani la precizarea diagnosticului de LAL prin interpretarea desenelor efectuate în timpul spitalizării.

A. - nostalgie, tristețe (dorul de casă este evident prin dimensiunile casei mult mai mari în comparație cu celelalte elemente desenate (4.09.1994).

B. - plictiseală (repetarea elementelor desenate identice ca formă și dimensiune) - (26.09.1994).

C. - oboseală, indiferență - elemente diferite dar cu dimensiuni asemănătoare (26.12.1994).

D. - bucurie (sărbătoare) - externarea - (29.12.1994).

DISCUȚII

Rezultatele obținute arată modificări neurologice și psihice de grade diferite la toți copiii studiați.

Numărul mic de copii care au intrat în studiu nu ne permite concluzii elocvente vizavi de modificările neurologice și agresivitatea tratamentului citostatic deși modificări mai severe am constatat la lotul C.

Mtx și Ara-C în doze mari sunt responsabile de leziuni microangiopatice cerebrale cu manifestări ca: cefalee, modificări EEG, deficit de memorie, modificări de comportament.

Faptul că am constatat tulburări ale echilibrului afectiv la toți copiii lotului A din primele zile de la internare și apariția relativ tardiv la celelalte două loturi relevă lipsa de experiență psihologică a personalului nostru medical în perioada 1987-1992.

Am constatat că următorii factori au pondere diferită de la caz la caz:

- diagnosticul perceput de copil și părinți
- spitalizarea îndelungată (până la 300 de zile)

- izolarea, durerea, imobilizarea
- alopecie
- apetitul modificat, grețurile, vărsăturile
- hiperprotecția sau rejecția copilului bolnav de către familie
- culpabilitatea părinților
- manevrele de diagnostic și tratament invazive
- complicațiile
- sindromul de hipoxie cronică
- stressul.

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu studiile din literatură și arată că acești copii necesită evaluare neuro-psihiologică în timpul tratamentului de inducție și consolidare a remisiei și la distanță de 5-10-20 de ani de la debutul bolii.

Modificările de echilibru afectiv au apărut precoce chiar de la internare la 2/3 din copiii studiați și la toți copiii după 30 de zile de la internare.

Nevroza anxios-depresivă s-a instalat la 2 cazuri de la internare, la 11 cazuri după 30 de zile și la 2 cazuri după 200 de zile de la debutul bolii.

Nevroza astenică s-a instalat după 100 de zile de la internare la 4 cazuri iar cea depresivă la toți copiii după 200 de zile de la debutul bolii.

Tulburările de comportament au apărut la toți copiii după 100 de zile de la internare și s-au accentuat după 200 de zile de la debutul bolii.

Modificările EEG au fost prezente de tip iritativ la 5 copii, de tip disritmic la 1 copil și cu focar iritativ temporal la 7 copii (2A, 3B, 2C).

Activitatea școlară a fost continuată de 3 copii din 10 școlari; restul au amânat anul școlar în curs.

CONCLUZII

1. Manifestările neurologice de diferite intensități sunt prezente la toți copiii studiați.
2. Factorii incriminați în apariția modificărilor neurologice sunt multipli, cu pondere diferită de la caz la caz, fără a ne permite să incriminăm în exclusivitate tratamentul citostatic agresiv.
3. Contextul clinic al bolii și în special cel al investigațiilor invazive și al tratamentului prelungit impune personal medical adecvat și prezența permanentă a unui psiho-oncolog în secțiile de onco-hematologie pediatrică.
4. Supravegherea activă diferențiată psihologică de o echipă complexă (medic, părinți, educatori, psiholog).

5. Afectarea echilibrului afectiv determină practicarea terapiei de grup în centre specializate de reabilitare pentru acești copii.

6. În lipsa psihologului - monitorizăm data reapariției zămbetului copilului.

BIBLIOGRAFIE

1. ARJA H HARILA, SAARI, LEENA K VAINIONPAA ET AL - *Nerve lesions after therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia*, Cancer, 82, 1998:200-208
2. DANIEL M GREEN, PETER A REESE, ARTHUR M MICHAELUX ET AL - *Factors that influence the further survival of patients who survive five years after the diagnosis of cancer in childhood or adolescence*, Med Pediatric Oncol 22, 1994:91-96
3. GERALD M HAASE, ALVIN M MAUER, GREGORY H REAMAN - *Survivorship in childhood cancer*, Cancer, 4, 83, 1998:821-823
4. HARRIS P L - *Feeling happy, feeling sad*, Karges Gazette no. 62, sept. 1998:1-3
5. HOLGER HETZBERG, WALTER J HUX, ET AL - *Late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neurological findings in long-term survival of childhood ALL - an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance*, Med Pediatric Oncol, 28, 1997:387-400
6. JAMES M HILL, ALLICE B KORNBLITH, DANA JONES - *A comparative study of the long term psychosocial functioning of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated by intrathecal Methotrexate with or without cranial radiation*, Cancer, 1, 82, 1998:208-218
7. PLÜSS HANSFÜRG - *Childhood cancer*, Karges Gazette no. 62, 1998:11-12
8. HELEEN A REINDERS-MESSELINK, MARINA M SCOEMAKER, MARJOSIE HOFFE, LUDWIG N H GOEKEN, ANNOT KINGMA, META M VAN DEN BRIEL, WILLEM A KAMPS - *Fine motor and handwriting problems after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia*, Med Pediatric Oncol 27, 1996:551-555
9. SCHAISON G, LEBLANC T, AUDERC M F - *Leucémies aigues lymphoblastiques de l'enfant - progres dans l'esperance de vie*, Presse Med 26, 1997:178-183

Efectul factorului de stimulare granulocitară (Neupogen, G-CSF) în neutropenia instalată secundar tratamentului citostatic intensiv la copil

Maria Despina Baghiu, Ioan Muntean

Modul de administrare a G-CSF este intravenos (i.v.) și subcutanat (s.c.), dar se evidențiază o eficacitate mai bună în cazul administrării s.c. prin persistența mai îndelungată a G-CSF în ser. Doza este de 5 sau 10 $\mu\text{g/kg/zi}$. Aceste studii ne-au determinat să cercetăm rezultatele răspunsului hematopoietic în cazul celor două moduri de administrare și doze. În studiul nostru 6 copii cu mielosupresie în cadrul leucemiei acute limfoblastice au primit G-CSF în doză de 5 $\mu\text{g/kg/zi}$ i.v. sau s.c., după 24 de ore de la ultima doză de citostatic, timp de 10 zile. 6 copii în aceeași situație hematologică au primit G-CSF în doză de 10 $\mu\text{g/kg/zi}$ s.c. sau i.v. timp de 3 zile. S-a obținut răspuns hematopoietic adecvat atât prin administrarea i.v. cât și s.c. a G-CSF. Administrarea G-CSF în doză de 10 $\mu\text{g/kg/zi}$ indiferent de cale și timp de 3 zile este suficientă pentru a obține un răspuns hematopoietic adecvat la copii cu mielosupresie secundară tratamentului citostatic. Având în vedere că administrarea i.v. presupune un cost mai ridicat, iar administrarea s.c., durere locală zilnică, implicăm părinții și copilul să decidă modul de administrare a G-CSF.

Cuvinte cheie: leucemie, neutropenie, factori de stimulare granulocitară

The approved routes of administration for G-CSF (Neupogen) are intravenous (i.v.) and subcutaneous (s.q.), but limited evidence suggests that efficacy is greater with s.q. administration due to prolonged serum G-CSF concentrations. The dose of G-CSF is 5 or 10 $\mu\text{g/kg/day}$. This study was designed to determine if the hematopoietic response of i.v. G-CSF in children is comparable to results of s.q. G-CSF administrations and doses 5 $\mu\text{g/kg/day}$ versus 10 $\mu\text{g/kg/day}$. In our study G-CSF was given 5 $\mu\text{g/kg/day}$ i.v. or s.q. during 10 days, starting 24 hours after the last cytostatic dose for 6 children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). For 6 children in the same situation and diagnosis, G-CSF was given 10 $\mu\text{g/kg/day}$ s.q. or i.v. during 3 days. The hematopoietic response demonstrated that i.v. administration compares favorably with s.q. administration. G-CSF is more efficient in 10 $\mu\text{g/kg/day}$ anyway of the route of the administration and 3 days are enough for to obtain an adequate hematopoietic response in children treated with myelosuppressive cancer chemotherapy. Since i.v. is more costly than s.q., and s.q. administration is associated with a daily painful injection, the parents and child should be involved in the choice of administration method.

Keywords: leukaemia, neutropenia, granulocyte colony stimulating factor

Se cunoaște de 30 de ani existența factorilor care controlează hematopoieza activând transformarea rapidă a celulelor progenitoare în celule mature. Purificarea și clonarea factorilor de stimulare a hematopoiezei a creat o nouă clasă de agenți terapeutici în care se încadrează și factorul de stimulare a clonei granulocitare (G-CSF), preparatul comercial fiind Filgrastim sau Neupogen.¹

Purificarea și clonarea moleculară a Filgrastimului a început în 1986 și a fost utilizat la bolnavi cu cancer tratați cu citostatice în

februarie 1991 în Statele Unite ale Americii. Inițial Filgrastimul a fost folosit ca tratament adjuvant, ameliorând neutropenia secundară tratamentului citostatic.²

Folosirea G-CSF a redus infecțiile bolnavilor cu cancer, a redus mult durata de spitalizare a acestora și face posibil tratamentul citostatic în doze înalte sub forma de "bloc".⁴

În Europa Centrală și de Vest se folosește G-CSF din 1993, iar în clinica noastră (Clinica Pediatrie nr. 1 din Târgu Mureș) din 1995.^{5,6}

Studiile existente în literatura de specialitate privind rezultatele tratamentului cu Neupogen în diferite doze și căi de administrare ne-au determinat să urmărim rezultatele răspunsului terapeutic prin administrarea preparatului intravenos (i.v.) și subcutanat (s.c.) în doze de 5 $\mu\text{g/kg/zi}$ și 10 $\mu\text{g/kg/zi}$.^{7,8,9}

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat în cadrul Universității de Medicină și Farmacie la Clinica Pediatrie nr.1, Compartimentul de Hemato-oncologie Pediatrică în perioada 1995-1997.

Pacienții au fost 12 copii, 5 băieți și 7 fete cu vârsta cuprinsă între 1 an și 10 luni și 16 ani și au fost tratați cu chimioterapie convențională pentru leucemie acută limfoblastică (LAL) după protocolul BFM-90 și BFM-95.

Neupogenul s-a administrat la numărul de leucocite de $1000/\text{mm}^3$ și neutrofile sub $500/\text{mm}^3$. Caracteristicile clinice ale pacienților incluși în studiu sunt prezentate în tabelul I.

Tabelul I. Caracteristicile clinice ale pacienților incluși în studiu

Caracteristici	Pacienți
Numărul Pacienților	12
Vârsta	1 an și 10 luni - 16 ani
Sexul M/F	5/7
LAL	cu risc standard 4 cu risc mediu 1 cu risc înalt
Instalare de cateter venos central	5
Tratament antibiotic cu spectru larg	7
Tratament cu Biseptol	5
Tratament antifungic cu Diflucan	7

Tabelul II. Episoadele febrile în timpul neutropeniei la cele două loturi de copii

Tipul infecției	NEUPOGEN 5 $\mu\text{g/kg/zi}$	NEUPOGEN 10 $\mu\text{g/kg/zi}$
Rinofaringită	4	2
Pneumonie	6	0
Mucozită	1	3
Varicelă	1	0

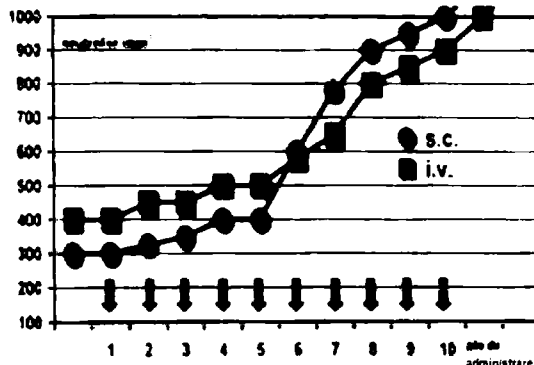
Monitorizarea clinică și hematologică a bolnavilor a cuprins următoarele:

- curba febrilă (temperatura s-a măsurat axilar),
- nr. hematii $/\text{mm}^3$, leucocite $/\text{mm}^3$, trombocite $/\text{mm}^3$, formula leucocitară,
- bilirubinemia,
- FAL (fosfataza alcalină),
- LDH (lactico-dehidrogenaza),
- GOT (transaminaza glutamic oxalacetică),
- GPT (transaminaza glutamic piruvică),
- Ureea,
- Creatinina,
- ionograma (Na^+ , K^+).

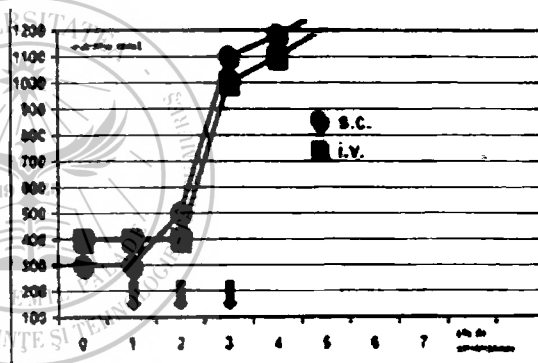
REZULTATE

În cazul administrării Neupogenului în doză de 5 $\mu\text{g/kg/zi}$ în perfuzie endovenoasă timp de o oră în soluție de glucoza 5%, numărul de neutrofile a început să crească după 6 zile de

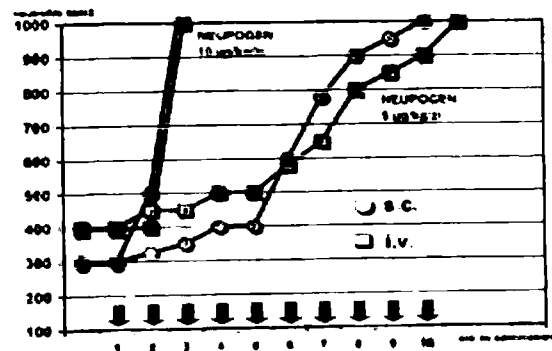
tratament ajungând în ziua 10 la valori între 800-1000/ mm^3 . În cazul administrării Neupogenului s.c. în aceeași doză numărul neutrofilelor a urmat aproximativ aceeași curbă (vezi graficul 1).



Graficul I. NEUPOGEN 5 $\mu\text{g/kg/zi}$



Graficul II. NEUPOGEN 10 $\mu\text{g/kg/zi}$



Graficul III.

Pentru a reduce perioada de neutropenie și mai ales pentru a putea respecta protocolul citostatic am administrat în 6 cazuri Neupogenul în doză de 10 $\mu\text{g/kg/zi}$ folosind ambele căi de administrare și aceleași condiții

hematologice anterior expuse. Numărul neutrofilelor a avut un ritm rapid de creștere de la 200/mm³ la 500/mm³ în a 2-a zi de la administrare, iar după a 3-a zi neutrofilele au atins numărul de 1000/mm³. Creșterea numărului de neutrofile a urmat aceeași curbă indiferent de modul de administrare (vezi graficul 2). O ilustrare comparativă privind eficiența administrării Neupogenului în doză de 10 μg/kg/zi vizavi de 5 μg/kg/zi este prezentată în graficul 3. Episoadele febrile au fost mai frecvente la lotul de copii la care s-a administrat doza mai mică de Neupogen (vezi tabelul II) Având în vedere durata lungă de spitalizare a copiilor cu diagnosticul de L.A.L. și faptul că fiecare manevră de diagnostic și tratament constituie un impact psihologic pentru acești copii, modul de administrare i.v. sau s.c. a fost stabilit de comun acord cu copiii și/sau părinți.

CONCLUZII

1. Neutropenia este un moment dificil în tratamentul copilului cu LAL.

2. Neutropenia este însoțită în majoritatea cazurilor de semne de infecție acută; cele mai frecvente sunt infecțiile căilor respiratorii superioare: rinofaringita acută, traheobronșita, pneumonia, varicela.

3. Tratamentul citostatic nu se poate aplica conform protocolului în absența administrării G-CSF (Neupogen).

4. Administrarea G-CSF a fost cea mai eficientă în doză de 10 μg/kg/zi s.c. sau i.v.

5. Complanța copiilor la modul de administrare a Neupogenului este bună, dar au preferat administrarea i.v.

6. Deși costul tratamentului cu Neupogen în doză de 10 μg/kg/zi este mai ridicat decât al tratamentului antibiotic, costurile per ansamblu se reduc datorită scurtării duratei de spitalizare.

BIBLIOGRAFIE

1. WELTE K, GABRILOVE J, BROUCHOUD H, PLATZER E, MORSTYN G - *Filgastim (r-met Hu G-CSF): The first 10 Years*, Blood, 1996, 88:1907-1923
2. HOGUND M, SMEDMYR B, SIMONSSON B, TOTTERMAN T AND BENGSSON M - *Dose-dependent mobilisation of haematopoietic progenitor cells in healthy volunteers receiving glycosylated r-Hu G-CSF*, Bone Marrow Transplantation, 1996, 18:19-27
3. GEISSLER K, KOLLER E, HINTERBERGER W, NIEDERWIESER D, KNOBL P, PAPINGER I - *Concomitant administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and induction chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL)*, Blood, 1994, 84:10-23:1a
4. BLEAHU DL - *Leucemiile acute limfoblastice la copil*, București 1997
5. BAGHIU D, MUNTEAN I - *Dificultăți în tratamentul leucemiei limfoblastice acute la copil în momentul instalării aplaziei medulare*, Conferința de oncopediatrie, București 14-15 iunie 1996
6. BAGHIU D, MUNTEAN I, KISS E, ERCSEI I, STETIU I - *Tratamentul neutropeniei severe post chimioterapie citostatică la copil cu LAL*, Revista de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, vol.43, 1997
7. GANSER A - *Aggressive chemotherapy with G-CSF priming is effective for advanced myelodysplastic syndromes and high-risk acute myeloid leukemia: early results*, Onco-hematology, 1997, 1:3-5
8. DALE DC - *Colony stimulating factors for the treatment of severe neutropenia (Meeting abstract)*. 3rd - International Conference: Clinical Applications of Cytokines and Growth Factors in Hematology and Oncology, 1995:19-20
9. LEYVAZ S, KETTERER N, PERCY L, BAUER J - *Intensification of chemotherapy for the treatment of solid tumours: feasibility of a 3 fold increase in dose intensity with peripheral blood progenitor cells and granulocyte colony-stimulating factor*, British Journal of Cancer, 1993, 72:178-182

Tratamentul simultan al infecției cu *Helicobacter pylori* și al infestației cu *Giardia lamblia*

Simona-Maria Bătagă¹, Ana Bratu², Török Imola¹, Corneliu Dudea³

Scopul lucrării este studiul tratamentului la pacienții la care este prezentă atât infecția cu *Helicobacter pylori*, cât și infestația cu *Giardia lamblia*. Dată fiind incidența mare a *Helicobacter pylori* și a *Giardia lamblia* la noi în țară, aceste două microorganisme se pot găsi împreună la același pacient. Astfel, la 41% din pacienții cu *Giardia lamblia* s-a depistat și *Helicobacter pylori*. Studiul a inclus 60 de pacienți care au fost împărțiți în două loturi similare, lotul A și lotul B. La lotul A s-a administrat tratament anti-*Helicobacter pylori* cu Omeprazol (Losec) 2x20mg/zi și Helicocin (Metronidazol 3x500mg/zi și Amoxicilină 3x750mg/zi) timp de 7 zile. După 14 zile de la terminarea acestei cure s-a efectuat o cură de consolidare pentru *Giardia lamblia*, respectiv s-a administrat Ornidazol (Tiberal) 2x250mg/zi, 3 zile consecutiv. La lotul B s-a efectuat doar prima cură. Rezultatele arată o diferență nesemnificativă în privința eradicării *Helicobacter pylori* la cele două loturi, dar semnificativă în privința eradicării *Giardia lamblia*, diferență evidentă la 6 luni de zile. Astfel, la lotul B *Giardia lamblia* reapare la 50% din pacienți după 6 luni de zile. Se atenționează asupra importanței depistării celor două microorganisme, pentru a se face un tratament concomitent. Se insistă pe folosirea pentru tratamentul *Helicobacter pylori* a schemei Metronidazol și Amoxicilină, asigurându-se astfel și tratamentul *Giardiei lamblia*. Administrarea Ornidazolului la 14 zile asigură consolidarea tratamentului *Giardiei lamblia*.

Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori*, *Giardia lamblia*, tratament

The purpose of the study is to find a simultaneous treatment for both Helicobacter pylori (HP) and Giardia lamblia (GL). Both micro-organisms are very common in our country. About 41% of the patients with GL have in the same time the infection with HP. The study included 60 patients randomised in two groups, group A and group B. Group A received treatment with: Omeprazol (Losec) 2x20mg/day and Helicocin (Metronidazol 3x500mg/day and Amoxicilline 3x750mg/day) for 7 days. After 14 days they received the second treatment for GL, consisting in Ornidazole (Tiberal) 2x250mg/day, for 3 days. Group B received only the first therapy, the anti-HP treatment. The results demonstrates that in the eradication there were no significant differences. In the eradication of GL, after 6 months from the treatment there were significant differences, in 50% of the patients, GL was present again, in group B. We concluded that it is important to diagnose the both micro-organisms, and to treat them together. The combination of Amoxicilline and Metronidazol is good for both HP and GL, and a consolidation with Ornidazole ensures a good eradication of GL.

Key words: *Helicobacter pylori*, *Giardia lamblia*, treatment.

De la descoperirea *Helicobacterului pylori*, din anul 1993 de către Warren și Marshal,¹ tratamentul acestuia a cunoscut multiple variante.^{2,3}

În prezent, conform Consensului de la Maastricht din 1996,^{4,5} sunt recomandate următoarele scheme terapeutice, timp de 7 zile:

A. Metronidazol 3x400mg + Amoxicilină 3x500mg + Omeprazol 2x20mg,

B. Claritromicină 2x250mg + Metronidazol 2x400mg + Omeprazol 2x20mg,

C. Amoxicilină 2x1000mg + Claritromicină 2x500mg + Omeprazol 2x20mg.

La această triplă terapie se poate asocia și cvadrupla terapie, respectiv un preparat pe bază de subcitră de bismut, de tipul De-NOL.^{6,7}

În tratamentul *Giardiei lamblia* (GL) s-au încercat, de asemenea, multiple scheme terapeutice, fără a se ajunge la un consens.^{8,9} În prezent se preferă Metronidazolul, Tinidazolul sau Ornidazolul, în două sau chiar trei cure consecutive.

O problemă interesantă din punct de vedere terapeutic o ridică asocierea *Helicobacter pylori* și *Giardia lamblia* la același pacient.^{10,11} După cum rezultă din studiile de specialitate, infestația cu *Giardia lamblia* este mult amplificată datorită antisecretoarelor, indiferent de tipul acestora.^{12,13} Conduita terapeutică la acești pacienți este problematică.^{14,15}

¹Clinica Medicală I, Compartimentul de Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Medicală I, Compartimentul de Gastroenterologie

³Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Simona-Maria Bătagă, Clinica Medicală I, Compartimentul de Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, nr.38

MATERIAL ȘI METODĂ

În studiu au fost incluși 60 de pacienți la care a fost prezentă infecția cu *Helicobacter pylori* și infestația cu *Giardia lamblia*. La toți pacienții s-a efectuat endoscopie digestivă superioară cu endoscop Olympus XQ-30. Diagnosticul a fost pus pe baza biopsiilor gastrice și duodenale colorate cu hematoxilin-eozină și Giemsa. Pentru diagnosticul de HP s-au folosit de asemenea testele rapide de urează (CP-Test) și teste pe bază de anticorpi. Pentru controlul lambliazei s-a efectuat și tubaj duodenal.

Pacienții au fost randomizați în două loturi distincte: lotul A și lotul B (fiecare alcătuit din 30 de pacienți) asemănătoare ca și vârstă și sex. Fiecare lot a primit un anumit tratament. După 2 luni și după 6 luni s-a efectuat controlul endoscopic și histologic al ambelor loturi.

S-a urmărit eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* și a infestației cu *Giardia lamblia*.

Examenul endoscopic inițial al duodenului a evidențiat următoarele aspecte:

Tabelul I. Aspectul endoscopic al duodenului înainte de tratament la cele două loturi de pacienți.

Duodenita endoscopică	Lotul A		Lotul B	
	Nr.	procente	Nr.	Procente
Duoden normal	7	23,33%	6	20%
Eritematoasă	10	33,33%	12	40%
Erozivă	6	20%	5	16,66%
Hipertrofică	1	3,33%	1	3,33%
Nodulară	0	0	0	0
Atrofică	0	0	0	0
Ulcer duodenal	6	20%	6	20%
TOTAL	30	100%	30	100%

Duodenul a avut mucoasa normală la aproximativ 22% din pacienți. Predomină aspectul de duodenită eritematoasă, (36,66%). La 14(23,33%) pacienți aspectul eritematos a fost cu pete sau "spoturi" albe. Duodenitele erozive au fost frecvente, iar la 4 pacienți s-au evidențiat eroziuni concentrice.

Din punct de vedere histologic duodenitele au prezentat aspecte variate:

Tabelul II. Aspectul histologic inițial al duodenului la loturile examinate

Duodenita histologică	Lotul A		Lotul B	
	Nr.	procente	Nr.	procente
Mucoasa normală	0	0%	0	0
Gr.I	13	43,33%	15	50%
Gr.II	9	30%	8	26,66%
Gr.III	8	26,66%	7	23,33%
TOTAL	30	100%	30	100%

Examinarea endoscopică a stomacului a relevat următoarele aspecte:

Tabelul III. Aspectul inițial al stomacului la loturile examinate

Gastrita endoscopică	Lotul A		Lotul B	
	Nr.	Procente	Nr.	Procente
Gastrita eritematoasă	15	59%	16	53,33%
Gastrită erozivă	11	36,66%	13	43,33%
Gastrita hipertrofică	1	3,33%	0	0
Gastrita atrofică	2	6,66%	1	3,33%
Gastrita hemoragică	0	0	0	0
Gastrita de reflux	1	3,33%	0	0
Total	30	100%	30	100%

Rezultatele histologice obținute la biopsia gastrică au fost incluse în acest tabel, folosind clasificarea Sydney:

Tabelul IV. Repartizarea topografică a gastritelor la cele două loturi, înainte de tratament.

Stomac	Lotul A		Lotul B	
	Nr.	procente	Nr.	procente
Stomac normal	0	0	0	0
Gastrita antrală	22	73,33%	20	66,66%
Gastrită corporeală	4	13,33%	6	20%
Pangastrită	4	13,33%	4	13,33%
Total	30	100%	30	100%

Tabelul V. Histologia gastritelor la loturile studiate, înainte de tratament.

Variabilă gradabilă	Lotul A		Lotul B	
	Nr	Proc.	Nr.	Proc.
HP	30	100%	30	100%
Inflamație	8	26,66%	10	33,33%
Activitate	11	36,66%	14	46,66%
Atrofie	2	6,66%	5	16,66%
Metaplazie intestinală	17	56,66%	16	53,33%

Cazuri de gastrită. Topografie

Numărul gastritelor a fost similar; au predominat gastritele antrale, cu o medie de 69,99%.

Diagnosticul histologic al gastritelor
Histologia gastrică, conform clasificării Sydney, este arătată în tabelul V.

Cele două loturi au avut aspecte endoscopice și histopatologice similare.

La lotul A s-a administrat:

- Losec (Omeprazol) 2x 20mg/zi 7 zile
- Helicocin (Metronidazol 3x500mg/zi)
- (Amoxicilină 3x750mg/zi)

După 14 zile la acest lot s-a continuat cu administrarea curei pentru lambliază, respectiv: Tiberall (Ornidazol) 2x250mg/zi, 3 zile consecutiv.

La lotul B s-a administrat doar cură pentru HP:

- Losec (Omeprazol) 2x 20mg/zi 7 zile
- Helicocin
- (Metronidazol 3x500mg/zi)
- (Amoxicilină 3x750mg/zi)

REZULTATE

Controlul endoscopic duodenal la 2 luni a arătat următoarele rezultate:

Tabelul VI. Aspectul endoscopic al duodenului la două luni de tratament

Duodenita endoscopică	Lotul A		Lotul B	
	Nr.	procente	Nr.	procente
Duoden normal	28	93,33%	24	80%
Eritematoasă	2	6,66%	4	13,33%
Erozivă	0	0	1	3,33%
Hipertrofică	0	0	1	3,33%
Nodulară	0	0	0	0
Atrofică	0	0	0	0
Ulcer duodenal	0	0	0	0
Total	30	100%	30	100%

Endoscopic, după două luni de la tratament am avut deci următoarele rezultate:

• La toți cei 12 pacienți cu ulcer duodenal a fost prezentă cicatrizarea.

• La lotul A duodenul a avut un aspect endoscopic normal la 93,33% din pacienți.

• La lotul B duodenul a avut un aspect normal la 80% din pacienți. Diferența nu este semnificativă statistic.

Din punct de vedere histologic, practic am avut aceleași rezultate.

Tabelul VII. Aspectul histologic al duodenului la două luni de tratament.

Duodenita histologică	Lotul A		Lotul B	
	Nr.	procente	Nr.	procente
Mucoasa normală	26	86,66%	24	80%
Gr.I	4	13,33%	6	20%
Gr.II	0	0	0	0
Gr.III	0	0	0	0
TOTAL	30	100%	30	100%

La două luni, nu există diferențe histologice statistic semnificative. S-a urmărit și prezența sau absența *Giardiei lamblia* din biopsiile duodenale.

Tabelul VIII. Situația lambliazei la 2 luni de la tratament

	Lotul A	Lotul B
GI prezent	0	1
GI eradicat	30	29

Giardia lamblia a dispărut practic la ambele loturi. Probabil datorită metronidazolului s-a reușit și la al doilea lot dispariția *Giardiei lamblia*.

La nivelul stomacului s-a urmărit eficiența tratamentului prin eradicarea *Helicobacter pylori*.

Am avut următoarele rezultate:

Tabelul IX. Situația HP la 2 luni de la tratament

	Lotul A	Lotul B
HP prezent	0	0
HP eradicat	30	30

În privința *Helicobacter pylori*, la nivel gastric nu s-a mai evidențiat infecția la nici un pacient.

2. S-a urmărit în continuare controlul endoscopic și histologic la 6 luni de zile de la terminarea tratamentului.

Tabelul X. Aspectul endoscopic al duodenului după 6 luni de la tratament

Duodenita endoscopică	Lotul A		Lotul B	
	Nr.	procente	Nr.	procente
Duoden normal	26	86,66%	18	60%
Eritematoasă	4	13,33%	7	23,33%
Erozivă	0	0	4	13,33%
Hipertrofică	0	0	1	3,33%
Nodulară	0	0	0	0
Atrofică	0	0	0	0
Ulcer duodenal	0	0	0	0
Total	30	100%	30	100%

La 6 luni de zile se observă o diferență semnificativă statistic ($p < 0,04$), respectiv numărul cazurilor cu duoden normal este mult mai mare la lotul A față de lotul B. Ulcerele duodenale au rămas în continuare cicatrizate.

La examinarea endoscopică duodenală la 6 luni s-au obținut rezultatele expuse în tabelul XI.

Și histologic apar diferențieri: la lotul A duodenul are mucoasa normală la 80% din pacienți, față de lotul B unde apare doar la 50% din aceștia.

Tabelul XI. Aspectul histologic al duodenului la 6 luni de la tratament

Duodenita histologică	Lotul A		Lotul B	
	Nr.	procente	Nr.	procente
Mucoasa normală	24	80%	15	50%
Gr.I	6	20%	11	36,66%
Gr.II	0	0	4	13,33%
Gr.III	0	0	0	0
TOTAL	30	100%	30	100%



Figura 1. Evoluția histologiei duodenale la cele două loturi

Tabelul XII. Situația lambliazei la 6 luni de la tratament

	Lotul A	Lotul B
GI prezent	0	15
GI eradicat	30	15

Gastric s-a determinat prezența HP astfel:

Tabelul XIII. Situația HP la 6 luni de la tratament.

	Lotul A	Lotul B
HP prezent	4	6
HP eradicat	26	24

Histologic s-a evidențiat și Giardia lamblia prezentă, care probabil că a determinat și modificările duodenale.

Între cele două loturi nu există diferențe semnificative statistic ($p=0,1265$). Practic, eradicarea Helicobacter pylori s-a realizat în proporție de 86,66% la lotul A și în proporție de 80% la lotul B.

CONCLUZII

- Cele două loturi formate din câte 30 de pacienți cu infecție cu Helicobacter pylori și infestație cu Giardia lamblia au fost similare din punct de vedere al sexului, vârstei și patologiei.

- Controlul la două luni nu a evidențiat diferențe majore în privința Helicobacter pylori și Giardia lamblia.

- La 6 luni rezultatele au fost diferite:

1. Lambliaza a fost din nou prezentă la 50% din pacienții din lotul B, respectiv lotul care nu a primit a doua cură cu Tiberol (Ornidazol). Reapariția lambliazei se datorează probabil supraviețuirii chistelor, la nivelul cărora metronidazolul nu poate penetra. Este posibil să fie vorba de o recidivă și nu de o reinfecție. Diferențele între cele două loturi sunt semnificative statistic ($P<0,04$).

2. În privința Helicobacter pylori nu există diferențe semnificative ($P>0,05$) între cele două loturi. Eradicarea la 6 luni a fost de 86,66% la lotul A față de 80% la lotul B. Nu se poate spune dacă a fost vorba de recidive sau de reinfecții.

- În concluzie, la pacienții la care este prezentă atât infecția cu Helicobacter pylori, cât și infestația cu Giardia lamblia recomandăm:

1. Dintre cele trei combinații de antibiotice validate de consensul de la Maastricht pentru tratamentul Helicobacter pylori, asocierile cu metronidazol asigură și tratamentul Giardia lamblia. Pentru chisturile de Giardia lamblia restante, este indicat a se efectua și o cură cu Tiberol (Ornidazol), pentru a elimina definitiv Giardia lamblia.

2. Este preferabil ca antisecretoarele să se administreze în cure scurte, de 7 zile, pentru a nu scădea aciditatea gastrică în mod prelungit și a favoriza astfel dezvoltarea lambliazei, inclusiv gastrice.

3. Având în vedere incidența mare a Helicobacter pylori și a Giardia lamblia în țara noastră, este preferabil să se încerce depistarea ambelor microorganisme și efectuarea tratamentului concomitent. În acest mod nu se selectează tulpini de Giardia lamblia sau Helicobacter pylori rezistente la metronidazol.

4. Schema terapeutică cu Helicocin 3x1 și Losc 2x20mg 7 zile, urmată la 14 zile de Tiberol 2x250 3 zile consecutiv, a dat rezultate bune atât privind eradicarea Helicobacter pylori, cât și a Giardia lamblia.

BIBLIOGRAFIE

- MARSHALL B, WARREN J R - *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*, Lancet, 1984, 1:1311-1315
- PENSTON J G - *Helicobacter pylori eradication - Understandable caution but no excuse for inertia*, Aliment Pharmacol Ther, 1994, 8:369-89

3. LAßENZ J, TILLENBURG B, PETTZ U, ET AL - *Efficacy of Omeprazol one year after cure of helicobacter pylori infection in duodenal ulcer patients*, Am J Gastroenterol, 1997, 92:576-82
4. THE EUROPEAN HELICOBACTER PYLORI STUDY GROUP - *Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection*, The Maastricht Consensus Report, GUT, 1997, 41:8-13
5. WALSH JH, PETERSON WL - *The treatment of Helicobacter pylori infection in the management of peptic ulcer disease*, N Engl J Med 1995, 333:984-91
6. TYTGAT G N J - *Treatments that impact favourably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence*, Aliment Pharmacol Ther, 1994, 8:359-68
7. AXON AT - *Treatment of Helicobacter pylori: future therapeutic and prophylactic perspectives*, Gut 1998, 43:S70-73
8. MANDELL GL, DOUGLAS RG, BENNETT JE - *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Ed. Churchill Livingstone, 1988:1552-1555
9. RADULESCU S, MEYER EA - *Parazuologie medicală*, Editura ALL, București, 1994:49-60
10. BAȚAGA S, BRATU A, DUDEA C, ET AL - *Dyspeptic syndrome due to Helicobacter pylori and Giardia lamblia*. Digestion 1998, 59:219
11. DOGLIONI C, DE BONI M, CIELO R, ET AL - *Gastric giardiasis*, J Clin Pathol 1992, 45:964
12. REYNAERT H, FERNANDES E, BOURGAIN C - *Proton-pump inhibition and gastric giardiasis: a causal or casual association?* J Gastroenterol 1995, 30:775-8
13. KADER SA, MANSOUR AM, MOHRAN Z AND COLAB - *A study on the relation between proton pump inhibitor and gastric giardiasis*, J Egypt Soc Parasitol 1998, 28:149-57
14. OBERHUBER G, KASTNER N, STOLTE M - *Giardiasis: a histologic analysis of 567 cases*, Scand J Gastroenterol 1997, 32:48-51
15. QUINCEY C, JAMES PD, STEELE RJ - *Chronic giardiasis of the stomach*, J Clin Pathol 1992, 45:1039



Aspecte endoscopice și histopatologice ale duodenitei lambliazice

Simona-Maria Bătagă¹, Corneliu Ducea², Cristina Hajdu³

Giardia lamblia este un parazit cu o incidență mare în țara noastră. Datele din literatură semnalează diverse aspecte endoscopice legate de prezența lambliaziei. S-a încercat chiar și punerea diagnosticului de lambliază pe criterii endoscopice. Studiul urmărește modificările endoscopice și histopatologice produse de lambliază la nivelul mucoasei duodenale. Au fost luați în studiu 214 pacienți care au fost investigați gastroscopic. Pacienții au fost îndrumați la endoscopie digestivă superioară cu diverse diagnostice de trimitere, în general de ulcer duodenal. Pacienților li s-a efectuat gastroscopie și s-au prelevat biopsii duodenale și gastrice. Biopsiile au fost colorate cu hematoxilin-eozină pentru *Helicobacter pylori* și cu Giemsa pentru *Giardia lamblia*. Pentru control s-a efectuat și CP-testul pentru *Helicobacter pylori* și tubaj duodenal pentru lambliază. Rezultatele indică o incidență mare a duodenitei lambliazice endoscopice. Se pot considera specifice: duodenita eritematoasă cu depozite mici, nodulare, albicioase (60,46%) și eroziunile concentrice care s-au vizualizat la 4,16% din cazuri. Histologia duodenală a arătat o incidență a duodenitelor de 100%. S-au întâlnit duodenite de toate gradele, predominând cele de gradul I (76,63%). Se concluzionează că aspectele endoscopice duodenale și histopatologice sunt tipice lambliaziei.

Cuvinte cheie: *Giardia lamblia*, endoscopie, histopatologie

Giardia lamblia is a frequent parasite in our country. In the literature, endoscopic aspects of *Giardia duodenitis* are mentioned. Some authors tried even to make the diagnosis on endoscopic criteria. The purpose of the study is to find the endoscopic and histopathologic changes produced by giardiasis. 214 patients entered this study and underwent upper digestive endoscopy. Duodenal and gastric multiple biopsies were taken. Biopsies were stained with hematoxylin-eosine for *Helicobacter pylori* and Giemsa for *Giardia lamblia*. CP-test was also performed for *Helicobacter* and duodenal aspirate for giardiasis. The results indicates a high incidence of endoscopic and histopathologic duodenitis in patients with giardiasis. The whitish spots on the erythematous duodenitis (60,46%) and concentric exulcerations (4,16%) might be considered specific. On histology samples all the cases presented duodenitis, the first degree duodenitis was the most common (76,63%). It is concluded that there are specific endoscopic and histopathologic features of giardiasis.

Key words: *Giardia lamblia*, endoscopy, histopathology

Giardia lamblia (GL) are o repartitie universală, mai frecventă în țările în curs de dezvoltare, cu o stare economică și sanitară precară.¹

Patogenitatea lambliaziei este condiționată de mai mulți factori:²

- virulența tulpinii
- numărul paraziților ingerați
- răspunsul imun al gazdei.

Pentru a explica patogenitatea giardiei s-au formulat mai multe ipoteze, fără a se reuși o explicație certă. În ultimii ani s-au determinat și virusuri specifice lambliaziei, numite "Giardiavirusuri".^{3,4}

Două dintre aceste virusuri au fost identificate

și conțin ARN dublu catenar. Unii autori consideră că există variate subtipuri de "Giardiavirusuri", iar patogenitatea GL ar fi dependentă și de existența virusurilor.^{5,6,7}

Datele din literatură semnalează diverse aspecte endoscopice legate de prezența lambliaziei.⁸ S-a încercat chiar și punerea diagnosticului de lambliază pe criterii endoscopice. Aspectul duodenului poate fi:

- aparent normal endoscopic,
- noduli punctiformi albicioși pe o mucoasă cu un patern focal sau difuz,
- exulcerații albicioase longitudinale sau circulare-în infestații masive.

Diverse studii indică modificări histologice ale mucoasei duodenale la oameni,^{9,10} cum ar fi:

- inflamație acută focală, mai pregnantă la nivelul criptelor și la nivelul laminei propria, formată din leucocite polimorfonucleare,
- indicele mitotic epitelial este crescut,

¹Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Laboratorul de Anatomie-patologică, Spitalul Județean Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Simona-Maria Bătagă, Clinica

Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș,

Str.Gheorghe Marinescu, Nr 38

- hipertrofia criptelor,
- aplatizarea vilozităților,
- reducerea microvililor.

Unii autori au încercat o corelație între numărul de trofozoiti din suc duodenal și duodenita provocată. Astfel, la o densitate de 10000/ml de paraziți s-a evidențiat o înălțime scăzută a vilozităților și o proporție redusă de atrofie vilozitară. La o densitate sub 10000/ml s-a evidențiat o adâncime crescută a criptelor.¹¹ La copii s-au descris cazuri de gastropatie hipertrofică cu polipi gastrici care au dispărut la 15 luni de la tratarea giardiozei.¹²

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost luați în studiu 214 pacienți care au fost investigați gastroscopic. Pacienții au fost îndrumați la endoscopie digestivă superioară cu diverse diagnostice de trimitere.^{13,14} În general diagnosticul prezumtiv a fost de ulcer duodenal (71,80%). Pacienților li s-a efectuat gastroscopie și s-au prelevat biopsii duodenale și gastrice. Biopsiile au fost colorate cu hematoxilin-eozină pentru *Helicobacter pylori* (HP) și cu Giemsa pentru GL. Pentru control s-a efectuat și CP-testul pentru HP și tubaj duodenal de control pentru GL.

REZULTATE

1. Pacienții cu lambliază au avut în general vârste tinere. Se remarcă 8 pacienți sub 20 de ani dar și 2 peste 80 de ani.

Tabelul I. Repartiția pe grupe de vârstă a pacienților cu lambliază

Vârsta	< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	70-80	> 80	Total
Nr.	8	27	41	54	43	33	6	2	214
%	3,73	12,61	19,15	25,23	20,09	15,42	2,80	0,93	100

Tabelul III. Tipul duodenitei eritematoase la pacienții cu lambliază

Tipul duodenitei eritematoase	Nr. pacienți	Procente
Duodenită eritematoasă	51	39,53%
Duodenită eritematoasă cu depozite albicioase	78	60,46%
Total	129	100%

Se remarcă o implicare a tuturor vârstelor, cu o predominanță între 31-60 de ani, cu scăderea incidenței lambliazei după vârsta de 70 de ani.

2. Repartizarea pe sexe indică o ușoară predominanță a sexului feminin. Astfel, femeile au avut o pondere de 68,75%, iar bărbații de 31,25%. Acest lucru este reprezentat și în figura 1.

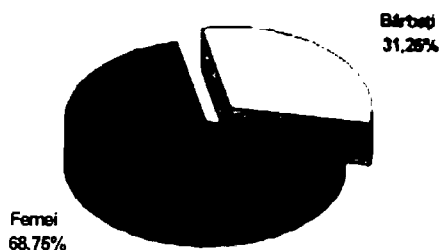


Figura 1. Repartizarea pe sexe a pacienților cu lambliază

Tabelul II. Aspectul endoscopic al duodenului la pacienții cu lambliază

Duoden aspect endoscopic	Nr. pacienți	Procente
Duoden normal	44	20,56%
Duodenită eritematoasă	129	60,28%
Duodenită erozivă	22	10,28%
Duodenită atrofică	2	0,93%
Duodenită nodulară	5	2,33%
Duodenită hipertrofică	0	0
Ulcer duodenal	12	5,60%
Total	214	100%

3. La examenul endoscopic al duodenului s-a evidențiat mucoasa duodenală de aspect normal la 20,56% din pacienți și duodenite la restul, respectiv la 79,44%.

Tabelul IV. Tipuri de duodenită erozivă la pacienţii cu lambliază

Duodenita erozivă	Nr. pacienţi	Procente
Eroziuni longitudinale	12	54,54%
Eroziuni concentrice	10	46,72%
Total	22	100%

Se remarcă infestaţia cu GL şi a 12 pacienţi cu ulcer duodenal. Prezenţa lambliazei la pacienţi cu ulcer duodenal a ridicat probleme de patogeneză, GL preferând mediul alcalin. În general, din anamneza pacienţilor am aflat că erau deja sub antisecretoare, care probabil că au favorizat dezvoltarea lambliazei.

Duodenita eritematoasă a fost cea mai frecventă. Aceasta a fost de două tipuri (Tabelul III).

Se remarcă o incidenţă crescută a duodenitei eritematoase cu depozite mici, nodulare, albicioase (60,46%). Se pare că acest tip de duodenită este specific lambliazei, fiind observat şi de alţi autori, care l-au determinat în proporţie de 77,78%, apărând în infestaţiile cu număr crescut de paraziţi.

Tabelul V. Rezultatele histologice ale duodenitei lambliaze.

Duodenita histologică	Nr. pacienţi	Procente
Mucoasa normală	0	0
Gr.I	164	76,63%
Gr.II	42	19,62%
Gr.III	8	3,73%
TOTAL	214	100%
+ Metaplazie gastrică	7	0,03%
+ HP	4	0,01%
Atrofie duodenală	6	0,02

Duodenitele erozive se pot de asemenea grupa în două tipuri endoscopice:

Eroziunile concentrice sunt un aspect particular, pe care l-am observat în câteva cazuri.¹⁵ În 100% din cazuri am obţinut la biopsie GL, deci am concluzionat că este un aspect specific. Există posibilitatea ca acest aspect să apară în infestaţiile foarte mari cu GL sau cu anumite tulpini mai agresive. În total au existat 10 cazuri (4,67%).

4. Examenul histologic al duodenului a arătat afectarea acestuia de către GL:

Se remarcă o incidenţă destul de mare a duodenitelor de gradul II, 19,62%, cu aplatizarea vilozităţilor şi infiltrat inflamator, în contextul lambliazei.

Un alt rezultat surprinzător a fost rara incidenţă a metaplaziei gastrice 0,01% la nivel duodenal, ca şi prezenţa rară a HP la nivelul duodenului.¹⁶

Stomacul normal a avut o incidenţă mică (2,33%), restul pacienţilor prezentând gastrite. Gastrita eritematoasă (62,61%) şi cea erozivă (10,28%) au ocupat ponderea principală.

Surprinde incidenţa mare a ulcerului gastric (4,67%), respectiv asocierea mare a lambliazei cu ulcerul gastric. Probabil că hiposecreţia gastrică a favorizat grefarea GL la bolnavii cu ulcer gastric; ca şi tratamentul cu antisecretoarii.^{17,18} Topografic, gastritele antrale au ocupat un procent mai mare (40,18%), iar pangastrita 31,3%. De remarcat numărul mic de pacienţi cu stomac normal.

Tabelul VI. Tipuri de infestaţie cu GL la nivelul mucoasei gastrice

Diagnostic	Nr. pacienţi	Procente
GL pe gastrită cronică activă	23	15,43%
GL pe gastrită cronică difuză şi Metaplazie intestinală	20	13,42%
GL pe gastrită atrofică cu metaplazie intestinală	9	6,04%
GL pe hiperplazie foveolară	16	10,73%
GL pe gastrită cronică difuză şi HP	69	46,30%
GL+HP+candida	5	2,33%
GL+candida	7	4,69%

Infecţia cu HP a fost prezentă la 41,12% din pacienţi cu GL, o incidenţă relativ marcată.

La nivel gastric s-au identificat 149 de cazuri de GL gastrică. Incidenţa GL gastrice a fost de 69,62%.¹⁹ Dacă autorii vestici găsesc cazuri rare de GL gastrică, cei din Egipt, Venezuela, ţări cu statut socio-economic mai scăzut, găsesc o incidenţă similară.^{20,21} GL a fost depistată pe mucoasa gastrică (Tabelul VI).

Cea mai mare incidenţă o are GL grefată pe gastrita cronică difuză, în combinaţie cu HP, 46,30%. Această asociere între o bacterie şi un parazit pune probleme terapeutice aparte. La 12 pacienţi s-a determinat coabitarea între GL şi candida, iar la 5 dintre ei a fost prezent şi HP.

CONCLUZII

- Giardioza are aspecte endoscopice tipice. Astfel, endoscopic, se remarcă o incidenţă crescută a duodenitei eritematoase cu depozite mici, nodulare, albicioase (60,46%). Se pare că acest tip de duodenită este specific lambliazei, fiind observat şi de alţi autori, apărând în infestaţiile cu număr crescut de paraziţi.

- Eroziunile concentrice s-au vizualizat la 4,16% din cazuri. În 100% din cazurile în care s-a observat acest tip de eroziuni, s-a obţinut la biopsie GL. Chiar dacă per total acest aspect este rar, când apare este patognomonic. Există posibilitatea apariţiei duodenitei erozive

concentrice în infestațiile foarte mari cu GL sau cu anumite tulpini mai agresive. Diagnosticul de lambliază a fost omis doar la 44 de pacienți la care s-a etichetat drept normal aspectul endoscopic duodenal. La restul de 170 de pacienți modificările au fost puse în evidență.

- Histologia duodenală a arătat o incidență a duodenitelor de 100%. S-au întâlnit duodenite de toate gradele, predominând cele de gradul I (76,63%). Se remarcă o incidență destul de mare a duodenitelor de gradul II (19,62%), cu aplatizarea vilozităților, infiltrat inflamator, în contextul lambliazei.

- Endoscopic gastritele se corelează, respectiv 97,66% din pacienții cu GL au prezentat și gastrite. Au existat cazuri de pacienți cu ulcer gastric (4,67%), respectiv cazuri de asociere a lambliazei cu ulcerul gastric.

- Infecția cu HP a fost prezentă la 41,12% din pacienții cu GL, o incidență relativ marcată.

- Se remarcă marea incidență a GL la nivel gastric (69,62%).

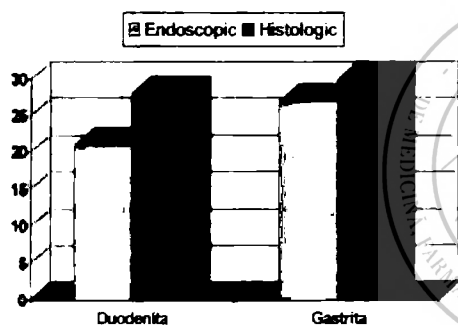


Figura 2. Corelarea aspectelor endoscopice cu cele histologice, duodenale și gastrice la pacienții cu lambliază

- Se poate concluziona că examinarea atentă a mucoasei duodenale facilitează diagnosticul de lambliază, care apoi poate fi confirmat prin evidențierea parazitului pe biopsia duodenală sau gastrică. Gastroscoopia nu reprezintă o metodă necesară sau strictă pentru diagnosticul lambliazei, dar dacă pacientul este oricum supus endoscopiei, prelevarea de biopsii duodenale și gastrice facilitează și grăbește diagnosticul corect.

BIBLIOGRAFIE

- MANDELL GL, DOUGLAS RG, BENNETT JE - *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Ed Churchill, Livingstone, 1988:1552-1555
- RADULESCU S, MEYER EA - *Paraziologie medicală*, Editura ALL, București, 1994:49-60
- YU DC, WANG AL, WANG CC - Amplification, expression, and packaging of a foreign gene by giardavirus in *Giardia lamblia*, J Virol 1996, 70:8752-7
- YU DC, WANG CC - Identification of cis-acting signals in the giardavirus (GLV) genome required for expression of firefly luciferase in *Giardia lamblia*, RNA 1996, 2:824-34
- YU DC, WANG AL, WU CH, ET AL - Virus-mediated expression of firefly luciferase in the parasitic protozoan *Giardia lamblia*, Mol Cell Biol 1995, 15:4867-72
- TAI JH, CHANG SC, CHOU CF, ONG SJ - Separation and characterization of two related giardaviruses in the parasitic protozoan *Giardia lamblia*, Virology 1996, 1:216:124-32
- KOHLER S, WANG CC - Site-specific binding of polymerase-containing particles of the *Giardia lamblia* double-stranded RNA virus to the viral plus-strand, RNA Res Virol 1997, 148:311-21
- BONGIOANNI H, MAZZARA MN, LOBO J ET AL - Giardiasis duodenitis: is the endoscopic diagnosis possible?, GEN, 1993, 47:61-4
- OBERHUBER G, KASTNER N, STOLTE M - Giardiasis: a histologic analysis of 567 cases, Scand J Gastroenterol, 1997, 32:48-51
- OBERHUBER G, STOLTE M - Symptoms in patients with giardiasis undergoing upper gastrointestinal endoscopy, Endoscopy 1997, 29:716-20
- RANDHAWA VS, SHARMA VK, MALHOTRA V - Human giardiasis: A morphometric study of duodenal biopsy specimens in relation to the trophozoite count in the duodenal aspirate, Arch Pathol Lab Med, 1994, 18:891-4
- PESCE F, BARABINO C, DUFOR A, ET AL - Hypertrophic Gastrophaty with transient sessile polyps, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1992, 14:323-6
- BAȚAGA S, BANCU L, BRATU A, ET AL - Dupepsia determinată de *Helicobacter pylori* și *Giardia lamblia*, Revista de Medicină și Farmacie, UMF Tg-Mureș 1998, 44:26
- BAȚAGA S, BRATU A, DUDEA C, ET AL - Dyspeptic syndrome due to *Helicobacter pylori* and *Giardia lamblia*, Digestion 1998, 59:219
- BAȚAGA S, BRATU A, HAJDU C, ET AL - Duodenitis with concentric exulcerations, GUT, 1995, 2:A58
- BAȚAGA S, OLTEAN G, DEMIAN S, ET AL - Asocierea dintre *Helicobacter Pylori* și *Giardia lamblia*. A XXIV-a Sesiune Științifică Anuală, Centrul de Sănătate Publică Tg-Mureș 1998 :48
- REYNAERT H, FERNANDES E, BOURGAIN C - Proton-pump inhibition and gastric giardiasis: a causal or casual association? J Gastroenterol 1995, 30:775-8
- KADER SA, MANSOUR AM, MOHRAN Z ET AL - A study on the relation between proton pump inhibitor and gastric giardiasis, J Egypt Soc Parasitol 1998, 28:149-57
- QUINCEY C, JAMES PD, STEELE RJ - Chronic giardiasis of the stomach, J Clin Pathol 1992, 45:1039-41
- DOGLIONI C, DE BONI M, CIELO R, ET AL - Gastric giardiasis, J Clin Pathol 1992, 45:964
- OBERHUBER G, STOLTE M, BETHKE B, ET AL - Gastric giardiasis—analysis of biopsy specimens from 191 patients infected with *Giardia-lamblia*, Eur J Gastroenterol Hepatol 1993, 5:357

Corelații endoscopice și histopatologice ale duodenitelor

Simona-Maria Bătagă¹, Corneliu Duda², Cristina Hajdu³

Duodenitele sunt afecțiuni studiate mai profund doar în ultimele două decenii, odată cu introducerea endoscopiei digestive superioare. Studiul urmărește incidența duodenitelor și corelarea aspectelor endoscopice cu cele histopatologice. În același mod sunt interpretate și aspectele gastrice. Studiul are la bază 1021 de pacienți la care s-a efectuat endoscopie digestivă superioară și s-au prelevat biopsii duodenale și gastrice. Loturile de pacienți au inclus: duodenite acute, duodenite cronice (duodenita cronică primară, duodenita de asociere a ulcerului duodenal) și duodenite cronice secundare (parazitare, micotice, duodenite din afecțiuni digestive și extradigestive). Din totalul pacienților, la 850 (83,3%) s-a pus diagnosticul de duodenită endoscopică, iar la 82,85% din pacienți s-a confirmat și histopatologic. Nu s-au depistat diferențe semnificative statistic între aspectul endoscopic și histologic duodenal sau gastric. Gastritele depistate se corelează semnificativ statistic cu duodenitele diagnosticate la aceleași loturi de pacienți. Cuvinte cheie: duodenite, gastrite, endoscopie, histologie

Duodenitis have been studied just in the last two decades, after the upper digestive endoscopy have been developed. The purpose of the study is to correlate the endoscopy and histopathology of duodenitis. In the same way are studied the associated gastritis. 1021 patients have underwent upper digestive endoscopy and multiple gastric and duodenal biopsies were taken. The groups of patients included: acute duodenitis, chronic duodenitis (primary chronic duodenitis, duodenal ulcer associated duodenitis) and chronic secondary duodenitis (parasitic, micotic, duodenitis from digestive diseases and from nondigestive diseases). From all the patients, in 850 (83,3%) endoscopic duodenitis was diagnosed, and at 82,85% from the patients the histology was positive, too. There were no significant differences between the endoscopy and histology aspects, in the duodenum and stomach. The gastritis founded is correlating with the duodenitis in the same group of patients.

Key words: duodenitis, gastritis, endoscopy, histology

Duodenitele se definesc ca și inflamații acute sau cronice ale mucoasei duodenale.¹

Din punct de vedere clinic sunt greu de diagnosticat neavând simptome specifice. În ultimele două decenii, odată cu introducerea pe scară largă a endoscopiei digestive superioare, datele despre duodenite s-au amplificat. Posibilitatea de a examina direct mucoasa duodenală și de a lua biopsii, a permis un diagnostic corect al patologiei întâlnite.²

Astfel, s-a introdus noțiunea de duodenită cronică primară, care după unii autori se consideră a fi precursora ulcerului duodenal.³ La baza acestei ipoteze stau biopsiile duodenale care au relevat prezența metaplasiei gastrice și a *Helicobacterului pylori* (HP).⁴

De asemenea, studierea duodenitei de însoțire a ulcerului duodenal a evidențiat incidența mare a metaplasiei gastrice pe mucoasa alăturată.⁵ Duodenitele secundare pot fi bacteriene, micotice, parazitare sau se pot asocia unei alte afecțiuni medicale: hepatită, pancreatită, colecistită.⁶ Scopul acestui studiu a fost urmărirea incidenței, a aspectului endoscopic și histologic al duodenitelor la diverse loturi de pacienți. S-au urmărit duodenitele: acute, cronice primare, duodenitele de însoțire ale ulcerului duodenal și cele secundare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a inclus 1021 de pacienți investigați endoscopic pentru o simptomatologie în general dispeptică. Din totalul pacienților, 418 (40,94%) au fost de sex feminin, iar 603 (59,06%) au fost de sex masculin.

Lucrarea a fost efectuată de-a lungul a cinci ani, respectiv perioada 1994-1998. Au fost luați în studiu un număr de 1021 de pacienți. Pacienții au fost racolați din rândul celor trimiși pentru

¹Clinica Medicală I, Compartiment Gastroenterologic, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Laborator Anatomie-patologică, Spitalul Județean Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Simona-Maria Bătagă, Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, nr.38

investigații la Cabinetul de endoscopie digestivă al Clinicii Medicale I, Târgu-Mureș. Pacienții au prezentat o simptomatologie în general dispeptică, pentru care a fost indicată gastroscopia, la care se adaugă simptomele bolii de bază în cazul duodenitelor secundare.

S-a efectuat endoscopie digestivă superioară cu urmărirea tuturor modificărilor endoscopice.⁷ Pe baza datelor rezultate s-a încercat clasificarea afectării mucoasei duodenale și gastrice.^{8,9} S-a folosit terminologia de duodenită și gastrită, chiar dacă acești termeni endoscopici sunt contraindicați, pentru a reuși o centralizare a datelor și pentru efectuarea de corelații.^{10,11}

La toți pacienții s-au prelevat biopsii duodenale multiple și biopsii gastrice. Biopsiile au fost fixate în formol și prelucrate în parafină, apoi colorate cu colorația Giemsa și Hematoxilin-eozină. În unele cazuri au fost necesare secțiuni suplimentare în piesele de biopsie.

Pentru control s-a efectuat și testul ureazei (CP-test, CLO-test) și teste indirecte pe bază de anticorpi anti-HP.

Pentru GL s-au efectuat și tubaje duodenale și s-a dozat debitul acid bazal.

Examinările histopatologice au urmărit toate modificările, atât duodenale, cât și gastrice.¹² Leziunile observate au fost încadrate conform clasificărilor actuale. Aspectul stomacului a fost interpretat conform clasificării Sydney.^{13,14}

Am avut următoarele loturi:

Afecțiuni studiate:

1. Duodenite acute: 33 pacienți
2. Duodenite cronice:
 - 2.1. Duodenite asociate ulcerului duodenal: 103 pacienți
 - 2.2. Duodenita cronică primară: 217 pacienți
 - 2.3. Duodenite secundare:
 - 2.3.1. Duodenite secundare parazitare: 214 pacienți
 - 2.3.2. Duodenite secundare micotice: 32 pacienți
 - 2.3.3. Duodenite secundare unor boli digestive:
 - Hepatite cronice: 48 pacienți
 - Ciroze hepatice: 36 pacienți
 - Afecțiuni pancreatice:
 - Pancreatita acută: 21 pacienți
 - Pancreatită cronică: 22 pacienți
 - Neoplasm cap de pancreas: 7 pacienți
 - Afecțiuni biliare:
 - Litiază biliară: 34 pacienți
 - Postcolecistectomie: 42 pacienți

- Ulcer gastric: 44 pacienți
- Stomac rezecat: 53 pacienți
- Boală celiacă: 2 pacienți

2.3.4. Duodenite secundare unor boli extradigestive:

- Diabet zaharat: 37 pacienți
- Insuficiență renală cronică: 28 pacienți
- Patologie hematologică: 32 pacienți
- Patologie reumatică: 16 pacienți

S-a încercat corelarea aspectului endoscopic și histologic al duodenului și al stomacului.¹⁵ De asemenea, s-a încercat corelarea și a gastritelor cu duodenitele aferente.¹⁶

Rezultatele au fost interpretate apoi statistic cu ajutorul programelor: SigmaStat, SPP și Microsoft Excel. S-a folosit testul de corelații Pearson.

REZULTATE

Din totalul de 1021 de pacienți studiați, la 850 (83,25%) de bolnavi s-a pus endoscopic diagnosticul de duodenită. La 829 (81,19%) pacienți diagnosticul a fost confirmat și histologic. Numărul de pacienți cu modificări histologice duodenale este atât de mare probabil datorită faptului că în studiu au fost incluși bolnavi simptomatici (Tabelul I).

Din punct de vedere endoscopic, au predominat duodenitele eritematoase, (46,03%), apoi duodenitele erozive, (26,64%), duodenitele atroifice, (5,87%), duodenitele hipertrofice (2,44%), și duodenitele nodulare (2,25%).

Din punct de vedere histologic am obținut rezultatele ce sunt prezentate în tabelul II.

Rezultatele histopatologice au arătat o mucoasă duodenală fără modificări la 17,14% din pacienți. Deși la fiecare lot au existat diferențe între examenul endoscopic și histologic, cumulând rezultatele, duodenita endoscopică apare aproape în aceeași proporție cu cea histologică.

Duodenita histologică este prezentă la 82,85% din pacienții examinați, fiind repartizată astfel: duodenită de gradul I: 536 de cazuri (52,49%), duodenită gradul II: 270 (26,44%), iar duodenita de gradul III: 40 (3,91%).

Duodenita de gradul I, cu modificări mai reduse ale mucoasei duodenale, este pe primul loc la aproape toate loturile de pacienți examinați. La loturile la care duodenita endoscopică a fost rar întâlnită, respectiv lotul de pacienți cu litiază biliară și cel cu patologie hematologică, și modificările histologice au fost reduse. La aceste loturi nu a existat nici un caz de duodenită de gradul III, iar cea de gradul II a fost rară.

Tabelul I. Diagnosticul endoscopic al duodenitelor la loturile de pacienți studiate

Nr. crt.	Lot/nr caz	Dd. normal	Dd. eritematoasă	Dd. erozivă	Dd. hipertrofică	Dd. nodulară	Dd. atrofică
1	dd.acută	0	5	28	0	0	0
2	dd. asoc. ulcerului	0	58	57	0	4	0
3	dd.cronică primară	17	100	71	15	5	9
4	GL	44	129	22	0	5	2
5	candida	11	11	2	0	0	8
6	hepatita cr.	8	24	15	0	1	0
7	ciroza hepatică	4	14	12	1	1	0
8	pancreatita acută	0	10	3	0	0	8
9	pancreatita cronică	6	9	3	0	0	4
10	neoplasm pancreas	2	3	2	0	0	0
11	litiaza biliară	19	13	0	0	0	2
12	colecistectomie	8	17	13	4	0	0
13	ulcer gastric	14	19	10	1	0	0
14	stomac rezecat	10	24	5	0	2	12
15	boala celiacă	0	0	0	0	0	2
16	diabet zaharat	8	14	9	1	0	5
17	insuf. renală cronică	3	4	12	1	5	3
18	hematologie	13	11	4	1	0	3
19	boli reumatice	4	11	4	1	0	2
Total		171	470	272	25	23	60

Tabelul II. Diagnosticul histologic al duodenitelor la loturile de pacienți studiate

Nr. crt.	Lot/nr.caz	Dd. normal	Dd. eritematoasă	Dd. erozivă	Dd. hipertrofică	Dd. nodulară	Dd. atrofică
1	dd.acută	0	5	28	0	0	0
2	dd. asoc. ulcerului	0	58	57	0	4	0
3	dd.cronică primară	17	100	71	15	5	9
4	GL	44	129	22	0	5	2
5	Candida	11	11	2	0	0	8
6	hepatita cr.	8	24	15	0	1	0
7	ciroza hepatică	4	14	12	1	1	0
8	Pancreatita acută	0	10	3	0	0	8
9	Pancreatita cronică	6	9	3	0	0	4
10	neoplasm pancreas	2	3	2	0	0	0
11	litiaza biliară	19	13	0	0	0	2
12	colecistectomie	8	17	13	4	0	0
13	ulcer gastric	14	19	10	1	0	0
14	stomac rezecat	10	24	5	0	2	12
15	boala celiacă	0	0	0	0	0	2
16	diabet zaharat	8	14	9	1	0	5
17	insuf. renală cronică	3	4	12	1	5	3
18	hematologie	13	11	4	1	0	3
19	boli reumatice	4	11	4	1	0	2
Total		171	470	272	25	23	60

Duodenita de gradul II, cu modificări medii, a fost predominantă doar la două loturi, respectiv la duodenitele acute, unde a reprezentat 57,57% din cazuistică și la pancreatitele acute unde a depășit din nou media atingând valoarea de 57,14%.

Duodenita de gradul III, cu modificări mari, respectiv atrofia vilozitară marcată, infiltrat inflamator, a fost rar întâlnită, nu am găsit o corelație specifică cu nici un lot. Fac excepție cei doi pacienți cu boală celiacă, dar lotul a fost prea mic spre a fi reprezentativ.¹⁷

Între examinarea endoscopică și histologică a duodenului există o corelație semnificativă statistic, după cum reiese din tabelul 3.

Din punct de vedere histologic, au prezentat interes prezența metaplaziei gastrice la nivelul duodenului și prezența de HP

Metaplazia gastrică a fost depistată la 18,90% din pacienți, iar HP la 9,4%, un procentaj destul de redus. Acest procent este mult mai mare la duodenitele asociate ulcerului duodenal unde metaplazia gastrică este evidentă

la 68,93% din pacienți și HP la 45,63%. Ipoteza conform căreia metaplazia gastrică este precursorul ulcerului duodenal a fost confirmată astfel de datele obținute. Se susține astfel posibilitatea filiației metaplazie gastrică ulcer duodenal.

Tabelul III. Corelații în aspectul endoscopic și histologic al duodenului

Diagnostic	Examen endoscopic	Examen histologic	Eroare diagnostică	Student	Pearson (R)	
				p	R	p
Duodenita prezentă	83,30%	81,20%	2,10%	0,797	0,939	0,0001
Aspect normal	16,70%	17,10%	-0,40%	0,953	0,243	0,315

La lotul de duodenite cronice primare, metaplazia gastrică a fost de asemenea frecventă apărând la 27,18% din cazuri. La acest lot s-a constatat cea mai mare discrepanță între examenul endoscopic și cel histopatologic. Analiza statistică indică faptul că această diferență este nesemnificativă statistic:

Tabelul IV. Corelația între aspectul endoscopic și histologic al lotului de pacienți cu duodenită cronică primară

Grup standard	Media	Deviația standard	SEM
endoscopie pozitivă	132,00	96,20	68,00
histologie pozitivă	76,50	84,10	59,50

$t = 6.14E-001$ cu $2.00E+000$ grade de libertate. ($P = 0.6016$)

Această corelație a fost reprezentată și grafic:

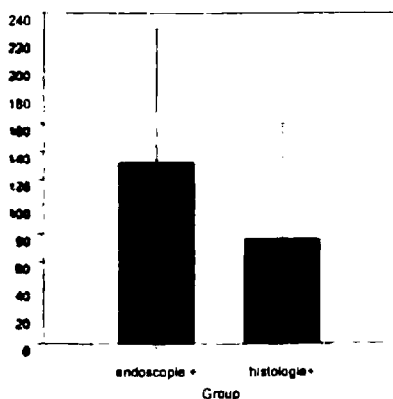


Figura 1. Corelarea aspectului endoscopic cu cel histologic în cadrul duodenitei cronice primare

Incidența gastritelor la pacienții examinați a fost mare, respectiv de 929 de cazuri (90,98%) din totalul pacienților, față de 83,3% cât reprezenta proporția duodenitelor. Endoscopic, la toate loturile predomină gastrita eritematoasă (51,32%), mai puțin la lotul cu duodenite acute, unde în mod specific pe locul întâi se află gastrita hemoragică. Se remarcă numărul mic de pacienți cu stomac normal, respectiv 92 (9,01%).

Gastritele endoscopice au fost confirmate histologic în procent mare, respectiv 909 cazuri (89,03%). Cea mai frecventă ca și localizare a fost gastrita antrală (53,08%), celelalte două tipuri, gastrita corporeală și pangastrita, găsindu-se în număr mai mic și aproape egal. Predominența gastritei antrale se corelează cu incidența mare a HP (50,63%) depistat pe piesele de biopsie. Autorii altor studii au găsit o corelație semnificativă între endoscopie și histologie la nivelul duodenului, dar nesemnificativă la nivelul stomacului.¹⁸ Maratka recomandă chiar evitarea termenului de gastrită endoscopic și recomandă doar descrierea aspectului și a leziunilor.¹⁹

Duodenitele vizualizate endoscopic se corelează semnificativ statistic cu gastritele endoscopice.

De asemenea, o corelație semnificativă statistic este prezentă și între duodenitele histologice și gastritele histologice. Acest fapt s-a demonstrat prin testul de corelații Pearson, în următorul tabel:

Tabelul V. Corelații între duodenitele și gastritele endoscopice și duodenitele și gastritele histologice la pacienții examinați

	Pearson (R)		Student
	R	p	p
Duodenita / gastrita endoscopic	0,98490985	0,00000000	0,091837753
Duodenita / gastrita histologic	0,977676061	0,00000000	0,113609476

CONCLUZII

1. Incidența duodenitei la loturile studiate a fost mare. Din totalul de 1021 de pacienți studiați, la 850 (83,25%) de bolnavi s-a pus endoscopic diagnosticul de duodenită. La 829 (81,19%) dintre pacienți diagnosticul a fost confirmat și histologic.

2. Între diagnosticul endoscopic și cel histologic al duodenitelor nu există diferențe semnificative statistic ($P=0,797$).

3. Gastritele s-au corelat cu duodenitele, la aceleași loturi de pacienți. Incidența endoscopică a gastritei a fost de 90,98%, iar cea histologică de 89,03%.

4. Duodenitele s-au corelat cu gastritele demonstrând că, în general, cele două afecțiuni coexistă la același pacient. Nu au existat diferențe semnificative statistic între incidența duodenitelor și gastritelor din punct de vedere endoscopic sau histologic.

BIBLIOGRAFIE

1. GRIGORESCU M, PASCU O - *Tratat de Gastroenterologie Clinică*, Editura Tehnică, 1996, vol.1:247-309
2. DUMITRAȘCU D - *GASTRITELE*, ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1996:23-43
3. TESTINO G - *Duodenal gastric metaplasia, gastric anatomic-functional correlations (parietal cell mass and hydrochloric acid secretion) and Helicobacter pylori. Any differences between chronic autonomous non-specific duodenitis ("non active") and duodenal ulcer?* Panminerva Med, 1997, 39:280-3
4. MARSHALL B, WARREN JR - *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*, Lancet 1984, 1:1311-1315
5. URAKAMI Y, KIMURA M, SEKI H - *Gastric Metaplasia and Helicobacter pylori*, Am J Gastroenterol, 1997, 92:795-799
6. TUDOR C - *Duodenite acute și cronice*, din *Medicina Internă* sub redacția Gherasim L, Editura Medicală, vol.3:272-279
7. Pascu O - *Îndrumător practic de endoscopie digestivă superioară*, Ed Dacia, 1982:5-7
8. COTTON PB, WILLIAMS CB, SLEISINGER MH - *Practical Gastrointestinal Endoscopy Oxford Blackwell Scientific Publications*, Third Edition, 1991:1-56
9. TYTGAT GNJ - *The Sydney system: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis*, J Gastroenterol Hepatol, 1991, 6:223
10. MARATKA Z - *Endoscopic classification and terminology of mucosal lesions. International gastroclub*, Hepatogastroenterology, 1995, 42:84
11. MARATKA Z - *Terminology, Definitions and Diagnostic criteria in digestive endoscopy*, 3rd ed Bad Homburg: Normed Verlag, 1994:17-60
12. OLINICI, CD, CRIȘAN D, VASIU R - *Diagnosticul histopatologic al gastritelor cronice*, Romanian J Path, 1997, 2:5-17
13. DIXON MF, GENTA RM, YARDLEY JH, ET AL - *Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994*, Am J Surg Pathol 1996 20:1161-81
14. CASELLI M, GAUDIO M, CHIAMENTI CM, ET AL - *Histologic findings and Helicobacter pylori in duodenal biopsies*, J Clin Gastroenterol 1998, 26:74-80
15. RUDELLI A, VIALETTE G, BRAZIER F, ET AL - *Helicobacter pylori and gastroduodenal lesions in 547 symptomatic young adults*, Gastroenterol Clin Biol 1996, 20:367-73
16. BĂTAGA SM, DUDEA C, BRATU A, ET AL - *Metaplazia gastrică a mucoasei duodenale la pacienții infectați cu Helicobacter pylori*, Revista de Medicină și Farmacie 1997, 43:12
17. ROSTAMI K, MULDER CJJ - *Coeliac Disease. A challenging diagnosis*, Rom J Gastroenterol, 1999, 8:111-114
18. RAVIZZA P, DUSIO P, NAVONE R, ET AL - *Helicobacter pylori infection and antral intestinal metaplasia: one year follow-up after eradication*, GUT, 1996, 39:3, A37
19. MARATKA Z - *Endoscopic diagnosis of gastritis: pros and contras*, J Clin Gastroenterol 1995, 20:92-3

Leziuni pleurale în timpul abordului percutanat pentru litiaza reno-ureterală

Radu Boja¹, Alexandru Boțianu², Silvia Orha¹, Iuliu Negruț, Alexandrina Ioniță³,
Dorin Nicolescu¹, Traian Georgescu²

Obiectul studiului este analiza retrospectivă a incidenței leziunilor pleurale în cursul chirurgiei percutanate pentru cele mai frecvente afecțiuni ale aparatului urinar superior (litiaza, hidronefroza, etc.). Într-un interval de 14 ani (1986-1999) am efectuat un număr de 4236 intervenții percutanate renale și ureterale superioare, în principal pentru litiaza reno-ureterală, la un număr de 3875 pacienți. La 878 (22,65%) pacienți am avut un abord înalt (calice mijlociu sau superior), transtoracic. Dintre aceștia 153 (3,94%) au avut traiecte transpleurale. La 17 (11,11%) pacienți cu insuficiență respiratorie s-a efectuat pleurotomie a minima Quenu și drenaj pleural aspirativ. 136/153 (88,88%) pacienți au avut un pneumotorace mic, care s-a resorbit spontan. La 17/180 (11,11%) pacienți a fost necesară pleurotomia a minima și drenajul aspirativ al cavității pleurale. Au decedat 2/3875 (0,05%) pacienți. Ca și concluzii: 1. Abordul percutanat al calicelui mijlociu și superior se realizează de regulă transtoracic. 2. Leziunile pleurale minime trec aproape nesesizate, în schimb unele se însoțesc de complicații cardio-respiratorii majore, chiar cu risc vital. 3. Prin tehnici speciale de puncție percutanată caliceală leziunile pleurale pot fi restrânse la maximum ca incidență, dar nu vor putea fi complet evitate niciodată.

Cuvinte cheie: leziuni pleurale, chirurgie percutanată

Retrospective study of the incidence of pleural lesions in the percutaneous approach of the most frequent diseases of the upper urinary tract (stones; hydronephrosis). In a period of 14 years (1986-1999) we've performed a number of 4236 percutaneous procedures for reno-ureteral stones in 3875 cases. In 878 (22,65%) cases the approach was transthoracic, through the upper or middle calyx. In 153 (3,94%) of these cases the tract was a transpleural one. There were 17 (11,11%) cases with respiratory failure resolved with the Quenu pleurotomy a minima. 136/153 (88,88%) of the patients had a small pneumothorax which resorbed spontaneously. In 17/180 (11,11%) of the cases there was necessary a pleurotomy a minima, followed by the suction and drainage of the pleural cavity. There were 2/3875 (0,05%) patients who died. Conclusions: 1. The percutaneous approach of the middle and the superior calyx in most of the cases has a transthoracic tract. 2. While there are minimal pleural lesions without any consequence, there are some followed by major cardio-respiratory complications, even vital ones. 3. There are special percutaneous puncture procedures which can reduce the incidence of the pleural lesions, lesions which can't be completely avoid.

Key words: percutaneous surgery, pleural lesions

Dezvoltarea chirurgiei endoscopice a aparatului urinar superior este inevitabil legată de progresele imagisticii (ecografia și fluoroscopia) și de apariția și dezvoltarea radiologiei intervenționiste, care au realizat suportul tehnic pentru efectuarea nefrostomiei percutanate. Tratatamentul percutanat al litiazei renale a devenit o realitate ca urmare a consacrării nefrostomiei percutanate ca tehnică de derivație urinară înaltă în scop de drenaj urinar eficient.^{1,2,3,4}

MATERIAL ȘI METODĂ

Alegerea porții de intrare în sistemul cavității renal este o problemă importantă în desfășurarea intervenției percutanate și extragerea completă a calculilor. De obicei calicele inferior asigură abordul optim și extragerea integrală a calculului sau a celei mai mari părți din acesta. Traiectele de nefrostomie percutanată suplimentare prin alte calice sunt în măsură să asigure extragerea completă a calculului.

Într-un interval de 14 ani (1986-1999) am efectuat un număr de 4236 intervenții percutanate renale la un număr de 3875 pacienți. Abordul rinichiului s-a realizat prin calicele mijlociu (CM) și/sau superior (CS) la un număr de 878 bolnavi (22,65%). Acest abord înalt a fost necesar pentru rezolvarea calculilor situați în calicele respective și care prin dimensiunile

¹Clinica de Urologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

³Clinica ATI, Spitalul Municipal Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Radu Boja, Clinica Urologie II, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, Nr. 38, Târgu-Mureș

lor nu puteau fi rezolvați prin ESWL. Menționez că în clinica noastră nu se mai operează deschis (tradițional) pentru litiaza renală nici un bolnav de peste 10 ani.

Toate intervențiile s-au efectuat în analgezie peridurală cu bolnavul în procubit. Masa de operație este o masă de radiologie cu lanț TV și amplificator de imagine.

Din cei 878 de bolnavi cu abord înalt al rinichiului (litiază, hidronefroza congenitală, calcul ureteral lombar), 153 pacienți (3,94%) au avut traiecte transpleurale.

Leziunea pleurală s-a manifestat intraoperator prin durere intensă în umărul de partea rinichiului operat, scăderea indicelui oximetric, dispnee mai mult sau mai puțin intensă în funcție de calibrul traectului de NP și prin șuierătură pleurală perceptibilă prin traiectul de nefrostomie percutanată. Abolirea murmurului vezicular, cu matitate în hemitoracele respectiv.

Din cei 153 pacienți cu traiect de NP transpleural, la 17(11,11%) pacienți cu insuficiență respiratorie s-a efectuat pleurotomie a minima cu evacuarea lichidului intrapleural (de obicei lichid de irigare și urină) și drenaj aspirativ al hemitoracelui respectiv. Un bolnav a avut o leziune pulmonară asociată care s-a placat la peretele toracic și nu a necesitat toracotomie și pneumorafie, în timp ce un alt bolnav a avut un hemotorace masiv din traiectul de nefrostomie percutanată.

REZULTATE

136 pacienți (88,88%) au avut un pneumotorace mic (1-3 cm) după suprimarea tubului de nefrostomie percutanată când am aplicat un pansament compresiv cât mai etanș; aerul din cavitatea pleurală s-a rezorbit spontan după 2-3 săptămâni. Clinic se constată murmur vezical până la baza hemitoracelui respectiv, dispariția matității la percuție, de la baza hemitoracelui respectiv. Radiografiile pulmonare în evoluție confirmă reexpansiunea plămânului la peretele toracelui și absența colecției hidroaeriene. Motilitatea diafragmatică normală.

Din cei 136 de bolnavi unul a avut emfizem subcutanat care s-a rezorbit spontan, iar 2 bolnavi au avut semne de iritație frenică care pot fi ușor confundate cu un abdomen acut: dureri abdominale cu caracter generalizat, contractură musculară generalizată, dar cu puls normal și mișcări intestinale prezente stetocustic. La examenul radiologic am surprins hipomotilitatea hemidiafragmului respectiv. Semnele de iritație frenică au cedat spontan sub repaus la pat, antialgice, Ca i.v.

La restul de 17 bolnavi (11,11%) s-a efectuat pleurotomie a minima Quenu și drenaj pleural aspirativ; 15 bolnavi s-au externat după 14 zile cu plămânul reexpansionat la peretele cavității toracice, fără alte sechele. Au decedat 2/2875 bolnavi (0,05%) unul cu hemotorace voluminos, anemie hemoragică, stop cardio-respirator care nu s-a remis după metode energice de reanimare: terapie intensivă, bolnavul având și o serie de tare organice cardiace. Celălalt bolnav a avut o hemoragie importantă prin traiectul de NP, motiv pentru care s-a efectuat o nefrectomie în scop de hemostază. Bolnavul a avut un stop cardio-respirator pe masa de operație. Volet sternal după masaj cardiac. S-a efectuat fixare cu 3 lame de oțel (Blades). Bolnavul a decedat prin IRA posttransfuzională.

DISCUȚII

Tehnica punției caliceale înalte nu diferă în linii mari de tehnica clasică de punție a calicelui inferior, în vederea realizării unei NP. Punția se efectuează la locul de intersecție a liniei axilare posterioare cu axul longitudinal al calicelui țintă.⁵

Pentru a evita leziunile pulmonare în primul rând este necesar ca în timpul unei punții caliceale transtoracice respirația bolnavului să fie regulată și mai superficială, în vederea limitării amplitudinii excursiilor pulmonare, contrar situației când punția se efectuează în timpul unei inspirații profunde.⁶

La nivelul zonelor de reflexie pleurală se găsesc sinusurile pleurale, în care coboară marginea inferioară a plămânului în inspirație profundă. După o expirație forțată foiele pleurale ale recesurilor sunt în contact direct după retragerea marginii inferioare a plămânului. Pentru punțiile percutanate a calicelui înalte (calice mijlociu sau superior), în scopul determinării zonelor de proiecție a recesurilor pleurale se poate folosi fluoroscopia laterală, mai greu de realizat după ce bolnavul este anesteziat și acoperit cu câmpuri pentru izolarea câmpului operator. Fluoroscopia laterală este însă importantă pentru că permite identificarea excursiei pulmonare în inspirație și expirație.^{1,5,7,8,9}

De asemenea, punția transtoracică a unui calice mijlociu sau superior trebuie să fie efectuată la mijlocul sau în 1/2 inferioară a spațiului intercostal pentru a preveni lezarea pachetului vasculo-nervos intercostal, care este situat pe marginea inferioară a coastei supraiacente. Aceleași precauțiuni sunt necesare și în timpul manevrelor de dilatare a traiectului de NP.

În chirurgia renală percutanată crearea unui traiect înalt de NP este necesară ori de câte ori se abordează un calcul caliceal mijlociu sau superior. Situat într-unul din aceste calice, calculul nu poate fi extras printr-un traiect de NP realizat prin calicele inferior, cu un nefroscop rigid, care nu permite explorarea întregului sistem cavitat renal și extragerea calculilor.

Calculul situat în ureterul lombar poate fi extras percutanat printr-o incizie de 1 cm numai atunci când se crează un traiect cât mai rectiliniu între calicele poartă de intrare în sistemul cavitat renal și joncțiunea pieloureterală, prin care se introduce anterograd ureterscopul rigid, până la calcul. Calicele prin care se poate realiza un asemenea abord, cât mai rectiliniu, este calicele mijlociu sau calicele superior. Introducerea ureterscopului rigid printr-un traiect angulat, realizat prin calicele inferior, nu permite abordul joncțiunii pieloureterale și cu atât mai mult cel al unui calice situat în ureterul lombar care trebuie extras ca atare sau după o fragmentare prealabilă.

De asemenea, în chirurgia endoscopică a rinichiului și ureterului este necesar un abord înalt al rinichiului când se abordează joncțiunea pieloureterală patologică (insertie înaltă, stenoză congenitală sau câștigată) în dorința realizării unei joncțiunii pieloureterale cu un calibrul normal. Abordul percutanat al hidronefrozei congenitale sau câștigate este în ultimă instanță un deziderat care a devenit posibil numai după perfecționarea și standardizarea tehnicilor de nefrostomie percutanată.

Ca și în cazul abordului percutanat pentru litiaza ureterală lombară, abordul joncțiunii pieloureterale patologice necesită un traiect cât mai rectiliniu între calice și joncțiunea pieloureterală. Acest deziderat nu poate fi realizat decât prin puncționarea și realizarea unei nefrostomii percutanate prin calicele mijlociu sau superior.

În lumina acestor deziderate leziunile pleurale pot fi restrânse ca incidență la maximum, dar nu vor putea fi vreodată complet evitate în chirurgia percutanată reno-ureterală.

În acest context, după realizarea traiectului de nefrostomie percutanată transtoracic și introducerea nefroscopului, în timpul operației propriu-zise robinetul de intrare al lichidului de irigare trebuie menținut deschis în poziție intermediară, iar sursa de apă nu trebuie să depășească 40 cm înălțime față de nivelul mesei de operație. Se evită astfel hiperpresiunea intrarenală și refluarea lichidului de irigare în cavitatea toracică. Același lucru poate fi obținut prin introducerea unei teci de lucru Amplatz.

La terminarea intervenției percutanate este obligatorie plasarea corectă a tubului de NP în bazinet. Dislocarea prematură a tubului de

nefrostomie datorită mișcărilor respiratorii mai ample (excursii mai ample ale rinichilor) poate fi urmată de sângerări, pneumotorace, hidrotorace sau extravazarea de urină în cavitatea toracică. Complicațiile amintite sunt mai grave dacă urina este infectată.^{6,10,11,12}

CONCLUZII

1. Abordul percutanat al calicelor mijlociu și superior se realizează de regulă transtoracic (litiază, hidronefroză, etc.).

2. Riscul pleural este maxim în toate abordurile percutanate renale superioare.

3. Leziunile pleurale minime trec aproape nesesizate, în schimb unele se însoțesc de complicații cardio-respiratorii majore, chiar cu risc vital.

4. Leziunile pleurale pot fi restrânse ca incidență la maximum prin tehnici speciale de puncție caliceală percutanată dar nu vor putea fi vreodată complet evitate în chirurgia percutanată.

BIBLIOGRAFIE

1. CLAYMAN RV, CASTANEDA-ZUNIGA WR - *Techniques in Endourology*, PO Box 184, Minneapolis, Minnesota 55440, 1984:55-73
2. SAMPAIO FJB - *Basic anatomic features of the Kidney collecting system* in Sampaio FJB, Uflaker R: *Renal anatomy applied to Urology, Endourology and Interventional Radiology*, Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1993:7-15
3. KAYE RW - *Renal anatomy for endourologic stone removal*, J Urol, 1983, 130:648-653
4. KAYE RW - *Detailed caliceal anatomy for endourology*, J Urol, 1984, 132:1085-1088
5. BOJA R - *Chirurgia percutanată a litiazei renale și ureterale superioare*, Teză de doctorat, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș, 1995:84-85
6. HULBERT JC, LANGE PH - *The percutaneous removal of difficult upper urinary tract calculi*, World J Urol, 1985, 3:19-24
7. CORMID F, MOULONGUET A, DARODI PH, ET AL - *Nephrostomie percutanée sans guidage échographique, A propos de 31 cas*, J d'Urol, 1983, 89:493-496
8. YOUNG AT - *Special puncture technics in Amplatz K*, Lange Ph: *Atlas of Endourology*, Ed Year Book Medical Publishers, Inc Chicago-London, 1986:149-165
9. SAXTON HM - *Percutaneous nephrostomy: technique*, Urol Radiol, 1981:2-11
10. KORTH K - *Percutaneous surgery of Kidney Stones. Techniques and tactics*, Springer Verlag-Berlin-Heidelberg-New-York-Tokyo, 1984:45-46
11. HUNTER DW - *Tube placement and techniques in Amplatz K*, Lange Ph: *Atlas of Endourology*, Ed Year Book Medical Publishers Inc Chicago-London, 1986:73-87
12. CLAYMAN RV, CASTANEDA-ZUNIGA WR - *Techniques in Endourology*, PO Box Minneapolis, Minnesota 1984:131-153

Studiul efectului metolului asupra activității cardiace, modificările ECG produse de metol în prezența isoptinului la șobolani

Domahidi Ioan¹, Farkas Judit², Péter Katica³, Drăgoi Simona³,
Peti Attila¹, Bálint Csilla¹

Se studiază efectul metolului asupra activității cardiace, precum și folosirea Isoptinului ca antidot în cazul intoxicației cu metol la șobolani. Metolul s-a administrat în doză de 40 mg/kgcorp ip., respectiv 280 mg/kgcorp oral, din 15 în 15 min. s-a înregistrat ECG, timp de 6 ore. Efectul metolului se manifestă prin scăderea frecvenței cardiace, care devine semnificativ la 15 min. în cazul administrării ip. și la 165 min în cazul administrării orale, față de lotul martor. La 45 min. de la administrarea Isoptinului (2,5 mg/kgcorp) la șobolani cu administrare de 280 mg/kgcorp metol oral, se sistează scăderea frecvenței cardiace urmată de creșterea acesteia.

Cuvinte cheie: mebol, isoptin, tonus muscular, bradicardie

We studied the effect of methol on cardiac activity, and the use of Isoptin as "antidote" in methol poisoning in rats. Methol was administrated in singular dose of 40 mg/bodyweight ip. and 280 mg/bodyweight oral. We registrated ECG in each 15 minute, during 6 hours. The effect of methol manifests itself in decrease of cardiac frequency, which become significant in 15 minutes when administrated ip., and in 165 minutes when administrated oral, comparative to control group. In 45 minutes from administration of Isoptin (2,5 mg/bodyweight) in rats with oral administration of 280 mg/bodyweight methol, Isoptin stop the decrease of cardiac frequency and lead to increase of it. Key words: methol, isoptin, decrease of cardiac frequency

Dezvoltarea artei fotografice precum și extinderea utilizării imaginilor radiografice și tomografice în diagnostic au determinat creșterea numărului laboratoarelor de prelucrare a materialelor fotosensibile. Concomitent cu această dezvoltare a crescut și numărul persoanelor expuse la substanțe chimice specifice. În cazul în care nu sunt respectate normele de igienă privind manipularea lor, aceste substanțe pot pătrunde în organism. Componentele principale ale soluțiilor de prelucrare a materialelor fotosensibile sunt hidrochinona și metolul, care sunt agenți de dezvoltare organici, asigurând reducerea selectivă a ionilor de Ag prin cedare de electroni în vederea formării unei imagini vizibile. Metolul este un alergen cu potențial scăzut de sensibilizare.¹ Lucrarea studiază efectul metolului asupra activității cardiace, precum și folosirea isoptinului ca "antidot" în cazul intoxicației cu metol la șobolani.

MATERIALE ȘI METODE

Pentru studiul efectului metolului s-au utilizat șobolani masculi adulți Wistar. S-au format 3 loturi de câte 15 animale pe lot. Metolul s-a administrat într-o singură doză, 40 mg/kgcorp intraperitoneal (ip.) la un lot pentru a urmări efectul "direct", respectiv 280 mg/kgcorp oral, prin sondă gastrică la al doilea lot pentru a urmări efectul "real". La lotul

martor s-a administrat apă distilată prin sondă gastrică, dizolvarea metolului s-a făcut în apă distilată, cantitatea de lichid administrat pe animal a fost 1 ml. Administrarea soluției de metol (ip., oral) cât și a apei distilate s-a făcut pe stomacul gol. Animalele au fost anesteziate cu uretan 1000 mg/kgcorp dizolvat în 0,5 ml apă distilată și administrat ip. S-a înregistrat activitatea electrică cardiacă (ECG) în derivația standard III, după metoda utilizată de Mészáros,² viteza de înregistrare 50 mm/secundă. Mersul determinării: după administrarea uretanului, la 30 min., s-a făcut prima înregistrare martor (t₀) urmată de administrarea metolului și apei distilate și înregistrarea din 15 în 15 min., timp de 6 ore a ECG.

Pentru studiul Isoptinului ca antidot s-au utilizat 10 șobolani albi, metolul s-a administrat oral 280 mg/kgcorp, iar Isoptinul ip. în doză de 2,5 mg/kgcorp după 150 min. de la administrarea metolului, mersul determinării este identic cu cel de mai sus.

METOLUL: methyl-4-aminophenolsulphate (HOC₆H₄NHCH₃)₂H₂SO₄.

Greutatea moleculară 344,38, cristale de culoare albă.

ISOPTINUL: fiole 2ml/5mg verapamilhidroclorid, blocant al canalelor de Ca²⁺, cu efecte deosebite la nivelul nodului sinusal și a celui atrioventricular.

REZULTATE

Efectul metolului asupra activității cardiace. Se manifestă prin scăderea frecvenței cardiace (Tabelul I, Graficul 1). Această scădere devine semnificativă

¹Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Clinica Boli Infecțioase II, Spitalul Municipal, Târgu-Mureș

³Centrul de Sănătate Publică, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Domahidi Ioan, Str. Grivița Roșie, Nr. 37C/16, 4300 Târgu Mureș

față de lotul martor la 165 min ($p=0,029$) de la administrarea orală a metolului. În cazul adm. ip. scăderea frecvenței devine semnificativă la numai 15 min. ($p=0,017$) de la administrarea metolului. Scăderea frecvenței cardiace este exteriorizată pe traseul ECG prin creșterea intervalului R-R (Graficul 2). Creșterea intervalului R-R se datorează probabil creșterii intervalului R-T (Graficul 3). Durata R-S (Graficul 4) la lotul cu administrare orală nu prezintă modificări esențiale față de lotul martor; în cazul administrării ip. a metolului această durată arată spre sfârșitul înregistrării o creștere semnificativă. Intervalul P-R în cazul administrării orale a metolului rămâne nemodificat față de lotul martor, iar în cazul administrării ip. arată o creștere semnificativă față de lotul martor.

Traseul ECG (Graficul 5): după administrarea dozei unice de metol se dezvoltă o bradicardie sinusală care, cu timpul, se accentuează (traseul I-IV). Administrarea dozei a doua ip. 100 mg (la sfârșitul celor 6 ore de înregistrare) accentuează bradicardia prin încetinirea treptată a vitezei de conducere în musculatura ventriculară, manifestată prin alungirea duratei de depolarizare ventriculară (bloc intraventricular, alungirea distanței R-S). Se perturbă mersul conducerii atriale prin formarea unui pace-maker ectopic supranodal și supraventricular, manifestat prin inversarea undei P și scurtarea duratei P-R. În cursul bradicardiei excesive apar extrasistole ventriculare și supraventriculare, disociație atrioventriculară izoritmă și disociație electromecanică (traseu X).

Variația frecvenței cardiace în cazul intoxicației cu metol în prezența Isoptinului: după administrarea metolului apare o scădere a frecvenței cardiace; la 45 min. de la administrarea Isoptinului frecvența cardiacă crește, dar nu revine la valoarea inițială de

înainte de administrarea metolului, iar la sfârșitul înregistrării devine constantă.

Această variație este exteriorizată pe traseul ECG prin creșterea intervalului R-R după administrarea metolului, urmată de o scădere produsă de Isoptin, iar la sfârșitul înregistrării acest interval devine constant (Graficul 7). Intervalul R-T (Graficul 8) arată modificări asemănătoare intervalului R-R. Intervalul P-R cât și durata R-S nu prezintă modificări esențiale (Graficul 9).

DISCUȚII

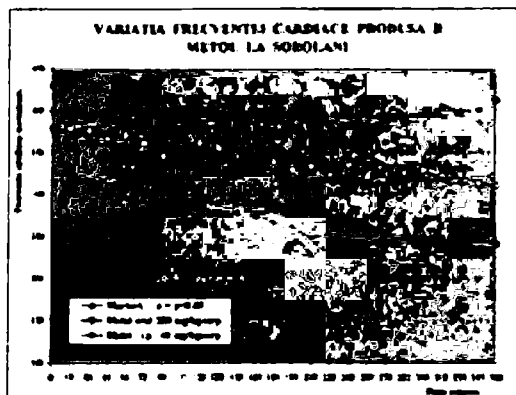
Metolul crește tonusul muscular și scade amplitudinea contracției musculare a mușchiului neted intestinal¹ și a mușchiului striat respirator și cardiac.⁴ Totodată, metolul inhibă activitatea enzimelor $\text{Ca}^{2+}\text{ATP-ază}$ RS de ieșure.⁵ Creșterea Ca^{2+} intracelular în fibre musculare cardiace datorită depresiei activității enzimelor $\text{Ca}^{2+}\text{ATP-ază}$ sarcoplasmic produce insuficiență contractilă și funcțională cardiacă.⁶ Inhibitorii pompei de Ca^{2+} RS din țesutul muscular neted blochează reumplerea depozitelor de Ca^{2+} intracelular^{7,8} și produc o contracție susținută a mușchiului neted vascular,⁹ afectează funcțiile celulelor musculare striate și netede și anume: contracția, concentrația ionică și excitabilitatea membranei.¹⁰ Prin blocarea de către metol a activității $\text{Ca}^{2+}\text{ATP-azei}$, calciul se acumulează în citoplasma fibrei musculare producând creșterea tonusului muscular și scăderea amplitudinii contracției musculare, exteriorizat în cazul nostru prin scăderea frecvenței cardiace. Prin blocarea canalelor de Ca^{2+} cu Isoptin^{11,12} se împiedică intrarea calciului în citoplasmă și în acest fel concentrația de Ca^{2+} în citoplasmă scade; această fază este exteriorizată în cazul nostru prin oprirea scăderii frecvenței cardiace.

Tabelul I. Variația frecvenței cardiace produsă de metol, la șobolani

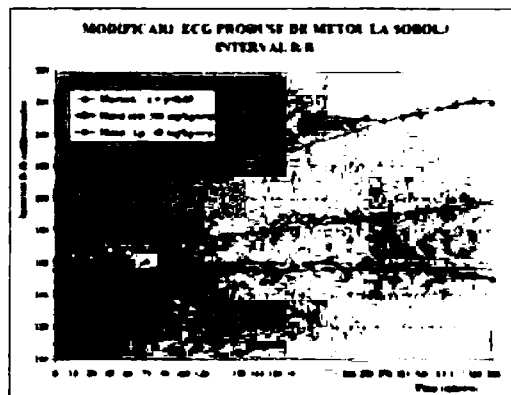
Temp	0'	15'	30'	60'	120'	180'	240'	300'	360'
Martor									
media	430,1	393,7	392,7	403,7	385,3	400,4	399,1	383,3	412,0
ab.std	50,56	74,09	61,49	44,42	55,38	50,70	60,13	62,08	44,40
ip									
media	378,9	315,5	314,4	306,5	283,5	266,0	251,5	246,3	240,3
ab.std	64,78	53,24	45,40	40,69	30,04	39,28	56,60	51,92	54,23
p	0,058	0,017	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
oral									
media	398,0	377,9	376,3	370,4	361,1	338,7	333,9	328,9	309,6
ab.std	73,70	57,79	58,88	62,95	51,59	45,45	52,54	63,41	47,81
p	0,180	0,342	0,309	0,138	0,208	0,017	0,026	0,065	0,001

Tabelul II. Variația frecvenței cardiace și modificările ECG produse de metol în prezența Isoptinului, la șobolani

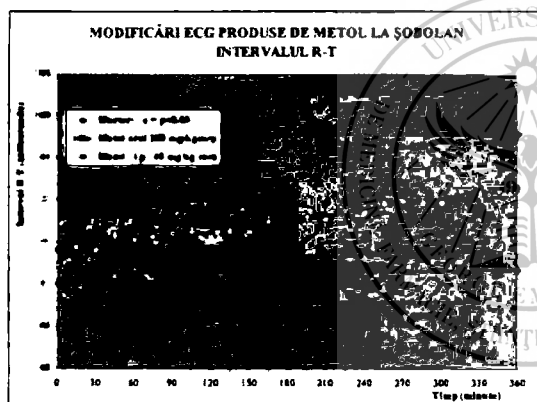
Temp (minute)	0'	15'	30'	60'	120'	180'	240'	300'
Frecvența cardiacă								
Val.med.(nr/minut)	439.00	439.13	411.25	396.75	379.63	344.88	345.38	358.38
Ab.std. F. cardiacă	33.06	30.71	45.02	49.56	59.66	52.34	57.28	61.35
Intervalul R-R								
Val.med (milisec.)	138.63	140.75	146.00	153.50	168.00	178.75	179.25	172.25
Ab.std Int. R-R	10.94	14.85	15.00	22.32	31.44	32.60	32.79	36.68



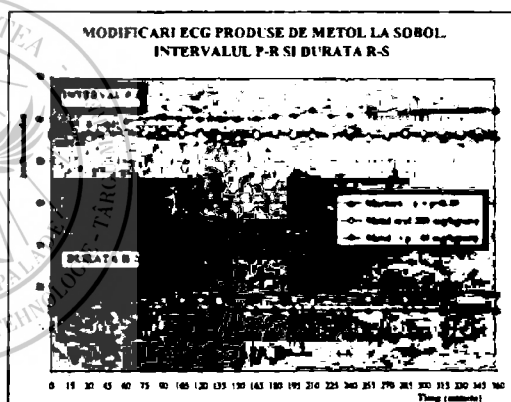
Graficul 1



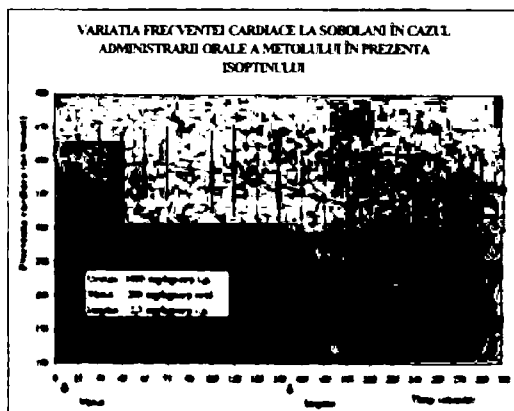
Graficul 2.



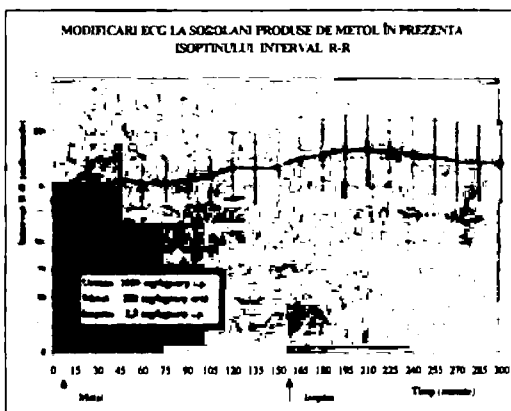
Graficul 3.



Graficul 4.

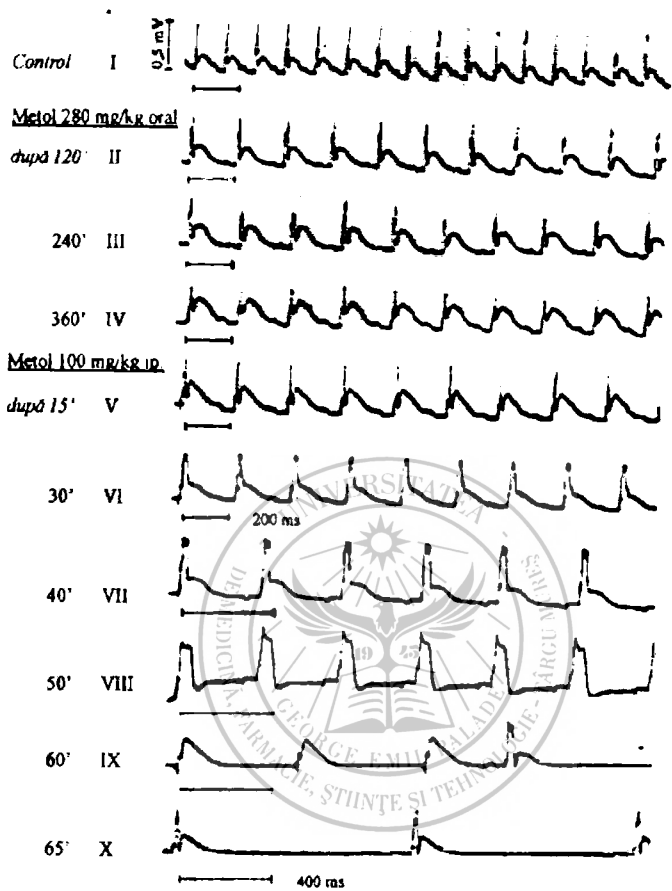


Graficul 6.

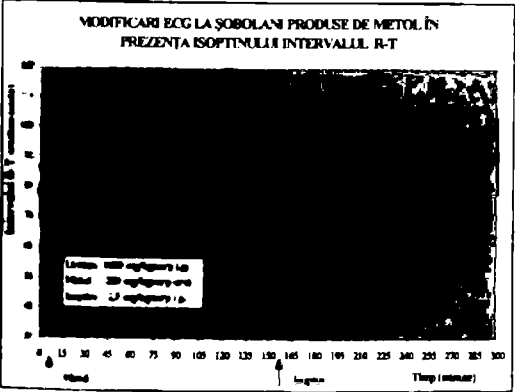


Graficul 7.

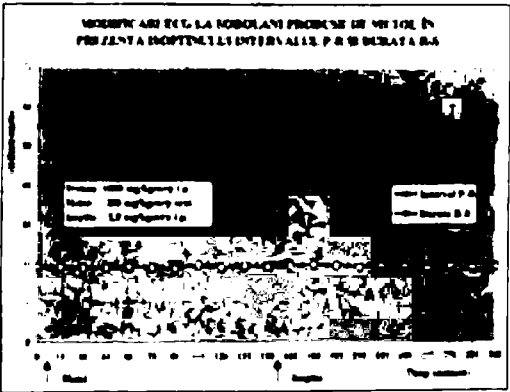
Traseul ECG la șobolani



Graficul 5.



Graficul 8.



Graficul 9.

CONCLUZII

Efectul metolului in vivo asupra activității cardiace se manifestă prin scăderea frecvenței cardiace, bradicardie sinusală. Administrarea dozei letale de metol produce accentuarea bradicardiei sinusale prin încetinirea vitezei de conducere ventriculară, prin formarea unui pace-maker ectopic supranodal și supraventricular urmat de disociație electromecanică.

Administrarea Isoptinului ca antidot în cazul intoxicației cu metol produce sistarea scăderii frecvenței cardiace, urmată de o creștere a acestuia. Acest efect al Isoptinului necesită studii ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

- JARISH R, SANDOR I - *Standard epicutaneous testing: 5 year results and their effects on future examinations*, Z Hautkr, 1978, 53:462-470
- MESZAROS J, PASZTOR BORBALA - *Effect of ouabain in catecholamine-induced cardiac hypertrophy*, Acta Physiologica Hungarica 1995, 83:55-62
- DOMAHIDI I - *Efectul metolului, hidrochinonei și a soluției revelator alb-negru Azomureș asupra activității musculare*, în: Revista Română de Medicina Muncii 1997, 47:877-884
- DOMAHIDI I, FARKAS JUDIT, HALA O ET AL - *Efectul metolului in vivo și in vitro asupra activității cardiace și respiratorii la animale de experiență*, A XXIV-a Sesiune Științifică Anuală, Centrul de Sănătate Publică Târgu-Mureș, Volum de rezumate, 1998:33
- DOMAHIDI I HALA O, JAKAB GYORGY - *Ațiunea metolului asupra activității mușchiului cardiac și asupra activității enzimei Ca^{++} -ATP-ază a reticulului sarcoplasmatic de iepure*, Revista Română de Medicina Muncii, nr. 1-2, 1998, 48:961-964
- MATSUBARA T, DHALLA NS - *Relationship between mechanical dysfunction and sarcolemmal Ca^{++} -pump activity in hearts perfused with oxygen free radicals*, Mol Cell Biochem 1996, 160-161:179-185
- DARBY PJ, KWAN CY, DANIEL EE - *Use of calcium pump inhibitors in the study of calcium regulation in smooth muscle*. In: Biol Sign, 1993, 2:293-304
- ROHACS T, BAGO A, DEAK F, ET AL - *Capacitative Ca^{++} influx in adrenal glomerulosa cells: possible role in angiotensin II response*, Am J Physiol, 1994, 267:1246-52
- SHIMAMOTO H, MAJARAIS IL, SHIMAMOTO Y, ET AL - *Role of sarcoplasmic reticulum in the contractile function of vascular smooth muscle as studied by 2,5-di-(tert-butyl)-1,4-benzohydroquinone*, In: Biol Singn 1992, 1:182-193
- WATANABE M, SHIGEKAWA M - *Physiological functions of endoplasmic and sarcoplasmic reticulum calcium pump and pharmacology of inhibitors of the pump*, Nippon Yakurigaku Zasshi 1993, 102:171-180
- KHANZODE SD, MAHAKALKAR SM, BELORKAR NR, ET AL - *Effect of pre-treatment of some calcium channel blockers on catalepsy and stereotypic behaviour in rats*, Indian J Physiol Pharmacol, 1996, 40:159-62
- TREQUATTRINI C, PETRIS A, FRANCIOLINI F - *Characterization of a neuronal delayed rectifier K current permanent to Cs and blocked by verapamil*, J Membr Biol, 1996, 154:143-53

Terapia inhalatorie în sindromul bronhobstructiv la copil

Doina Drașoveanu, Virginia Bodescu, Gabriela Bucur, Lakatos Izabella

Obstrucția bronșică, sindrom frecvent în practica pediatrică, necesită un tratament prompt, ușor de aplicat și cu rezultate imediate. Manifestarea este mai dramatică în special la copiii cu teren particular: distrofie, paratrofie, rahitism, anemie. Deși controversată, studiul nostru a demonstrat că terapia inhalatorie cu Ventolin (salbutamol) și Flixotide (propionat de fluticasone) este benefică în ameliorarea obstrucției bronșice. Studiul prospectiv urmărește un lot de 40 de bolnavi cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 2 1/2 ani, cu diferite afecțiuni respiratorii, în care wheezingul reprezintă simptomul principal. Toți pacienții au beneficiat de tratamentul bronhodilatator și antiinflamator cu Ventolin spray și Flixotide spray, administrat la sugăru cu ajutorul unui babyhaler. În majoritatea cazurilor s-a observat o ameliorare semnificativă după prima administrare și dispariția sindromului bronhobstructiv după 2-3 zile de tratament, tabloul stetacustic pulmonar persistând în general 6-7 zile.

Cuvinte cheie: terapie inhalatorie, sindrom bronhobstructiv

As a frequent feature in pediatric respiratory diseases, wheezing requires an immediately, easy to given treatment. These dramatic sign is more often present in children with failure of growth, obesity, rickets, anemia. Even the efficacy of such therapy is conflicted, ventolin (salbutamol) and flixotide (fluticasone) shows their usefulness by decreasing the level of wheezing. In this prospective study, there were 40 children between 3 months and 2 1/2 year old, who were wheezing as first clinical feature of different respiratory disease. All children received bronchodilators and anti-inflammatory drugs (Ventoline and Fluticasone), given by means of babyhaler. In most of cases, we found that a major improvement appears after one dose of Flixotide and Ventolin/inhalation, and evanescence of airway obstruction in 2-3 days, with the persistence of pulmonary findings for 6-7 days.

Key words: inhalatory therapy, bronchoobstruction

Sindromul bronhobstructiv este frecvent la copii, simptomul definitoriu fiind prezența wheezing-ului.

Wheezing-ul reprezintă, după definiția clasică, o manifestare respiratorie de boală acută inflamatorie a căilor aeriene joase la copilul de orice vârstă. Acest simptom este comun însă atât afecțiunilor acute (bronșiolita acută) sau care se manifestă cu episoade acute (bronșita astmatiformă și astmul bronșic), cât și bolilor cronice (fibroza chistică, deficitul de alfa 1 antitripsină etc) și bolii obstructive cronice a copilului, sindrom cu etiologie incertă.¹

În practică, cele mai uzuale diagnostice ale copilului cu sindrom bronhobstructiv sunt:

-*bronșiolita acută* - pentru primul episod de wheezing acut și semne de infecție ale căilor aeriene inferioare;

-*bronșita astmatiformă* (bronșita obstructivă recidivantă, wheezing recurent sau WARI: wheezing associated respiratory infection, după terminologia autorilor anglo-saxoni) pentru episoade recidivante de wheezing în context infecțios;

-*astm cu debut precoce*, dacă sunt întrunite criteriile definitorii ale astmului (anamneza familială pozitivă pentru atopie, expirul mai prelungit, fluctuația diurnă a intensității wheezing-ului, hiperIgE asociat cu atopie, exces de eozinofile în formula leucocitară și răspuns favorabil la administrarea de adrenalină).

Dacă încadrarea nosologică este dificilă, tot atât de dificilă este și stabilirea unei atitudini terapeutice unitare pentru bolile incluse în acest sindrom, exceptând astmul bronșic, unde, odată cu stabilirea naturii inflamatorii cronice a afecțiunii, a fost elaborat un protocol de tratament în funcție de gravitatea și stadiul de evoluție al bolii.

Pentru celelalte afecțiuni și în mod special pentru bronșiolita acută, entitate cu care se confruntă destul de des medicul pediatru,

tratamentul este controversat, singurul "medicament" cu care sunt de acord toți autorii fiind administrarea oxigenului. Astfel, din literatura de specialitate autohtonă recentă am extras câteva atitudini privind tratamentul antiinflamator și bronhodilatator al bronșiolitei acute:

- Geormăneanu, 1990 - bronhodilatatoarele pot aduce beneficii;²

- Muntean I, 1995: bronhodilatatoarele (parenteral sau inhalatorii) și corticosteroizii nu și-au dovedit eficacitatea (totuși, în prezența sindromului neuro-toxic, corticoizii "merită" a fi utilizați);³

- Nanulescu, 1996: bronhodilatatoarele și corticosteroizii nu și-au dovedit eficacitatea. Se recomandă totuși un triaj terapeutic cu bronhodilatatoare timp de 24 ore;⁴

- Anca I, 1996: Răspunsul la adrenalina obligă la administrarea imediată de miofilină;⁵

- Popa I, 1997: Miofilin iv apoi oral, până când există bronhobstrucție;⁶

- Bulucea D, 1997: bronhodilatatoarele (parenteral sau inhalatii) și corticoizii nu și-au dovedit eficacitatea;⁷

- Ciofu E, 1998: aerosolii cu salbutamol au rezultate discutabile, nu ameliorează spectacolar clinica, gradul de oxigenare, și nu scurtează evoluția bolii. Se poate încerca hidrocortizon hemisuccinat pentru efectul antiinflamator iar metilprednisolonul i.v. permite amânarea sau chiar renunțarea la ventilația asistată cu PPI (presiune pozitivă intermitentă).¹

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul nostru s-a desfășurat pe o perioadă de 6 luni și a cuprins un lot de 40 de sugari și copii mici cu vârsta între 3 luni și 2 1/2 ani, tratați în Clinica Pediatrie II sau ambulator.

Toți pacienții prezentau wheezing (la primul episod sau recidivant), diagnosticul stabilite fiind prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Diagnosticul stabilite la pacienții care prezentau wheezing

Diagnosticul	Nr. cazuri	Nr cazuri complicate cu pneumonie
Bronșiolita acută	19	11
Bronșita astmatiformă	18	15
Tbc. pulmonar	1	1
Astm bronșic	1 (2 internări)	

Dintre aceștia, 9 au avut dispnee ușoară, 17 moderată și 12 dispnee severă, apreciată clinic (Figura 1).

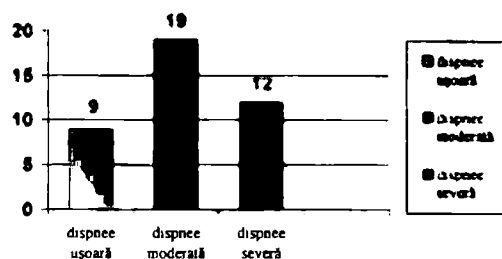


Figura 1. Severitatea wheezingului.

Pacienții au fost încadrați în 4 grupe, în funcție de tratamentul administrat, stabilit după starea clinică și experiența noastră anterioară, care se baza pe conduita clasică, uneori greu de detronat (Tabelul 2).

Tabelul 2. Grupele de tratament.

Grupa Tratament	1	2	3	4
	Ventolin spray	Ventolin spray+ Flixotide spray	Ventolin spray+ Flixotide spray+ Corticoizi IV	Ventolin spray+ Flixotide spray+ Corticoizi IV+ Miofilin PO
Nr. cazuri	2	12	13	12

Astfel, prima grupă a cuprins 2 pacienți cu bronșiolită, formă ușoară, care au primit numai Ventolin spray, tratați ambulator. Substanța activă din preparatul Ventolin spray este salbutamolul, un beta2 adrenergic, care conține 200 micrograme/puf și poate fi administrat la sugarii și copiii mici cu ajutorul unui babyhaler.

A doua grupă, care prezenta dispnee ușoară și moderată, a fost tratată cu Ventolin spray și Flixotide spray (12 cazuri, din care 2 tratați ambulator). Substanța activă a preparatului Flixotide este fluticasone propionat (corticosteroid) și poate fi administrat în doză de 2-3 pufuri pe zi (1 puf - 50 micrograme), până la dispariția wheezingului.

Grupa a treia a beneficiat de tratament inhalator cu Ventolin și Flixotide, la care s-a asociat tratamentul cu corticosteroizi pe cale generală (13 cazuri). În sfârșit, grupa a patra cuprinde cazurile în care, pe lângă tratamentul clasic cu corticosteroizi pe cale generală, s-au administrat Miofilin și terapie inhalatorie (12 cazuri).

REZULTATE

Evoluția clinică, în funcție de tratament.

La prima grupă, evoluția ambilor pacienți a fost favorabilă, ameliorarea simptomatologiei intervenind după 2 zile, iar vindecarea după 4 zile.

La grupa a 2-a (Flixotide plus Ventolin) cei mai mulți pacienți s-au ameliorat în ziua a doua.

Pentru a 3-a grupă de studiu (Ventolin + Flixotide spray + corticosteroizi parenteral) ameliorarea a survenit în 2-3 zile de tratament iar pentru grupa a 4-a (Corticosteroizi parenteral + Miofilin + Flixotide + Ventolin spray) ameliorarea a survenit de asemenea în 2-3 zile, dar multe cazuri au avut o evoluție mai lungă (peste 5 zile), mai ales cazurile complicate cu pneumonie.

Evoluția depinde însă nu numai de tratament, ci și de prezența complicațiilor (pneumonia este cea mai frecventă), de teren (rahitismul, anemiu, paratrofia), de prezența bolilor de fond: TBC (1 caz), fibroză chistică (1 caz) ca și de asocierea cu parazitotozele intestinale, în special ascaridiaza (1 caz dovedit). O mare parte dintre acești copii erau și polispitalizați, deci expuși infecțiilor frecvente (5 cazuri).

colab., într-un studiu meta-analitic care cuprindea 15 articole din literatura de specialitate, conchide: bronhodilatatoarele produc o modestă și de scurtă durată îmbunătățire a manifestărilor clinice în cazurile de bronșiolită medie sau moderat severă.⁸ Într-un alt studiu, Klassen și colab. prezintă rezultatele obținute pe un lot de 67 pacienți care prezentau wheezing și infecție virală și care au primit dexametazonă comparativ cu un lot placebo. Pacienții aveau vârsta între 6 săptămâni și 15 luni. Toți pacienții aveau saturația în oxigen mai mică de 95% și toți au primit și 0,15 mg/kgc salbutamol în aerosoli, la fiecare 4 ore. Concluziile studiului au arătat că la copiii tratați cu salbutamol, folosirea dexametazonei pe cale orală nu a dus la o îmbunătățire a stării clinice, deci folosirea glucocorticoizilor la acești copii nu se impune. Totuși, J.A. Stockman, comentatorul articolului, recunoaște că egucorticoizi mai potenți (eg. budesonide sau fluticazone), administrați în inhalații pentru o

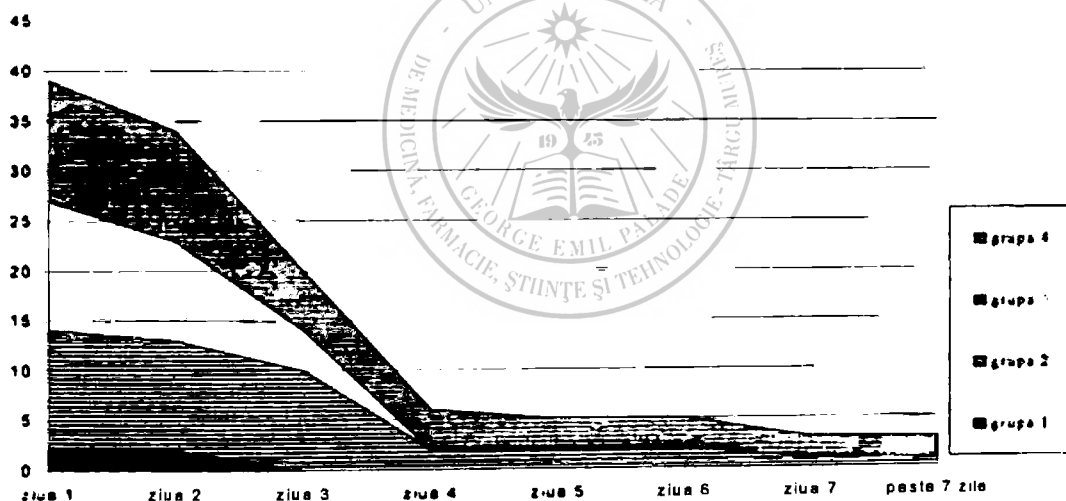


Figura 2. Evoluția sindromului bronhobstructiv în funcție de tratament.

DISCUȚII

În literatura străină, mai ales anglosaxonă, s-au făcut mai multe studii clinice privind eficacitatea bronhodilatatoarelor și antiinflamatoarelor în tratamentul bronșiolitei acute a sugarului și copilului. Majoritatea autorilor recunosc faptul că bronșiolita este o boală greu de studiat, că tratamentul cu bronhodilatatoare este controversat și că sunt prea puține studii clinice pentru a permite o concluzie. Astfel, Kellner și

perioada mai mare de timp sau într-o fază mai precoce a bronșiolitei, pot avea efecte benefice.⁹ Un alt studiu, efectuat pe un lot de 122 de pacienți cu vârsta sub 12 luni care prezentau wheezing, nu relevă nici o diferență între evoluția pacienților care au primit dexametazonă 1 mg/kgc/zi în 3 doze pe zi și evoluția lotului placebo.¹⁰ În sfârșit, un studiu recent asupra folosirii β_2 agonistilor în bronșiolită arată că încă nu există o evidență a eficacității acestui tratament, și că sunt încă necesare studii.¹

CONCLUZII

1. Tratatamentul inhalator cu Ventolin și Flixotide este comod de administrat și duce la o ameliorare clinică evidentă a sindromului bronho-obstructiv.

2. Prin folosirea "baby-haler"-ului se coboară vârsta de administrare până la cea de sugar.

3. Tratatamentul inhalator aplicat dintr-o fază precoce a bolii a avut efecte benefice, oferind astfel posibilitatea tratamentului ambulator (evitarea internării) la unele cazuri de bronșiolită - forme ușoare și medii.

BIBLIOGRAFIE

1. CIOFU E - *Bronșiolita acută virală*, În: Esențialul în pediatrie, Ed Amaltea, București, 1997:159-165
2. GEORMĂNEANU M - *Bronșiolita acută*. În: Terapie pediatrică, Centrala Industrială de Medicamente și Cosmetice, București, 1990:130-133
3. GEORMĂNEANU M, MUNTEAN I - *Pediatrie*, Editura Didactică și Pedagogică, RA, București, 1995:179
4. NANULESCU M: *Pediatrie Pneumologie pediatrică. Patologia aparatului reno-urinar*, Ed Dacia, ClujNapoca, 1996:41
5. ANCA I - *Urgențe în pediatrie*, Ed Medicală, București, 1996:359
6. POPA I - *Bronșiolita acută*. În *Pediatrie, Practica de urgență*, Ed Mirton, Timișoara, 1996:21-22
7. BULUCEA D, GEORMĂNEANU M - *Manual de pediatrie*, vol 1, Ed Aius, Craiova, 1997:142-144
8. KELLNER JD, OHLSSON A, GADOMSKI AM ET AL - *Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis: A meta-analysis*, Arch Pediatr Adolesc Med, 1996, 150:1166-1172
9. FLORES G, HORWITZ RI - *Efficacy of β_2 -agonists in bronchiolitis: A reappraisal and meta-analysis*: Pediatrics, 1997, 100:233-239
10. KLASSEN TP, SUTCLIFFE T, WATTERS LK ET AL - *dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: A Randomised Controlled Trial*: J Pediatr, 1997, 130:191-196, 1997
11. ROOSVELT G, SHEEHAN K, GRUPP-PHELAN J ET AL: *Dexamethasone in bronchiolitis, A Randomised Controlled Trial*: Lancet, 1996, 348:292-295



Modificările funcției renale la pacienții cu distiroidii

Ioana Dulău¹, Alexandru Șchiopu¹, Dan Vlăduțiu², Ion Mihai Pațiu²,

Gheorghe Drăgoteiu³

Activitatea metabolică a rinichiului depinde de activitatea sistemului endocrin. Numeroase date din literatura de specialitate atestă influența hormonilor asupra structurii și funcției rinichiului. În lucrarea prezentă ne-am propus efectuarea unui studiu al influenței hormonilor tiroidieni asupra funcției rinichiului. Studiul a fost efectuat pe 40 de pacienți cu hipotiroidism și 12 cu hipertiroidism. În ambele loturi au fost cuprinși femei și bărbați cu vârsta medie de 47 de ani. Diagnosticul disfuncției tiroidiene s-a stabilit prin dozarea TSH, T_3 și T_4 și RIC, la care s-au adăugat tireoscintigrama și ecografia tiroidiană. Funcția renală a fost evaluată prin metode de tip clearance (creatinină), prin examenul sumar de urină, a pH-ului urinar, a analizei cantitative și calitative a proteinelor urinare, precum și a unor compuși în ser și urină (Na, K, Ca, Mg, acid uric, uree) la care s-au adăugat măsurarea debitului urinar, urocultura, proba de încărcare cu clorură de amoniu, radiografia abdominală, urografia și examinarea ecografică a rinichilor. În urma examinărilor noastre am găsit următoarele modificări: a) la hipertiroidieni: clearance creatininic crescut (la 50%), creșterea ureei serice (la 16.6%), reducerea capacității de concentrație (la 33%), hipernatremie (la 41.6%), proteinurie mixtă glomerulotubulară (la 33.3%), acidoză tubulară distală (la 41.6%), hiperuricemie (la 53.8%), hiperfosfatemie (la 25%), hipomagnezie (la 33.3%); prezența hipercalcemiei, hiperuricemiei și a acidozei tubulare distale a favorizat la bolnavii cu hipertiroidism litiaza renourinară; b) la hipotiroidieni: clearance creatininic scăzut (la 72.5%), creatinina serică crescută (la 17.5%), capacitate de concentrație redusă (la 15%), hiponatremie (la 17.5%), proteinurie mixtă glomerulotubulară (la 35%), hiperuricemie (la 25%), litiază renală (la 17.5%), hipomagnezie (la 5%), infecție urinară (la 77.5%).

Cuvinte cheie: hipertiroidism, hipotiroidism, funcție renală

We studied the influence of thyroid hormones on renal function, using 40 patients with hypothyroidism and 12 with hyperthyroidism, both women and men, aging an average of 47 years. The thyroid dysfunction was established by measuring the serum concentrations of TSH, T_3 and T_4 , radioiodine uptake by thyroid, thyroid scanning and ultrasonography. Renal tests included creatinine clearance, urine summary, urinary pH, quantitative and qualitative analysis of urinary proteins, measurement of serum and urinary concentrations of Na, K, Ca, Mg, uric acid, urea; urine culture, ammonium chloride discharge test, abdominal plain x-ray, intravenous pyelogram, renal ultrasonography. In the patients with hyperthyroidism, we found the following alterations: amplification of creatinine clearance (in 50% patients), raising of serum urea (in 16.6%), reduction of urinary concentrating capacity (in 33.3%), hypernatremia (in 41.6%), mixed glomerulotubular proteinuria (in 33.3%), distal renal tubular acidosis (in 41.6%), hyperuricosuria (in 53.8%), hypercalcemia (in 25%), hyperphosphatemia (in 25%), hypomagnesemia (in 33.3%). The presence of hypercalcemia, hyperuricosuria and distal renal tubular acidosis favored a higher incidence of urinary stones (41.6%). We found arterial hypertension in 41.6% of these patients. In the patients with hypothyroidism, the alterations we found were a reduction of the creatinine clearance (in 72.5%), elevated serum creatinine (in 17.5%), reduction of urinary concentrating capacity (in 15%), hyponatremia (in 17.5%), mixed proteinuria (in 35%), distal renal tubular acidosis (in 17.5%), hyperuricemia (in 25%), hypomagnesemia (in 5%), urinary tract infection (in 77.5%), arterial hypertension (in 70%).

Key words: thyroid hormones, hyperthyroidism, hypothyroidism, renal function

Activitatea metabolică a rinichiului depinde de activitatea sistemului endocrin. Numeroase date din literatura de specialitate atestă influența hormonilor asupra structurii și funcției rinichiului. În lucrarea prezentă ne-am propus efectuarea unui studiu al influenței hormonilor tiroidieni asupra funcției rinichiului.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am luat în studiu un lot de 52 pacienți, femei și bărbați, cu o vârstă medie de 47 de ani, cu disfuncții tiroidiene, la care am evaluat activitatea renală. Lotul a cuprins 40 pacienți cu hipotiroidism și 12 cu hipertiroidism.

Diagnosticul disfuncției tiroidei l-am pus pe baza determinării hormonilor tiroidieni (TSH, T_3 și T_4), a RIC și scintigrafiei tiroidiene la care s-au adăugat examinările ecografice.

Activitatea renală a fost evaluată pe baza determinării concentrației serice și urinare a ureei, creatininei, acidului uric, fosfaților, sodiu-

¹Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Clinica de Nefrologie și Dializă, Cluj-Napoca

³Clinica de Endocrinologie, Cluj-Napoca

Adresă pentru corespondență: Dulău Ioana, Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr. 38, 4300, Târgu-Mureș

lui, potasiului, magneziului și calciului, la care s-a adăugat examenul fizicochimic al urinei și al sedimentului urinar. Probele funcționale utilizate au fost clearance-ul creatininei, proba de concentrație și proba de încărcare cu clorură de amoniu. Examinările radiografice (examinarea abdomenului fără substanță de contrast, urografia) și ecografice ale rinichiului și căilor urinare au permis evidențierea litiazei urinare, prezența de malformații sau modificări morfologice la acest nivel.

REZULTATE

La 6 dintre pacienții cu hipertiroidism am găsit o creștere a filtrării glomerulare cu 10-15%, tradusă prin creșterea clearance-ului creatininic (Figura 1). Ureea serică a fost normală la 10 dintre pacienții cu hipertiroidism, și crescută la 2 dintre aceștia (cu 20-25%).

La 4 pacienți am găsit o scădere ușoară a capacității de concentrație a urinei, la aceștia densitatea urinară nedepășind 1020 kg/m³ după proba de concentrație, asociată cu o poliurie ușoară (în medie 2375 mL/24 h).

La 5 pacienți am găsit o hipernatremie ușoară. Nu am găsit modificări ale nivelurilor calciului seric, hipercalcemia fiind prezentă la 3 dintre pacienți, dintre care 2 aveau litiază renourinară. Creșterea concentrației fosfaților serici a fost observată la 3 dintre pacienții hipertiroidieni. La 4 pacienți cu hipertiroidism am găsit o ușoară scădere a magnezemiei, asociată la 2 dintre ei cu hipercalcemie. Nu am găsit modificări ale concentrației potasiului seric.

Acidoza renală tubulară distală a fost observată la 5 pacienți cu hipertiroidism, majoritatea acestora prezentând litiază renourinară.

La 7 pacienți cu hipertiroidism am constatat o creștere a excreției urinare de acid uric, 4 dintre aceștia având litiază renală.

La 4 pacienți a fost prezentă o proteinurie glomerulo-tubulară ușoară (valoare medie 0.615 g/24 h), la 3 dintre aceștia fiind prezentă și infecția tractului urinar.

La 72.5% dintre pacienții hipertiroidieni s-a constatat scăderea clearance-ului creatininic, cu 31-43% față de normal (Figura 2), creatinina serică fiind crescută la 17.5% dintre pacienții cu hipertiroidism (Figura 3).

La 35% dintre pacienții hipertiroidieni luați în studiu am găsit o proteinurie ușoară (valoare medie 0.66 g/24h), marea majoritate a acestora (92.8%) având concomitent infecția tractului urinar. La cca 50% dintre pacienți, proteinuria era de tip glomerulo-tubular.

Am constatat o reducere a capacității de concentrație urinară la 15% dintre pacienții hipertiroidieni.

La 27.5% dintre pacienții cu hipertiroidism am găsit o scădere ușoară a concentrației sodiului seric. Nu am găsit modificări ale potasiului seric la pacienții hipertiroidieni luați în studiu. Nu am constatat modificări ale concentrațiilor serice ale calciului și fosfaților; la 5% dintre pacienți am găsit hipomagnezemie.

La 17.5% dintre pacienții hipertiroidieni am găsit defecte de acidifiere urinară, toți având și litiază renală.

Am constatat o creștere a uricemiei la 25% dintre pacienții hipertiroidieni, iar a uricozuriei - la 15%. Hiperuricemia ar putea explica incidența crescută (17.5%) a litiazei renale la pacienții hipertiroidieni luați în studiu, menționată anterior. Litiaza renourinară este mai frecventă în lotul de hipertiroidieni, având în vedere că, în hipertiroidism, mecanismele litogene sunt mai numeroase (hipercalcemie, hiperuricozurie, acidoză renală tubulară distală) decât la hipertiroidieni (Figura 4).

La 77.5% dintre pacienții hipertiroidieni am găsit infecția tractului urinar.

DISCUȚII

Hipertiroidism.

Datele din literatură¹ atestă creșterea fluxului plasmatic renal și a filtrării glomerulare la pacienții cu hipertiroidism datorită, probabil, vasodilatației periferice și creșterii recepției catecolaminergice. Cele menționate se asociază cu creșterea clearance-urilor renale ale creatininei, ureei, inulinei și paraaminohippuratului (PAH).² Creșterea ureei la acești bolnavi poate fi consecința unui catabolism proteic mai accentuat, determinat de acțiunea hormonilor tiroidieni în exces. Tireotoxicoza poate masca o insuficiență renală cronică preexistentă. În această situație, tiroidectomia poate duce la alterarea brutală a funcției renale.³ De aceea, la bolnavii cu deficit renal potențial, tratamentul hipertiroidismului trebuie început cu antitirodine de sinteză (methimazole), pentru a observa la timp eventuala exacerbare a azotemiei. Iodul radioactiv și antitirodinele de sinteză pot avea efecte similare, dar progresive.⁴

Se presupune că reducerea hipertonicității medulei renale, datorată creșterii fluxului plasmatic renal, poate fi cauza unui deficit de concentrație a urinei la hipertiroidieni. Chiar și la eutiroidieni, administrarea de hormoni tiroidieni determină creșterea eliminării apei, prin mecanism similar. Când hipertiroidismul se complică cu hipercalcemie și/sau hiperglicemie, poliuria poate fi mai accentuată. La pacienții cu hipertiroidism, reabsorbția tubulară maximă a glucozei este crescută.¹

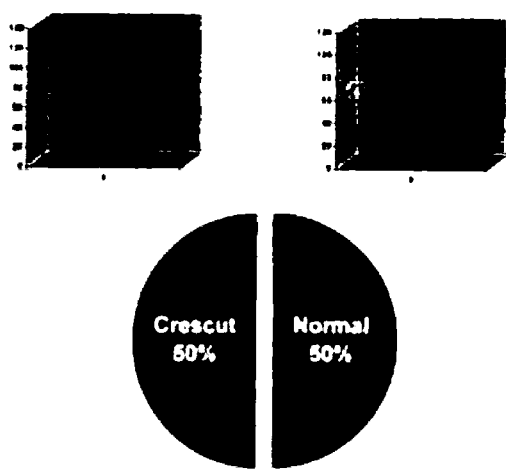


Figura 1. Clearance-ul creatininic la pacienții cu hipertiroidism.

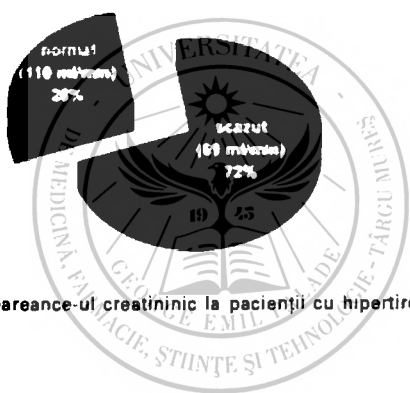


Figura 2. Clearance-ul creatininic la pacienții cu hipertiroidism.

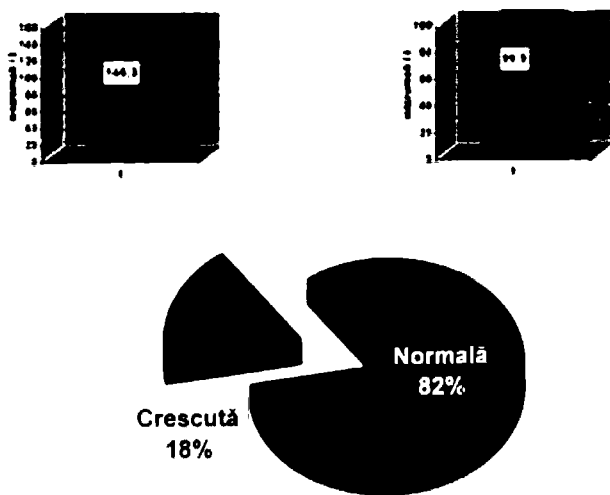


Figura 3. Creatinina serică este normală la majoritatea pacienților cu hipotiroidism

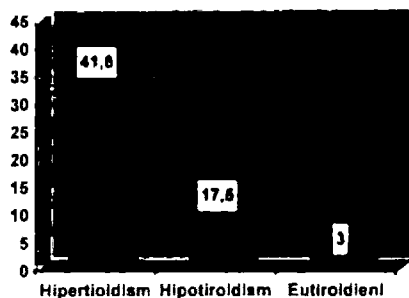


Figura 4. Incidența litiazei renale la pacienții cu disfuncții tiroidiene, față de eutiroidieni.

La pacienții cu tireotoxicoză poate apărea deshidratare severă cu hemoconcentrație consecutivă (și hipernatremie), datorită pierderii excesive de apă prin piele și plămâni.¹

Proteinuria ușoară este obișnuită în hipertiroidism.⁵

În bolile tiroidiene autoimune (boala Graves și tiroidita Hashimoto) poate apărea o microproteinurie (β 2-microglobulină, albumină și globuline), faptul fiind datorat probabil evoluției bolilor autoimune și nu neapărat hipertiroidismului din acestea. Studiile efectuate la pacienții cu aceste boli sugerează că leziunea renală responsabilă de producerea proteinuriei este prezentă atât în glomeruli, cât și în tubii renali.⁶

În bolile autoimune care interesează tiroida, tireoglobulina, hormonii tiroidieni sau factorii de reglare ai activității tiroidei, proteinuria poate apare datorită afectării structurilor renale, prin imunitate încrucișată sau prin depunere de complexe imune.⁷

Hipertiroidismul este frecvent asociat cu tulburări ale homeostaziei ionilor bivalenți. Calciul seric total poate fi crescut la 10-20% dintre pacienți, iar calciul seric ionizat – la cca 50%. Poate apărea hipercalcemia, prin efect direct al hormonilor tiroidieni asupra resorbției osoase, deși osteoporoza este rară. Hipercalcemia se rezolvă prompt, odată cu revenirea la starea eutiroidiană, și poate fi rapid controlată, cu medicație betablocantă. Dacă hipercalcemia nu se rezolvă, trebuie luată în considerare și posibilitatea rară de asociere a unui hiperparatiroidism primar.⁵

În datele de specialitate, hipertiroidismul se poate însoți de hipercalcemie, prin creșterea sarcinii de filtrare a calciului (prin creșterea filtrării glomerulare și mobilizarea calciului din oase) și, de asemenea, prin supresia secreției de parathormon (PTH) de către hipercalcemie. Ocazional, hipercalcemia și hipercalcemia pacienților hipertiroidieni se complică cu nefrocalcinoză și nefrolitiază.^{5,8}

În literatură se descrie acidoză tubulară renală distală la pacienții hipertiroidieni, atât în prezența,

cât și în absența nefrocalcinozii.^{5,8} Defectul de acidifiere se poate datora și leziunilor renale imunologice din hipertiroidism.^{5,9}

Hiperfosfatemia este frecventă, la hipertiroidieni, prin creșterea reabsorbției tubulare proximale a fosfaților și prin diminuarea secreției de PTH.^{1,5,8}

Hipomagnezemia, descrisă și în literatură, se explică prin creșterea excreției urinare a magneziului, secundară efectelor hipercalcemiei și hipercalcimiei, care inhibă transportul Mg la nivelul ansei Henle.^{5,8}

Se constată frecvent scăderea potasiului total din organism, datorită eliberării potasiului din celule, ca urmare a hipermetabolismului și eliminării lui pe cale renală. În unele cazuri se poate ajunge până la o hipokaliemie episodică, atât de accentuată încât poate determina o paraliză musculară periodică manifestă.⁵

Hipotiroidism.

Mixedemul se însoțește de reducerea cu 25-40% a fluxului plasmatic renal și a filtrării glomerulare.^{1,5} Aceste alterări hemodinamice reflectă starea hipodinamică a circulației și vasoconstricția intrarenală. La scăderea fluxului plasmatic renal și a filtrării glomerulare contribuie debitul cardiac scăzut și modificările structurale renale.^{5,10} Funcția renală se poate altera progresiv, pe măsura exacerbarii hipotiroidismului.¹¹

Proteinuria ușoară este deseori prezentă la hipotiroidieni. Sindromul nefrotic este rar; substratul acestuia este glomerulonefrita autoimună asociată cu tiroidita Hashimoto.^{5,6} Rinichiul poate suferi variate anomalii structurale și funcționale la adultul hipotiroidian. Din punct de vedere anatomic, cea mai marcată modificare este îngroșarea importantă a membranelor bazale glomerulară și tubulară. În ambele structuri se depun substanțe bogate în mucopolizaharide, ca de altfel și în vasele sanguine renale, mezangliul glomerular și interstițiul tubular. Modificările celulare observate sunt vacuolizarea și incluziunile PAS-pozitive. Aceste modificări structurale sunt reversibile odată cu normalizarea funcției tiroidiene.

Din datele de specialitate reiese că procesele de reabsorbție și secreție tubulară sunt în general reduse în hipotiroidism. Capacitatea de diluție a urinei și, în măsură mai mică, cea de concentrație, sunt diminuate. Mecanismul este controversat: deficit de glucocorticoizi, modificări ale volumului plasmatic și reabsorbției renale a Na, creșterea secreției de ADH și scăderea filtrării glomerulare, cu scăderea cantității de urină ajunsă în tubul distal.⁵

La 20% dintre pacienții cu hipotiroidism poate apare o hiponatremie ușoară. În coma mixedematoasă, hiponatremia severă este un simptom constant întâlnit. În aceste cazuri, hiponatremia se explică prin scăderea capacității

renale de diluție a urinei, care determină o retenție a apei.¹² Factorul major care contribuie la retenția apei pare să fie lipsa supresiei secreției de ADH (sindromul secreției inadecvate de ADH, SIADH).¹³ Măsurarea radioimunologică a nivelurilor ADH circulant a arătat existența unor titruri ridicate ale hormonului, care nu sunt suprimate prin încălcarea cu apă. Secreția excesivă de ADH se datorează atât hipovolemiei, cât și scăderii pragului de osmolaritate, care stimulează secreția de ADH (situația de "reset-osmostat"), situație similară deficitului de glucocorticoizi. La deficitul funcției de diluție a urinei contribuie și scăderea filtrării glomerulare, cu reducerea cantității de lichid ajunsă la nivelul tubului proximal, unde crește proporția de apă și sodiu reabsorbite. În situația în care hipotiroidismul se asociază cu un diabet insipid, deficitul de hormoni tiroidieni reduce clearance-ul apei libere și poliuria, reducând parțial efectele deficitului de ADH. La pacienții cu diabet insipid și hipotiroidism, tratamentul cu hormoni tiroidieni poate crește masiv pierderile urinare de apă.^{1,5,14,15,16}

Mixedemul este caracterizat și prin modificări ale distribuției sodiului și apei în diferitele compartimente ale organismului datorită legării Na de mucopolizaharidele interstițului.^{1,5}

Anomaliile metabolismului ionilor bivalenți sunt de obicei ușoare la hipotiroidieni și nu se manifestă ca probleme clinice semnificative. Scăderea generală a turnover-ului osos este obișnuită și se asociază cu reducerea excreției urinare și digestive de calciu și fosfor. Nivelurile serice ale Ca și P sunt normale, dar ritmul circadian al fosfaților serici și urinari este alterat. Poate apărea hipermagnezemia ușoară.^{5,8}

Reglarea echilibrului acidobazic este de obicei normală la hipotiroidieni.^{5,16}

Hiperuricemia este frecventă în mixedem, mai ales la bărbații adulți și la femeile după menopauză, și se datorează scăderii secreției renale tubulare de urați.⁵

În literatură se mai menționează apariția tulburărilor musculare în hipotiroidism, dar miopatia hipotiroidianului este de obicei limitată la mialgii, crampe musculare și contracturi, uneori cu creșterea nivelurilor serice ale enzimelor musculare (mioliză). Mai rar, a fost observată insuficiența renală acută prin rabdomioliză. Tratamentul cu hormoni tiroidieni a îmbunătățit nu numai funcția tiroidiană, ci și pe cea renală, și a redus rabdomioliza. Hipotiroidismul trebuie exclus la pacienții cu insuficiență renală acută și enzime musculare serice crescute.¹⁷

BIBLIOGRAFIE

1. KIMMEL LP - *Effects of nonrenal hormones on the normal kidney*, In: Becker K, Ed Principles and practice of endocrinology and metabolism, Philadelphia: Lippincott, 1990:1518-23
2. SHIROTA T, SHINODA T, YAMADA T - *Alterations of renal function in hyperthyroidism: increased tubular secretion of creatinine and decreased distal tubule delivery of chlorid*, Metab Clin Experiment, 1992, 41:402-5
3. GRAVES TK, OLIVIER NB, NACHREINER RF - *Changes in renal function associated with the treatment of hyperthyroidism in cats*, Amer J Vet Res, 1994, 55:1745-9
4. DI BARTOLA SP, BROOME MR, STEIN BS, NIXON M - *Effect of treatment of hyperthyroidism on renal function in cats*, J Amer Vet Med Assoc, 1996, 208:875-8
5. ZIYADEH NF, KELEPOURIS E, AGUS SZ - *Effects of endocrine disease on the kidney*, In: Becker K, Ed Principles and practice of endocrinology and metabolism, Philadelphia: Lippincott, 1990:1529-33
6. GAO YM, GAO Y, LU GZ - *The changes of urine proteins and serum beta-2-microglobulin in autoimmune thyroid disease*, Chin J Int Med, 1994, 33:605-7
7. CURTIS BW - *Renal response to immunological glomerular injury*, In: Brenner B, Rector FC, Eds The Kidney, Philadelphia: Saunders, 1996:1322
8. HRUSKA-KEITH A, SLATOPOLSKY E - *Disorders of phosphorus, calcium and magnesium metabolism*, In: Schrier RW, Gottschalk CW, Eds Diseases of the Kidney, Vol 3, Boston: Little, Brown and Comp, 1997:2477-526
9. FOSCOLO G, ROTHER I, DE MENIS E - *Beta-2-microglobulin in hyperthyroidism*, Minerva Endocrinol, 1992, 17:1-5
10. VARGAS F, ATUCHA NM, SABIO JM - *Pressure-diuresis-natriuresis response in hyperthyroid and hypothyroid rats*, Clin Science, 1994, 87:323-8
11. MIURA M, NOMOTO Y, SAKAI H - *Prevention of progressive renal failure by levothyroxine sodium in a diabetic patient with renal insufficiency and hypothyroidism*, Int Med, 1992, 31:251-5
12. MONTENEGRO J, GONZALES O, SARACHO R - *Changes in renal function in primary hypothyroidism*, Amer J Kidney Dis, 1996, 27:195-8
13. VERBALIS JG - *The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and other hypoosmolar disorders*, In: Schrier RW, Gottschalk CW, Eds Diseases of the Kidney, Vol 3, Boston: Little, Brown and Comp, 1997:2393-427
14. HOWARD RL, SUMMER S, ROSSI N - *Short-term hypothyroidism and vasopressin gene expression in the rat*, Amer J Kidney Dis, 1992, 19:573-7
15. MOORADIAN DA - *Endocrine dysfunction due to renal disease*, In: Becker K, ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism, Philadelphia: Lippincott, 1990:1533-6
16. MAC GREGOR GA, DE WARDENER HE - *Idiopathic edema*, In: Schrier RW, Gottschalk CW, Eds Diseases of the Kidney, Vol 3, Boston: Little, Brown and Comp, 1997:2343-51
17. LEONETTI F, DUSSOL B, BERLAND Y - *Rhabdomyolysis et insuffisance renale au cours d'un hypothyroïdie*, Presse Med, 1992, 21:31-2

Semnificația patologică a interacțiunii reversibile glucoză - proteine serice

Coloman Buksa¹, Monica Dungaciu², Buksa Krisztina³

În prezent se cunoaște semnificația patologică a interacțiunii ireversibile a glucozei cu proteinele extra- și intracelulare (enzime, hormoni, receptori, imunoglobuline, macrobiotransportori, etc.). În literatură nu se găsesc referiri la procesele de fixare reversibilă a glucozei pe proteine serice. În prezenta lucrare s-a efectuat un studiu comparativ la un eșantion de 95 de subiecți, repartizați în 3 loturi (lot martor - 35 subiecți, lot diabet zaharat tip I - 18 pacienți și lot diabet zaharat tip II - 42 pacienți) în vederea elucidării importanței biologice a interacțiunii reversibile glucoză-proteine serice. Din serurile obținute de la cei 95 de subiecți s-a efectuat determinarea experimentală și respectiv calcularea parametrilor echilibrului de fixare a glucozei pe proteinele serice ($[Glc.]$, $[Glc.]_p$, C_{Glc}/C_{Alb} , $\bar{n}$, și R). Pe baza rezultatelor obținute rezultă că, parametrii de echilibru ai glucozei serice pot fi considerați factori de risc ai organopatiilor diabetice, deci au semnificație patologică în apariția și evoluția complicațiilor diabetului zaharat.
Cuvinte cheie: glucoza, albumina serică, interacțiuni reversibile, diabet zaharat, glucoza liberă

At present pathological meanings of the irreversible interactions that take place between glucose and extracellular or intracellular proteins (enzymes, hormones, receptors, immunoglobulines, macrobiological transporters) are known. Bibliographic data do not contain informations about reversible bound of glucose to serum proteins. In this study 95 persons classified in 3 groups were examined (35 normal, healthy persons; 18 diabetic type I patients and 42 diabetic type II patients). A comparative study was done for studying biological meaning of the glucose - serum proteins reversible interactions. Parameters of glucose binding equilibrium on human serum albumin were determined experimentally in the serum of the 95 patients and were calculated as well ($[Glc.]$, $[Glc.]_p$, C_{Glc}/C_{Alb} , $\bar{n}$, and R). Experimental results led to the conclusion that serum glucose binding-equilibrium parameters can be considered risk factors of the organic diabetical diseases and so they have a specific pathological meaning for the appearance and evolution of diabetical complications.

Key words: glucose, serum albumin, reversible interactions, diabetes, free glucose.

Concentrațiile fracțiunilor libere și fixate ale substanțelor cu importanță biologică (S.I.B.) în sânge, reflectă într-o măsură considerabilă starea fiziologică sau patologică a organismului. Sângele realizează schimb permanent de substanțe cu mediul exterior, cu toate lichidele biologice extracelulare și cu sectorul intracelular. Modificările patologice ale compoziției calitative și cantitative ale sângelui, pot avea 2 cauze principale, dereglări în procesele metabolismului intermediar și defectele macrobiotransportului substanțelor. În condiții "in vivo" schimbarea capacității de fixare a unei proteine față de o anumită S.I.B. poate avea 3 explicații:

- modificări calitative, privind compoziția și/sau structura proteinei;

- modificări cantitative, privind concentrația S.I.B.;
- modificarea condițiilor de reacție, privind pH-ul mediului (acidoza, alcaloza), prezența altor liganzi omologi sau heterologi.

Defectele macrobiotransportului S.I.B. în lichidele biologice extracelulare, joacă un rol important în patogenia multor boli: analbuminemia, agamaglobulinemia, atransferinemia, abetalipoproteinemia, methemoglobinemia înăscută, talasemia, anemiile hemolitice congenitale, nefroza, bolile ficatului, hemocromatoza primară și secundară, intoxicația cu monoxid de carbon, boala lui Wilson, etc.²⁻⁹.

Glucoza este indispensabilă organismului uman având rol ca sursă de energie metabolică și ca furnizor al unor compuși importanți cum ar fi: pentoze, aminoacizi neesențiali, glicerol, acizi uronici, acetyl-CoA, NADPH, etc. În organism glucoza se distribuie atât în sectorul hidric extracelular cât și intracelular. Problematika macrobiotransportului glucozei în lichidele biologice extracelulare (sânge, lichidul cefalorahidian, limfa, lichidul interstițial, urina, ...) nu a fost elucidată.

¹Centrul de Sănătate Publică, Târgu-Mureș

²Universitatea de Medicină și Farmacie - Clinica Medicală 2, Târgu-Mureș

³Spitalul Clinic Județean, Tg Mureș

Adresă pentru corespondență: Coloman Buksa, Centrul de Sănătate Publică, Str. Gh. Marinescu, Nr. 40, Târgu-Mureș

În prezent se cunoaște semnificația patologică a interacțiunii ireversibile a glucozei cu proteine de diferite roluri și funcții fiziologice (enzime, hormoni, receptori, imunoglobuline, macrobiotransportori, etc). În urma acestor interacțiuni, în mai multe etape se formează proteine glicozilate, așa zise "advanced glycation end products" (AGPs) ¹⁰. Prin glicozilare, proteinele își schimbă compoziția, structura, proprietățile fizice, chimice și biologice ¹. La nivelul diferitelor țesuturi și organe din cauza glicozilării neenzimatice a proteinelor intracelulare apar modificări structurale și funcționale, care cauzează apariția nefropatiilor-, retinopatiilor-, arteriopatiilor-, neuropatiilor- și coronaropatiilor-diabetice, precum și apariția diferitelor complicații infecțioase, inflamatorii și imunologice ¹²⁻¹⁹. În urma glicozilării proteinelor de macrobiotransport, se schimbă capacitatea de fixare a acestora față de S.I.B. ²⁰⁻²³.

În literatura de specialitate nu se găsesc referiri la procesele de fixare reversibilă a glucozei pe proteine serice. Prezenta lucrare a avut 2 obiective concrete:

- studiul interacțiunii reversibile a glucozei cu proteinele serice de macrobiotransport (glucoza liberă biodisponibilă);
- studiu comparativ pe trei loturi de subiecți, privind semnificația patologică a modificării parametrilor echilibrului de fixare a glucozei pe albumina serică umană (defectele de macrobiotransport).

MATERIAL ȘI METODEDE

Lotul de lucru: studiul s-a efectuat la 95 subiecți, repartizați în 3 loturi:

- lot martor (donatori de sânge nediabetici): 35 subiecți cu vârsta medie $31,15 \pm 4,25$ ani;
- lot D.Z. tip I. (insulino-depenenți): 18 bolnavi din cazuistica Clinicii Medicale 2 - Târgu-Mureș, vârsta medie $52,42 \pm 2,76$ ani;
- lot D.Z. tip II. (insulino-indepenenți): 42

bolnavi din cazuistica Clinicii Medicale 2 - Târgu-Mureș, vârsta medie $56,24 \pm 1,58$ ani;

Metode: s-a recoltat sânge de la fiecare subiect (12 ore postprandial). Din serurile separate s-au efectuat:

- dozarea proteinelor totale (C_p), cu metoda Lowry și colab. ²⁴;
- dozarea albuminei (C_{AlB}), cu metoda Fujita și colab. ²⁵;
- dozarea glucozei totale (C_{Glc}), cu metoda Somogy ²⁶;
- separarea glucozei libere (nefixate pe proteine) s-a realizat din 8 ml ser diluat 1/4 cu apă bidistilată (pH=7,4), prin ultrafiltrare cu aparatul Amicon 8-MC, folosind membrane de tip ultrafiltre Amicon Diaflo PM-10 (cu porozitate medie de 10 000 daltoni), la presiunea de N_2 1,5 atm.

- dozarea glucozei libere ($[Glc.]$) din ultrafiltrate s-a efectuat cu metoda Somogy ²⁶.
Aparatură: spectrofotometru UV-VIS (Beckman); aparat de micro-ultrafiltrare cu agitator magnetic (AMICON 8-MC), pH metru (Radelkis), ultratermostat (Dekra).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

La cei 95 subiecți studiați, pe baza datelor experimentale obținute în urma analizelor de laborator (C_p , C_{AlB} , C_{Glc} , $[Glc.]$), s-au calculat 4 parametri de echilibru:

-concentrația molară a glucozei fixate ($[Glc.]_f$):

$$[Glc.]_f = C_{Glc} - [Glc.]$$

-raportul molar:

$$C_{Glc} / C_{AlB}$$

-numărul mediu de fixare a glucozei pe un mol de albumină ($\bar{n}$):

$$\bar{n} = [Glc.]_f / C_{AlB}$$

-raportul de fixare al glucozei (R):

$$R = [Glc.]_f / [Glc.]$$

Tabelul I. Valorile parametrilor de echilibru ale stadiului comparativ pe 3 loturi

LOTUL	NR	PARAMETRII EXPERIMENTALI					PARAMETRII DE ECHILIBRU CALCULAȚI			
		VÂRSTA	C_p	C_{AlB}	C_{Glc}	$[Glc.]$	$[Glc.]_f$	C_{Glc} / C_{AlB}	$\bar{n}$	R
		CAZ	[ani]	[g%]	[mmol/l]	[mmol/l]	[mmol/l]	[mmol/l]		
			$\bar{x} \pm D.S.$	$\bar{x} \pm D.S.$	$\bar{x} \pm D.S.$	$\bar{x} \pm D.S.$	$\bar{x} \pm D.S.$	$\bar{x}$	$\bar{x} \pm D.S.$	$\bar{x}$
MARTOR	35	31,15±4,25	7,18±0,61	0,87±0,03	4,28±0,35	3,83±0,27	0,44±0,06	7,51	0,77±0,1	0,11
(sănătoși)					100,00%	89,61%	10,39%			
D.Z. tip I.	18	52,42±2,76	6,73±0,19	0,52±0,01	12,03±1,63	9,94±1,40	2,09±0,41	23,13	4,02±0,8	0,21
(insulino-depenenți)					100,00%	82,63%	17,37%			
D.Z. tip II.	42	56,24±1,58	6,82±0,15	0,57±0,01	8,90±0,74	6,81±0,55	2,09±0,31	15,61	3,67±0,6	0,31
(insulino-indepenenți)					100,00%	76,48%	23,52%			

La fiecare lot de subiecți, s-a calculat media aritmetică ($\bar{X}$) și deviația standard (D.S.) ale parametrilor experimentali (vârsta, C_p , C_{ALB} , C_{Glc} , $[Glc.]$) precum și ale parametrilor de echilibru ($[Glc.]_F$, C_{Glc}/C_{ALB} , $\bar{n}$ și R). Rezultatele calculelor statistice ($\bar{X} \pm D.S.$) sunt prezentate în tabelul I.

În urma analizei rezultatelor obținute la cele 3 loturi de subiecți studiați, pot fi făcute următoarele constatări:

Lotul martor (subiecți sănătoși): fracțiunea de glucoză liberă (ultrafiltrabilă - nefixată) este $3,83 \pm 0,27$ mmol/l, ceea ce reprezintă 89,61% din concentrația totală a glucozei serice ($4,28 \pm 0,35$ mmol/l). Valoarea numărului mediu de glucoză fixată pe 1 mol de albumină este mai mic de 1. Raportul de fixare are valoare foarte scăzută $R=0,11$.

La lotul martor, cu concentrația glucozei totale în limitele normale aproape toată cantitatea de glucoză din circulația sanguină se găsește sub formă liberă "biologic activă".

Lotul bolnavilor de D. Z. tip I. (insulino-dependenți): toate cele trei fracții ale glucozei serice au concentrații ridicate. Trebuie remarcată concentrația foarte crescută a glucozei libere $9,94 \pm 1,40$ mmol/l. Numărul mediu de glucoză fixată este relativ mic ($\bar{n}=4,02$), la o valoare foarte ridicată a raportului molar $C_{Glc}/C_{ALB} = 23,13$. Valoarea raportului de fixare a glucozei a crescut moderat ($R=0,21$), față de valoarea obținută la lotul martor.

La bolnavii diabetici insulino-dependenți de tip I valoarea crescută a concentrației glucozei libere sanguine ($9,94 \pm 1,40$ mmol/l) indică faptul că, riscul glicozilării neenzimatică al proteinelor extra și intracelulare este foarte mare. Pe baza valorilor parametrilor de echilibru se poate trage concluzia că la acești subiecți există defecte în procesele de fixare a glucozei pe proteinele de macrobiotransport.

Lotul bolnavilor de D.Z. tip II. (insulino-independenți): concentrația serică a glucozei totale ($8,90 \pm 0,74$ mmol/l) și a glucozei libere ($6,81 \pm 0,55$ mmol/l) este moderat crescută. Concentrația glucozei fixate este foarte crescută $2,09 \pm 0,31$ mmol/l, reprezentând 23,52% din cantitatea totală a glucozei. Numărul mediu de glucoză fixată pe un mol de albumină are valoare crescută $\bar{n}=3,67$, deci gradul de saturație al albuminei este ridicat. Raportul de fixare a glucozei este mare ($R=0,31$ aproape triplu față de valoarea fiziologică), ceea ce înseamnă că echilibrul este deplasat în sensul fixării glucozei.

În cazul diabetului zaharat de tip II riscul de glicozilare neenzimatică a proteinelor extra și intracelulare se micșorează prin creșterea cantității de glucoză fixată pe proteinele serice, respectiv prin

scăderea concentrației glucozei libere biodisponibile. Pe baza valorii parametrilor de echilibru ($[Glc.]$, $[Glc.]_F$, $\bar{n}$, R) se poate constata că la acești subiecți nu apar defecte privind fixarea glucozei pe proteine de macrobiotransport.

CONCLUZII

Pe baza rezultatelor obținute am constatat că există interacțiuni reversibile între glucoză și proteinele serice de macrobiotransport. Determinarea concentrației serice a glucozei libere poate fi considerată un test important în evaluarea gradului de risc privind glicozilarea proteinelor extra și intracelulare. Se poate aprecia că la bolnavii de D.Z. pe baza valorii parametrilor de echilibru determinați experimental și calculați ($[Glc.]$, $[Glc.]_F$, C_{Glc}/C_{ALB} , $\bar{n}$, și R), pot fi trase concluzii privind defectele macrobiotransportului glucozei în organism.

În consecință rezultă că parametrii echilibrelor de fixare a glucozei pe proteinele serice, pot fi considerați factori de risc ai organopatiilor diabetice, deci au semnificație patologică în apariția și evoluția complicațiilor diabetului zaharat.

BIBLIOGRAFIE

1. KRAUGH-HANSEN U - Genetic variants of human serum albumin and proalbumin: identification and possible pharmacological significance, In Tillement et al (Eds) Blood Binding and Drug Transfer, Editions Fort et Claire, Paris, 1993:31-48
2. WOO J, CHAN HS, OR KH - Effect of age and disease on two drug binding proteins: albumin and alpha-1-acid glycoprotein, Clin Biochem, 1994, 27:289-292
3. GARCIA-MORILLAS M, GIL-EXTREMERA B, CARACUEL-RUIZ MD - Differential effects of hepatic cirrhosis on the plasma protein binding of drugs, Int J Clin Pharm Res, 1984, 4:327-333
4. VIANI A, RIZZO G, CARRAI M, et al - Interindividual variability in the concentrations of albumin and alpha-1-acid glycoprotein in patient with renal or liver disease, newborns and healthy subjects: implications for binding of drugs, Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1992, 30:128-133
5. CIRASINO L, LANDONIO G, IMBRIANI M - Hypoalbuminemia in human immunodeficiency virus infection: causes and possible prognostic value, J Parent Enter Nutr, 1993, 17:101-102
6. HERVE F, GOMAS E, DOUCHE JC, et al - Fractionation of the genetic variants of human alpha-1-acid glycoprotein in the native form by chromatography on an immobilized copper (II) affinity adsorbent: heterogeneity of the separate variants by isoelectrofocusing and by concanavalin. A affinity chromatography, J Chromatography, 1993, 615:47-57

7. KRAGH-HANSEN U, BRENNAN SO, GALLIANO M, et al, - *Binding of Warfarin, Salicylate and Diazepam to genetic variants of human serum albumin with known mutations*, Mol Pharmacol, 1990, 37:238-242
8. KRAGH-HANSEN U, MINCHIOTTI L, BRENNAN SO, et al - *Hormone binding to natural mutants of human serum albumin*, Eur J Biochem, 1990, 193:169-174
9. MINCHIOTTI L, GALLIANO M, IADAROLA P, et al - *The molecular defect in a COOH-terminal-modified and shortened mutant of human serum albumin*, J Biol Chem, 1989, 264:3385-3389
10. NIWA T, TAKEDA N, MIYAZAKI T, YOSHIZUMI H, TATEMATSU A, MAEDA K, OHARA M, TOMIYAMA S, NIIMURA K - *Elevated serum levels of 3-Deoxyglucosone, a potent protein-cross-linking intermediate of the maillard reaction, in uremic patients*, Nephron, 1995, 69:438-443
11. SHAKLAI N, GARLICK RL, BUNN FH - *Nonenzymatic glycosylation of human serum albumin alters its conformation and fonction*, J Biol Chem, 1984, 259:3812
12. O'BRIEN R, TIMMINS K - *The Role of oxidation and glycation in the pathogenesis of diabetic atherosclerosis*, TEM, 1994, 5:329-334
13. BROWNLEE M - *Advanced protein glycosylation in diabetes and aging*, Annu Rev Med, 1995, 46:223-234
14. MC VERRY BA, FISHER C, HOPP A, HUEHNS ER - *Production of pseudodiabetic glomerular changes in mice after repeated infections of glycosylated proteins*, The Lancet, 1980:738-740
15. BROWNLEE M - *Glycosylation products as toxic mediators of diabetic complications*, Annu Rev Med, 1991, 42:159-166
16. MAKITA Z, RADOFF S, RAYFIELD EJ, YANG Z, SKOLNIK E, ET AL - *Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropaty*, The New England J Med, 1991, 325:836-842
17. VLASSARA H, STRIKER LJ, TEICHBERG S, FUH H, LI YM, STEFFES M - *Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats*, Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91:11704-11708
18. YANG C-W, VLASSARA H, PETEN EP, HE C-J, STRIKER GE, STRIKER LJ - *Advanced glycation end products up-regulate gene expression found in diabetic glomerular disease*, Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91:9436-9440
19. MAKITA Z, BUCALA R, RAYFIELD EJ, FRIEDMAN EA, KAUFMAN AM, KORBET SM, BARTH RH, WINSTON JA, ET AL - *Reactive glycosylation endproducts in diabetic uraemia and treatment of renal failure*, The Lancet, 1994, 343:1519-1522
20. KEMP S, KEARNS GL, TURLEY CP - *Alteration of phenytoin binding by glycosylation of albumin in IDDM*, Diabetes, 1987, 36:505-509
21. KEARNS GL, KEMP SF, TURLEY CP, NELSON DL - *Protein binding of phenytoin and lidocaine in pediatric patients with type I diabetes mellitus*, Dev Pharmacol Therap, 1988, 11:14-23
22. KOSTIC BAP, OLSEN KM, KEARNS GL, KEMP SF - *Effect of glycated albumin on phenytoin binding in elderly patients with type II diabetes mellitus*, Pharmacotherapy, 1990, 10:362-365
23. DOUCET J, FRESEL J, HUE G, MOORE N - *Protein binding of digitoxin, valproate and phenytoin in sera from diabetics*, Eur J Clin Pharm, 1993, 45:577-579
24. LOWRY OH, ROSENBROUGH NY, FARR A, RANDALL R - *Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent*, J Biol Chem, 1951, 193:265-275
25. FUJITA Y, MORI I, TOYODA M, KATO K, NAKAMURA M, NAKANISHI T - *Simple and sensitive spectrophotometric determination of albumin with o-Sulphophenylfluorone-Uranium (VI) complex, and binding study*, Chem Pharm Bull, 1990, 38:956-959
26. SOMOGY M - *Notes an Sugar Determination*, J Biol Chem, 1952, 195:19

Infecțiile urinare recidivante și durerile abdominale recurente la copil

Amalia Făgărășan¹, Constantin Rusnac²

Autorii au studiat comparativ un lot de 56 copii cu dureri abdominale recurente la care în 37,5% din cazuri s-a pus în evidență o infecție de tract urinar recidivantă și un alt doilea grup de 51 copii cu infecție urinară recidivantă la care, în 39,2% din cazuri figurau în antecedente dureri abdominale recurente. La 31,3% dintre copiii aparținând primului lot, autorii au găsit anomalii morfo- funcționale ale tractului urinar de tip obstructiv, anomalii întâlnite într-un procent de 42,9% și la copiii celui de-al doilea lot. Rezultă că infecția urinară recidivantă poate fi considerată o cauză frecventă de durere abdominală recurentă la copil și că investigarea radiologică cu substanță de contrast a tractului urinar la acești copii se impune înaintea efectuării altor investigații paraclinice.

Cuvinte cheie: infecția tractului urinar, dureri abdominale recurente, copil.

The authors have two studied comparatively groups of children: 52 with recurrent abdominal pain which, in 37,5% also showed a relapsing infection of the urinary tract, and a group of 51 children with relapsing infection of the urinary tract out of which 39,2% had in their records recurrent abdominal pain. In 31,3% of the children from the first group the authors found morphological and functional obstructive type anomalies of the urinary tract, anomalies which could be also found in 42,9% of the children belonging to the second group. It appears that the relapsing infection of the urinary tract can be considered a frequent cause of the recurrent abdominal pain in children and that the radiological investigation with a contrasting substance of the urinary tract in such children is compulsory before any other paraclinical investigation

Key words: infection urinary of the tract, recurrent abdominal pain, child.

Durerile abdominale recurente (DAR), constituie o problemă importantă a patologiei infantile, dată fiind frecvența crescută (aproximativ 10-15% din copiii de vârstă școlară suferă de astfel de dureri). Abdomenul dureros recurent solicită la copil un mod de abordare deosebit, ținând cont de faptul că datele furnizate de copil sunt grevate cel mai adesea de mult subiectivism, dar și de faptul că în producerea acestor dureri intervin o multitudine de cauze abdominale sau numai cu proiecție la nivelul abdomenului, digestive sau extradigestive, funcționale sau organice.^{5, 10} În privința numeroaselor mijloace de explorare paraclinică, se pun de asemenea importante probleme privind atitudinea selectivă a medicului bazată pe cunoașterea celor mai frecvente cauze de DAR și, în consecință, pe folosirea celor mai adecvate metode de investigație.^{3, 11}

MATERIAL ȘI METODĂ

În acest scop am cercetat comparativ două loturi de bolnavi internați în Clinicile de Pediatrie I și III, în perioada 1.01.1995-31.12.1996. Primul lot a cuprins un număr de 56 de copii (selecționați dintre cei 236 bolnavi cu DAR), la care s-a pus în evidență prin investigații paraclinice o infecție de tract urinar, iar al doilea lot a fost format din 51 copii cu ITU recidivantă, selecționați în așa manieră ca să formeze un grup aproximativ asemănător cu primul în ceea ce privește numărul bolnavilor, vârsta și sexul (de obicei copii de vârstă școlară, cu preponderența sexului feminin).

Obiectivul urmărit a fost acela de a stabili cu mijloace obișnuite de laborator (examen sumar de urină, urocultură cantitativă și calitativă, radiografie abdominală pe gol, urografie intravenoasă, ecografie abdominală și uretro-cistografie) în ce procente la copiii cu DAR se poate găsi o ITU recidivantă și invers, în ce măsură la bolnavii cu ITU recidivantă a fost prezent, în tabloul clinic, un sindrom dureros abdominal, recurent sau cronic. În al doilea rând s-au urmărit factorii care întrețin

¹Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Pediatrie III, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Amalia Făgărășan, Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, nr.38

recidivele de ITU, recidive care altfel ar putea trece neobservate, dar au consecințe grave: pielonefrita cronică și insuficiența renală.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Astfel, am constatat că la 21, respectiv 37,5% dintre copiii internați pentru DAR a fost prezentă o ITU recidivantă. Acest procent nu a fost depășit decât de cele 27 de cazuri de giardioză, reprezentând 42,2% din cazurile de DAR, la care s-a făcut, bineînțeles și un tubaj duodenal pentru depistarea lamblilor. Rezultă că, cel puțin la cazurile noastre, ITU diagnosticată prin uroculturi cantitative și calitative, respectiv pe baza bacteriuriei semnificative, s-a situat pe locul doi ca frecvență în ce privește etiologia DAR, imediat după giardioză.

Acest lucru este important de reținut, date fiind dificultățile reale de diagnostic și investigare a unui copil cu DAR, în sensul că efectuarea unei uroculturi concomitent cu sumarul de urină este infinit mai ușor de practicat decât un examen baritat al tubului digestiv, o clismă baritată, o endoscopie digestivă sau un examen ecografic.^{9,11}

Dorind să verificăm această observație și în sens invers, adică privind existența DAR la copiii cu ITU recidivantă, am cercetat datele de anamneză (antecedentele personale și istoricul bolii) la cei 51 de copii cu ITU recidivantă, constatând că un număr de 20 respectiv 39,2% din cazuri (procent sensibil egal cu cel obținut la primul lot) aveau consemnate în foile lor de observație manifestări abdominale dureroase cu caracter recurent, legate de puseele recidivante de ITU. De menționat că la 16 din cele 51 de cazuri de ITU recidivantă (31,3%) am găsit o anomalie morfo-funcțională a tractului urinar: hidronefroză (2 cazuri) și pielectazie (9 cazuri) produse de stenoze ureterale (3 cazuri), pense vasculare (6 cazuri) și litiază (2 cazuri), megaureter (2 cazuri), rinichi dubli (2 cazuri) și rinichi polichistic (1 caz), la care s-au adăugat alte 3 cazuri de litiază urinară și 5 cazuri de reflux vezico-ureteral.

La primul lot de 21 copii cu DAR și ITU recidivante, un număr de 9 cazuri (42,9%) au prezentat malformații reno-ureterale, litiază urinară și anomalii vasculare generatoare de uropatii obstructive de același tip și aproximativ în aceleași proporții ca mai sus, ceea ce ne face să considerăm, de acord și cu alți autori^{1,15}, că la originea durerilor abdominale au stat obstrucții ale căilor urinare, prin staza și dilatarea pe care le-au produs. În absența acestor anomalii, adică

la cazurile de ITU recidivante așa zise idiopatice, este posibil, așa cum se menționează în studii de specialitate,^{1,4,7} ca însuși procesul inflamator al mucoasei căilor urinare să fi produs dureri abdominale.

Pornind de la principală constatare care rezultă din aceste observații și anume faptul că ITU recidivantă este o cauză frecventă de DAR la copil, preocuparea noastră a fost de a găsi o schemă de investigare paraclinică a unui copil cu DAR care să situeze ITU înaintea unor afecțiuni digestive sau extradigestive, presupuse a sta la originea abdomenului dureros recurent de natură organică. În acest sens, propunem următoarea ierarhizare - pe etape și mergând din aproape în aproape - a explorărilor clinice, de laborator și paraclinice, ce trebuie întreprinse la un copil cu DAR:

Etapa I - Anamneză amănunțită, examen fizic complet;

Etapa a II-a - Examine uzuale de laborator: hemogramă, VSH, examen sumar de urină, examen coprologic, coproparazitologic, IDR la PPD cu 2 u., urocultură;

Etapa a III-a - Tubaj duodenal, radiografie abdominală pe "gol", urografie iv., examen baritat al tubului digestiv, irigografie;

Etapa a IV-a - Glicemie, calcemie, ionogramă, teste funcționale hepatice, uree, creatinină, amilazemie, amilazurie, porfirie urinară, plumb urinar, teste alergologice (alergie digestivă);

Etapa a V-a - Ecografia abdominală, EEG, radiografie a coloanei dorso-lombare, rectoscopie, examen ginecologic (la fete);

Etapa a VI-a - Examen psihologic și psihiatric;

Etapa a VII-a - Endoscopie digestivă (superioară și inferioară);

Etapa a VIII-a - Consult chirurgical (eventual laparoscopie).

CONCLUZII

1. Investigarea a 56 copii cu DAR a pus în evidență la 37,5% dintre ei o infecție urinară recidivantă. Cercetarea a 51 copii cu ITU recidivantă a făcut posibilă constatarea că la 39,2% în antecedente figurau durerile abdominale cu caracter recurent.

2. La 31,3% dintre copiii aparținând primului lot s-au găsit anomalii morfo-funcționale ale tractului urinar de tip obstructiv, prezente și la copiii din lotul al doilea în procent de 42,9%.

3. Rezultă că ITU recidivantă poate fi considerată o cauză frecventă de DAR la copil, după giardioză și înaintea altor cauze de natură organică, digestive sau extradigestive.

4. Pe baza acestor observații se încearcă o ierarhizare a explorărilor ce trebuie întreprinse pentru investigarea clinică, de laborator și paraclinică a unui copil cu DAR.

BIBLIOGRAFIE

1. ASHORAFT K W - *Pediatric Urology*, W B Saunders, 1990:313-351
2. BRIGHAM M, MC GRATH P A - *Recurrent abdominal pain Theoretical and empirical perspectives*, Journal of Pain, 1991, 6:151-153
3. FORGET P - *Douleurs abdominales recurrentes chez l'enfant; apparche methodologique*, GERPA, Lausanne, sept., 1990:102-107
4. GEORGESCU A, KISS EVA - *Infecțiile tractului urinar*. In: *Pediatria* (sub redacția M Geormăneanu, Annelise Walter Roșianu), Partea a II-a, Ed Did și Ped, București, 1996, 403-417
5. HORNDASH R, GREEN J W et al - *Incidence of organic diagnosis and utility of workup in recurrent abdominal pain*, Journal of Pain, 1991, 6:148-150
6. NEAGOȘ L, RUSNAC C - *Uropatia obstructivă înaltă. Considerații asupra cazurilor internate într-un serviciu de Pediatrie generală*, Revista de Medicină și Farmacie (Târgu-Mureș), 1996, 42:33-36
7. NICOLESCU D (sub red) - *Urologie*, Ed Did și Ped, București, 1990:7-18
8. OKUNI M, - *Abdominal pain in infants and children*, Assian Med J, 1991, 34:393-398
9. POPESCU V, HURDUC VICTORIA - *Durerile abdominale recurente la copil (Definiție, frecvență, clasificare)*. *Pediatria* (București), 1992, XLI:4:50-60
10. RUSNAC C - *Sindromul abdominal dureros recurent*, În: *Sindroame în Pediatrie* (C Rusnac), Vol. I, Ed Med, București, 1990:92-125
11. STAMATE M, SFIRLIAC DOINIȚA - *Indicațiile și limitele investigației ecografice în pediatrie*, *Pediatria* (București), 1992, 4:35-43



Studiul incidenței fumatului și a factorilor care îl influențează la elevii claselor V - XII din câteva școli din județul Mureș în anul școlar 1994/1995

Farkas Evelyn

Considerat de OMS narcomanie, fumatul reprezintă un pericol real pentru sănătatea populației. Ipoteza de cercetare: incidența fumatului crește la elevii din școli paralel cu vârsta, fiind influențată de o serie de factori extrinseci și intrinseci. Metoda de lucru: au fost elaborate trei tipuri de chestionare pentru un eșantion de 523 de elevi din clasele V - XII. Rezultate și concluzii: conțin date privind creșterea frecvenței fumătorilor printre elevii anchețați, persoanele „model” cu influența posibilă asupra obiceiului de a fuma precum și motivația elevilor privind fumatul. Propuneri: se subliniază necesitatea unor acțiuni de educație pentru sănătate în școlile din România, orientate pe obiceiul de a fuma și a unor măsuri sociale convergente.

Cuvinte cheie: fumat, acțiuni antifumat, elevi, educație pentru sănătate

Smoking, considered by WHO as narcomania, is a real danger for the health of the population. Hypothesis: the incidence of smoking is extending by the students in schools parallel with age, being influenced by many social and individual factors. Working method: there were formulated three types of questionnaires addressed to 523 students from the V - XII classes. Results and conclusions: include dates about the higher frequency of smoking between the questioned students from schhols, about the „model” persons with a possible influence upon their smoking habit and about the motivations of students related to smoking. Proposals: we consider, that an extended health education programme oriented upon the smoking habit in schools, is mecesary to develop in Romania, with extended social support.

Key words: smoking, antismoking actions, students, health education

Fumatul reprezintă un pericol real pentru sănătatea populației de toate vârstele. OMS-ul susține că tutunul este un drog, și îl clasifică printre cele 10 mari grupe de substanțe stupefiante:¹

Tabelul I. Codificarea substanțelor stupefiante (OMS)

Codul	Grupa de substanțe stupefiante
0 - 09	Alcoolul
1 - 19	Tutunul
2 - 29	Cannabis
3 - 39	Halucinogenele
4 - 49	Barbituricele, alte sedative, tranchilizantele
	Opiaceele
	Cocaina și derivații ei
	Amfetamina și derivații ei
	Antidepresivele
	Alte droguri (hidrocarburi, solvenți organici)

Ipoteza de cercetare: am presupus că obiceiul de a fuma se extinde și în școlile din județul nostru,^{2,3} la vârste din ce în ce mai fragede, iar incidența fumatului crește la elevi paralel cu vârsta (de la 10 la 18 ani), fiind influențat de o serie de factori extrinseci și intrinseci cum ar fi persoanele din anturajul tinerilor sau motivația lor.

MATERIAL ȘI METODĂ

În vederea analizei obiceiului de a fuma în școli, au fost elaborate trei tipuri de chestionare, adaptate la condițiile și caracteristicile de viață ale populației tinere din România:

- „Chestionar 1” (aplicat în clasele V - VI)
- „Chestionar 2” (aplicat la clasele VII - VIII)
- „Chestionar 3” (aplicat la clasele IX - XII).

Chestionarele anonime au fost completate de elevi prin autoînregistrare, după explicații prealabile.

Eșantionul analizat a cuprins 523 de elevi din județul Mureș reprezentați pe clase de studii și sexe după cum urmează:

Tabelul II. Repartizarea elevilor anchețați după clase de studii și sexe (N=523)

Clasa	Nr. elevi	%	Masculin		Feminin	
			Nr.	%	Nr.	%
V - VI	157	30,01	77	49,04	80	50,96
VII - VIII	172	32,89	86	50,00	86	50,00
IX - XII	194	37,10	91	46,91	103	53,09
Total	523	100,00	254	48,57	269	51,43

Chestionar 1

Vă rugăm să bifați (x) răspunsurile corespunzătoare la fiecare întrebare:

- Băiat fată
- Vârsta: 10 ani 11 ani
- Profesia părinților: medici
profesori
patroni
agricultori
comerț
muncitori
- Ați fumat vreodată?
da
nu
dacă da, la ce vârstă?
- Care persoane din jurul dumneavoastră fumează?
tata
mama
fratele mai mare
sora mai mare
prieteni dumneavoastră
profesorii
- Care este motivul care v-a determinat să fumați?
curiozitatea
pentru a arăta mai matur
pentru a-i imita pe cei mai mari
pentru că se fumează și în familie
pentru a fi la fel cu cei din jurul meu
datorită reclamei făcute țigărilor
- V-a sfătuit cineva să fumați?
da
nu
- Credeți că fumatul este dăunător sănătății?
da
nu
nu știu
- Credeți că dacă s-ar face o propagandă mai intensă
contra fumatului, multe persoane ar renunța la fumat?
da
nu
nu știu

Chestionar 2

Vă rog să bifați (x) răspunsurile corespunzătoare la fiecare întrebare:

- Băiat Fată
- Vârsta: 13 ani 14 ani
- Profesia părinților:
medici

profesori
patroni
agricultori
lucr. comerț
muncitori

4. Ați fumat vreodată?

da
nu
dacă da, la ce vârstă?

5. Care din persoanele din jurul dvs fumează?

tata
mama
fratele mai mare
sora mai mare
prieteni dumneavoastră
profesorii

6. Fumați?

zilnic
câteodată
niciodată

7. Care din următoarele motive vă determină să fumați?

reclama făcută țigărilor
pentru a arăta mai matur
pentru a fi la fel cu cei din jurul meu
pentru a fi mai sociabil
m-a influențat cineva
din plăcere
din plictiseală
pentru a mă relaxa
pentru a-mi calma nervii
pentru a mă concentra mai bine
pentru a slăbi
pentru a arăta mai bine
pentru a-i imita pe cei mari
pentru că se fumează în familie
din curiozitate

8. V-a sfătuit cineva să fumați?

da
nu

9. Credeți că fumatul este dăunător sănătății?

da
nu

10. Credeți că atunci când veți avea 20 de ani veți fuma?

da
nu
nu știu

11. Dacă v-ar sfătui cineva să renunțați la fumat!

aș renunța
nu aș renunța
nu știu

**12. Credeți că dacă s-ar face o propagandă mai intensă
contra fumatului, multe persoane ar renunța la fumat?**

da
nu
nu știu

Chestionar 3

Vă rog bifați răspunsul la fiecare întrebare:

- Sexul: B F
- Vârsta: (ani)

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Conform datelor din tabelul III obiceiul de a fuma apare la vârste fragede, elevii din clasele V-VI fumează deja în proporție de 29,30%.

Frecvența fumătorilor s-a dovedit că având o tendință crescătoare în funcție de vârstă, băieții începând să fumeze la vârste mai tinere, dar la clasele mari (IX - XII) procentul fetelor fumătoare este aproape identic cu cel al băieților fumători.

Atragem atenția asupra pericolului pe care îl reprezintă fenomenul din punct de vedere al apariției premature a unor afecțiuni, în special ale aparatului respirator.

Modelul persoanelor mature din anturaj (tată, profesor, mamă, etc.), precum și conformismul grupului îi determină în mare măsură pe tineri să fumeze.

Tabelul III. Frecvența fumătorilor printre elevii anchetati (N=523)

Clasa	Nr. elevi	Fumători	%	Sexul fumătorilor			
				Masculin		Feminin	
				Nr.	%	Nr.	%
V-VI	157	46	29,30	31	67,39	15	32,61
VII-VIII	172	58	33,72	43	74,14	15	25,86
IX-XII	194	86	44,33	44	51,16	42	48,84
Total	523	190	36,33	118	62,11	72	37,89

Tabelul IV. Persoanele „model” cu influența posibilă asupra obiceiului de a fuma al elevilor (N=523)

Persoana „model”	Clasa V - VI	Clasa VII - VIII	Clasa IX - XII	Total	%
Tata	97	103	139	339	64,82
Profesorul	91	114	115	319	60,99
Prietenii	52	59	89	200	38,24
Mama	68	67	63	198	35,86
Fratele mai mare	15	12	15	42	8,03
Sora mai mare	7	11	9	27	5,16

După cum se poate observa din tabelul de mai sus, obiceiul de a fuma apare la vârste fragede, elevi din clasele V-VI fumează deja în proporție de 29,30%.

Frecvența fumătorilor s-a dovedit că a avea o tendință crescătoare în funcție de vârstă, băieții începând să fumeze la vârste mai tinere, dar la clasele mari (IX-XII) ponderea fetelor fumătoare este aproape identică cu cea a băieților fumători. Atragem atenția asupra

3. Ați fumat vreodată?

da

nu

4. Dacă ați fumat vreodată precizați la ce vârstă ați fumat prima dată: (ani)

5. Acum fumați?

da

nu

6. Credeți că în viitor veți fuma?

da

nu

7. Care din următoarele persoane fumează?

a. Tatăl

b. Mama

c. Fratele dvs. mai mare

d. Sora dvs. mai mare

e. Prietenul sau prietenii dvs.

f. Profesorii dvs.

8. V-a încurajat sau sfătuit cineva să fumați? Dacă DA, cine anume (dintre persoanele enumerate la întrebarea precedentă)

9. Ce credeți fumatul este dăunător sănătății?

Da

Nu

Nu știu

10. De ce ați început să fumați, sau dacă nu fumați, care din motivele enumerate mai jos credeți că sunt luate în considerare de cei care fumează?

a. Din curiozitate

b. Datorită faptului că se fumează în familie

c. Pentru a-l imita pe cei mari

d. Datorită reclamei făcută țigărilor

e. Pentru a arăta mai matur

f. M-a influențat / încurajat cineva

g. Pentru a fi la fel cu cei din grupul meu

h. Pentru a fi mai sociabil

i. Pentru plăcere

j. De plictiseală

k. Pentru a mă ține treaz

l. Pentru a mă relaxa

m. Pentru a-mi calma nervii

n. Pentru a-mi schimba dispoziția

o. Pentru a mă concentra mai bine

p. Pentru a arăta „mai altfel”

r. Pentru a slăbi

11. Credeți că fumatul este în legătură cu consumul de alcool?

Da

Nu

Nu știu

12. Credeți că dacă s-ar face propagandă contra fumatului, mai intensă, multe persoane ar renunța la fumat?

Da

Nu

Nu știu

13. În ce măsură credeți că fumatul este dăunător sănătății?

Mare

Mică

De loc

Nu știu

pericolului pe care-l reprezintă fenomenul din punct de vedere al apariției premature a unor afecțiuni, în special ale aparatului respirator.

Modelul persoanelor mature din anturaj (tată, profesor, mamă, etc) precum și conformismul grupului îi determină în mare măsură pe tineri să fumeze.

Motivația elevilor pentru a fuma este multiplă.

Anturajul (familia, grupul de prieteni), reclamele de țigări, nevoia de a se impune în fața celorlalți îi determină de asemenea pe copii să fumeze.

La clasele mici, la care obiceiul de a fuma nu este așa de extins, prima motivație importantă privind fumatul este curiozitatea (67,00% la clasele V - VI, respectiv 36,00% la clasele VII - VIII).

Tabelul V Motivația elevilor privind fumatul. Clasele V - VI (N=157)

	%
Curiozitatea	67,00
Imitarea celor mari	13,00
Fumatul în familie	7,00
Reclamele	7,00
A fi ca ceilalți	3,00
A părea mai matur	3,00

Tabelul VI. Motivația elevilor privind fumatul. Clasele VII - VIII (N=172)

	%
Curiozitatea	36,00
Influențe exterioare	10,00
Relaxare	7,00
Plictiseală	6,00
Maturizare	5,00
Datorită reclamei	3,00
Pentru a imita pe cei mari	2,00
Alte motive	31,00

La clasele mari (IX - XII), pe primul loc privind motivația elevilor se află de asemenea curiozitatea, pe următoarele poziții situându-se motive care satisfac nevoia de siguranță de sine a tânărului în grupul din care face parte sau dorește să se integreze.

CONCLUZII, PROPUNERI

Pe baza celor prezentate, se poate afirma că în școlile din România este neapărată nevoie de acțiuni de educație pentru sănătate, orientată pe obiceiul de a fuma. Studenții în medicină, doritori de a participa la asemenea acțiuni, pot constitui o resursă umană importantă în acest sens.^{4,5,6}

Tabelul VII. Motivația elevilor privind fumatul Clasele IX - XII (N=194)

	%
Curiozitatea	15,60
Pentru a arăta mai matur	14,60
Pentru a-l imita pe cei mai mari	10,00
Pentru a fi la fel cu cei din grupul meu	8,60
Pentru a arăta mai „altfel”	8,40
Pentru a mă calma	7,60
Din plictiseală	6,30
M-a influențat cineva	5,20
Alte motive	23,70

Mass media ne-ar putea sprijini și în ceea ce privește educația acelor adulți ce constituie „modelul” pentru viitorii tineri fumători.

De asemenea, s-ar putea interzice fumatul în școli nu numai pentru elevi, dar și pentru cadrele didactice.

Reclamele de țigări sunt din fericire din ce în ce mai rare la televizor, dar pachetele de țigări produse în România ar trebui să poarte inscripții ce atrag atenția asupra pericolului pe care-l reprezintă fumatul pentru sănătatea populației.

Organizația Mondială a Sănătății recomandă următoarele activități de control al consumului de tutun:

- interzicerea reclamei produselor de tutun
- avertismente pentru sănătate tipărite pe pachete de țigări
- creșterea impozitelor pentru tutun
- interzicerea vânzării de țigări la copii
- înlocuirea tutunului cu alte culturi de plante
- susținerea programelor de oprire a fumatului
- interzicerea fumatului în mijloacele de transport în comun.

BIBLIOGRAFIE

- 1 A ARIF, P H HUHES, I KHAN, U KHANT, C J KLETT, V NAVARATNAN, M SHAFIQUE - *Drug Dependence - A methodology for evaluating treatment and rehabilitation*; WHO, Geneva, 1987:39-40
- 2 BLANCO S - *Smoking and tobacco*. *Oncology in practice*, 1996; 1:16-18
- 3 DR MAC DAUZON - *Combining media; Campaigns with health education activities at school; The anti-smoking campaign in France; Healthy schools commission of the European communities report EUR 13017 N*, Dublin, 1990:71-75
- 4 HIRSCH A - *Stopping smoking: assessment of methods*; *Oncology in practice*; 1996; 1:6-8
- 5 TUBIANA M - *European clinicians' campaign against tobacco*; *Oncology in practice*, 1996; 1:3-5
- 6 XXX - *A manual on tobacco and young people for the industrialized world*; UICC, Geneva, 1990

Particularitățile clinice, paraclinice și terapeutice ale bolnavilor spitalizați cu fibrilație atrială permanentă

Frigy Attila, Orbán Károly, Komáromi Zoltán,

Incze Alexandru

Obiectivul lucrării a constituit studiul caracteristicilor clinice, paraclinice și terapeutice ale celor 154 de bolnavi cu fibrilație atrială permanentă (FAP) spitalizați în cursul anului 1998 la Clinica Medicală III, Târgu Mureș. Am luat în considerare cauzele internării, caracteristicile principale ale aritmiei și statusul cardiovascular al pacienților. De asemenea, am urmărit principalele boli asociate aritmiei și tendințele dominante observate în tratament. Din prelucrarea datelor am reușit tragerea unor concluzii practice privind îngrijirea bolnavilor cu FAP.

Cuvinte cheie: fibrilație atrială permanentă, particularități clinice, particularități terapeutice

The purpose of our study was to investigate the clinical, paraclinical and therapeutical features of the 154 patients with permanent atrial fibrillation (PAF) hospitalized during 1998 in the 3rd Medical Clinic, Târgu-Mureș. The main causes of the hospital admission, the characteristics of the arrhythmia and the cardiovascular condition of the patients were assessed. The main associated diseases and the dominant trends in the treatment were studied too. The paper ends with conclusions regarding the care of patients with PAF.

Key words: permanent atrial fibrillation, clinical features, therapeutical features

Fibrilația atrială (FA) reprezintă depolarizarea fragmentată, anarhică și continuă (400-600/min) a miocardului atrial, cu pierderea consecutivă a activității mecanice atriale.

Este clasificată în FA paroxistică, persistentă și permanentă sau cronică (FAP) în funcție de durată și de tendința de conversie, spontană sau medicamentoasă.¹

Importanța studiului FAP este subliniată de următoarele fapte:

1.este aritmia cel mai frecvent întâlnită în practica medicală (după datele noastre la peste 7% din bolnavii internați în cursul anului 1998 la Clinica Medicală III Târgu-Mureș s-a depistat FAP, acest procent fiind în concordanță cu rezultatele mega trial-urilor efectuate).²

2.provoacă acuze (dispnee, palpitații).

3.cauzează tulburări hemodinamice (insuficiență cardiacă, hipoperfuzie în diverse teritorii vasculare).

4.determină complicații tromboembolice.³

Datorită faptului că până în prezent nu există date autohtone suficiente referitoare la bolnavii cu FAP, am considerat oportună

efectuarea unui studiu având ca scop evaluarea particularităților clinice, paraclinice și terapeutice ale pacienților spitalizați cu FAP.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am luat în considerare cei 154 bolnavi cu FAP internați în cursul anului 1998 la Clinica Medicală III, Târgu-Mureș. FAP a fost definită conform criteriilor Studiului de Lucru pentru Aritmii al Societății Europene de Cardiologie.

Am urmărit (1) principalele cauze de internare, (2) statusul cardiac al pacienților, (3) cele mai frecvente boli asociate și (4) tendințele observate în tratament. Obținerea datelor s-a realizat retrospectiv, prin prelucrarea foilor de observație.

REZULTATE

Analiza statistică descriptivă a datelor celor 154 bolnavi cu FAP a dat următoarele rezultate.

Distribuția în funcție de sex a fost aproximativ uniformă: 51% bărbați și 49% femei. *Repartizarea bolnavilor în funcție de vârstă* este următoarea: sub 50 de ani 15 (9%), între 50 și 70 de ani 64 (42%) iar peste 70 de ani 75 (49%) bolnavi.

Clinica Medicală III, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Frigy Attila, Clinica Medicală III, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marineanu, Nr. 38, 4300, Târgu-Mureș

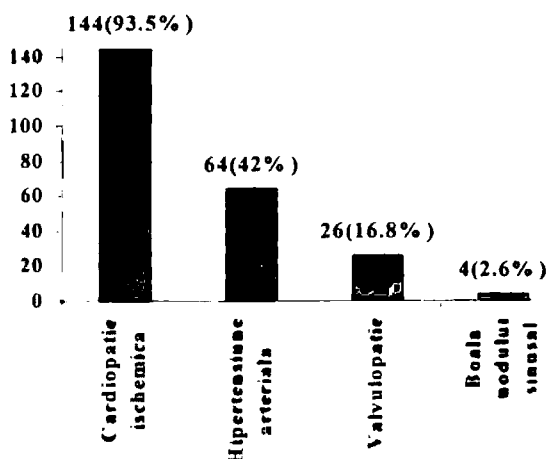


Figura 1. Bolile cardiace principale ale bolnavilor cu fibrilație atrială permanentă

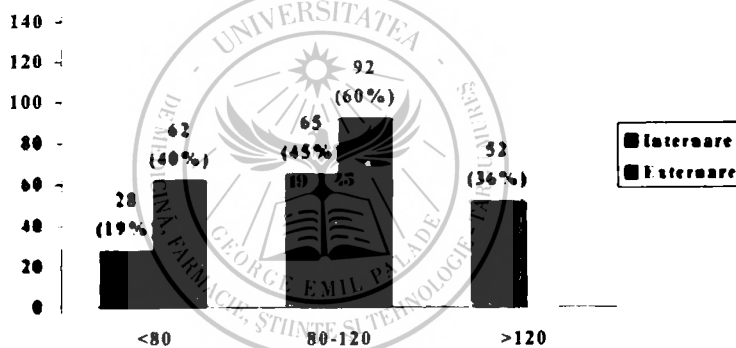


Figura 2. Frecvența cardiacă la internare și la externare

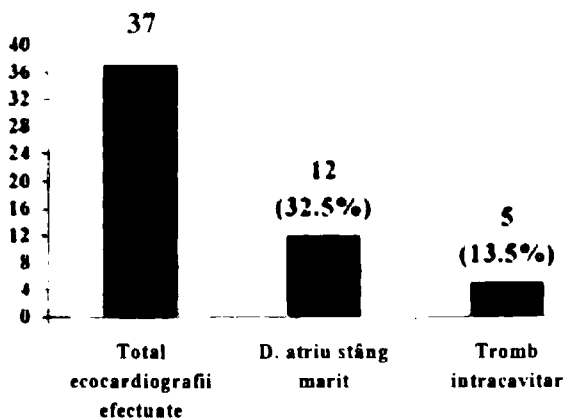


Figura 3. Rezultatele investigațiilor ecocardiografice

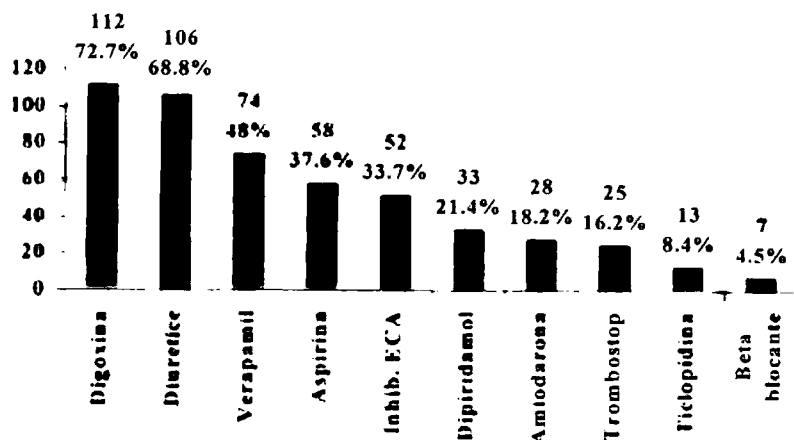


Figura 4 Medicatia bolnavilor cu fibrilație atrială cronică.

Am repartizat bolnavii în 3 grupe în funcție de *motivele primordiale ale internării*: din cei 154 de bolnavi 25 (16%) au fost internați datorită FAP (ritm ventricular rapid), 87 (57%) pentru alte boli cardiace și 42 (27%) pentru boli noncardiace.

Bolile cardiovasculare cele mai frecvente (Figura 1) au fost: la 144 (93.5%) de bolnavi cardiopatie ischemică, și la 64 (42%) hipertensiune arterială. La 26 (16.8%) dintre bolnavi s-au depistat diferite tipuri de valvulopatii (17 stenoză mitrală, 14 insuficiență mitrală și 10 cazuri cu alte leziuni valvulare) iar în 4 (2.6%) cazuri s-a găsit boala nodului sinusal. 69% dintre pacienți au prezentat insuficiență cardiacă (referitor la distribuția bolnavilor în funcție de stadiul insuficienței vezi tabelul de mai jos).

Tabelul 1.

Stadiu	Nr. de bolnavi
NYHA II	62
NYHA III	38
NYHA IV	7
Total	107

Statistica noastră a evidențiat faptul că la FAP se asociază o serie de *afecțiuni noncardiace*. Astfel, cel mai frecvent apare bronhopneumopatia obstructivă cronică, care a fost găsită la 25 (16.3%) de bolnavi. Aceasta

este urmată de diabetul zaharat, prezent la 20 (13%) bolnavi. Alte boli noncardiace asociate au fost observate la 128 persoane (93.2% dintre cazuri). Este de menționat faptul că în 10 (6.4%) cazuri am găsit accident vascular cerebral în antecedente.

Rezultatele unor *examinări paraclinice* au fost de asemenea interesante.

Modificările frecvenței cardiace (Figura 2) în timpul internării arată eficacitatea tratamentului acordat.

Examenul electrocardiogramelor a evidențiat în 40 (26%) de cazuri hipertrofie ventriculară stângă, în 30 (19.5%) bloc major de ramură stângă, iar în 27 (17.5%) bloc major de ramură dreaptă. Flutter atrial tranzitor s-a constatat în 22 (14.3%) de cazuri.

Examen ecocardiografic (Figura 3) s-a efectuat la 37 (24%) de cazuri. Diametrul atriului stâng a fost găsit patologic mărit (peste 5 cm) în 12 cazuri (32.5%) iar în 5 (13.5%) cazuri a fost depistată tromboză intraatrială.

În evaluarea *tendințelor terapeutice* (Figura 4) am avut două obiective: tratamentul folosit în controlul frecvenței ventriculare și tratamentul anticoagulant/antiagregant. Am urmărit în același timp și principalele medicamente de uz cardiologic asociate.

Drogurile folosite pentru controlul alurii ventriculare au fost: digoxina (72.7%), verapamilul (48%), amiodarona (18.2%) și β -blocantele (4.5%), cea mai frecventă asociere fiind perechea digoxină-verapamil (în 60 de cazuri). Aceste tendințe observate în tratament corespund datelor recente din literatură.⁴⁵

Aspirina a fost administrată la 58 (37.6%) de bolnavi, iar anticoagulați cu Trombostop au fost 25 (16.2%). S-au mai utilizat dipiridamolul (21.4%) și ticlopidina (8.4%).

Majoritatea bolnavilor a urmat tratament diuretic (la 68.8% dintre bolnavi) paralel cu administrare de preparate de KMg (la 43.5% dintre bolnavi). Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei au fost prescriși la 33.7% dintre pacienți.

CONCLUZII

Evaluând rezultatele prelucrărilor am ajuns la următoarele concluzii, sperăm utilizabile și în practica de zi cu zi.

1.S-a remodelat spectrul etiologic al FAP (cardiopatia ischemică și hipertensiunea arterială au înlocuit etiologia clasică, valvulară).

2.Un număr considerabil de pacienți sunt internați datorită decompensării cardiace apărută din cauza alurii ventriculare ridicate.

3.Pentru controlul frecvenței cardiace digoxina a rămas medicamentul cel mai des folosit.

4.Datorită faptului că pericolul tromboemboliei s-a dovedit a fi ridicat la un număr considerabil de bolnavi pe baza examenului ecocardiografic (diametrul atriului stângă mărit, tromb intracavitar) ar fi indicată efectuarea mai frecventă a acestei proceduri imagistice.

5.Anticoagularea bolnavilor nu a intrat încă pe deplin în rutina de zi cu zi.

BIBLIOGRAFIE

1. *Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management*, Report of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology, *Eu Heart J*, 1998, 19:1294-1320
2. KANNEL WV, ABBOTT RD, SAVAGE DD, ET AL - *Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation, The Framingham Study*, *N Engl J Med*, 1982, 306:1018-1022
3. RUFFY R - *Atrial Fibrillation*, In: *Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside*, (Eds Zipes D, Jalife J), WB Saunders, Philadelphia, 1995
4. FLAKER GC, BLACKSHEAR JL, McBRIDE R ET AL - *Antiarrhythmic therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation*, *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20:527-532
5. CHEVALIER P, TOUBOUL P - *Pharmacotherapy of atrial fibrillation*, *Ann Noninvas Electrophys*, 1998, 3:153-161
6. PRYSTOWSKY EN, BENSON DW, FUSTER V, ET AL - *Management of patients with atrial fibrillation*, *Circulation*, 1996, 93:1262-1277

Diagnosticul infecției cervico-vaginale în obstetrică și ginecologie

Marius Cosma Gliga¹, Constantin Rădulescu¹, Janos Laszlo², Maria Dora Kristaly³

Cervicitele reprezintă o infecție genitală frecventă care poate produce complicații severe. Cervicita cu *Chlamydia trachomatis* a fost studiată prin cultivarea celulară pe mediul HeLa 229 a probelor endocervicale prelevate de la 110 gravide și ginecopate. De asemenea, am prelevat probe endocervicale la 50 de paciente înainte de operația cezariană care au fost analizate pe medii specifice pentru mycoplasme. Au fost prelevate și probe cervicale pe medii specifice pentru germeni anaerobi la 56 de gravide ce au fost supuse operației cezariene. S-a studiat și prezența cervicală a germenilor aerobi prin cultivarea pe medii clasice. Frecvența infecției cervicale chlamydiene a fost de 25,45% cu o contaminare concomitentă cu unul sau doi germeni la 64,28% dintre pacientele chlamydia pozitive. S-a izolat la 64% din paciente *Ureaplasma urealyticum* și la 12% *Mycoplasma hominis*. Contaminarea cu germeni anaerobi a fost prezentă la 40 din 56 de paciente studiate: 57,1% (32 cazuri) germeni anaerobi Gram-negativi (*Peptostreptococi*) și 14,2% (8 cazuri) germeni anaerobi Gram-pozitivi (*Bacteroides* sp.). Au fost izolați și streptococi la 30,1%, stafilococi la 7,8%, *E. coli* la 10%, *Klebsiella* la 4,2% și *Gardnerella vaginalis* la 30,1% din cazuri. Studiul nostru arată o frecvență ridicată a infecției cervicale cu *Chlamydia trachomatis*, mycoplasme, germeni anaerobi și aerobi.

Cuvinte cheie: chlamydia, mycoplasma, cervicită, bacteroides, pepto streptococi.

The cervical infections are very frequent and can produce severe complications. The Chlamydia trachomatis cervicitis was studied at 110 obstetrical and gynecological patients through cell culture HeLa 229. We prelevated cervical samples which were analyzed by specific cultures for mycoplasma at 50 patients before cesarean section. Also we prelevated at 56 pregnant women before cesarean section cervical samples analyzed by specific cultures for anaerobic germs. The contamination with aerobiotic germs was studied through classical cultures. The chlamydial infection was present in 25,45%, with an associated contamination with one or two germs at 64,28% from the chlamydia-positive patients. There was isolated in 64% Ureaplasma urealyticum and in 12% Mycoplasma hominis. 40 from the 56 studied patients were positive for anaerobic germs: 57,1% (32 cases) with Peptostreptococci (Gram-positive) and 14,2% (8 cases) with Bacteroides (Gram-negative). We isolated streptococci at 30,1%, staphylococci at 7,8%, E. coli at 10%, Klebsiella at 4,2% and Gardnerella vaginalis at 30,1% from the cases. Our study shows a high rate of cervical infection with Chlamydia trachomatis, mycoplasma, aerobiotic and anaerobiotic germs.

Key words: chlamydia, mycoplasma, cervicitis, bacteroides, peptostreptococcus.

Infecțiile colului uterin și ale vaginului sunt cele mai frecvente afecțiuni din practica ginecologică ambulatorie - cervicitele fiind întâlnite la mai mult de 50% din totalitatea femeilor într-un anumit moment din cursul vieții.¹ Ele au o importanță deosebită datorită complicațiilor pe care le pot produce. Aceste infecții, uneori ușor de diagnosticat, au în multe cazuri o simptomatologie nespecifică, tratamentul corect și eficient fiind condiționat de un diagnostic etiologic precis.

Cervicitele și vaginitele pot fi provocate de bacterii aere și anaerobe, fungi, paraziți și virusuri. Bacteriile aere (streptococi, stafilococi, *E. coli*, *Gardnerella vaginalis* ș.a.) pot fi izolate și din colul femeilor aparent sănătoase, dar și în infecții ginecologice sau obstetricale. De asemenea, bacteriile anaerobe, deși mai greu de izolat, au fost puse în evidență atât în colul unor femei asimptomatice cât și în infecții genitale.² *Mycoplasma hominis* și *Ureaplasma urealyticum* pot provoca infecții ale colului care se pot extinde prin parametre determinând apariția unor boli inflamatorii pelviene cu abces ovarian, salpingite etc. Aceste infecții fac parte dintre bolile transmisibile sexual.³

Chlamydia trachomatis produce o

¹Clinica de Obstetrică-Ginecologie II, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu - Mureș

²Catedra de Microbiologie a Universității de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

³Laboratorul de Microbiologie al Policlinicii II Târgu - Mureș

Adresa pentru corespondență: Marius Cosma Gliga, Clinica de Obstetrică-Ginecologie II, Str. Sportivilor, Nr. 1, 4300 Târgu - Mureș

endocervicită adesea asimptomatică, fiind în prezent cea mai frecventă boală transmisibilă sexual în țările dezvoltate.⁴ Infecția cervicală chlamydiană se poate extinde la endometru, trompe, peritoneu, provocând salpingită, durere pelviană cronică, sterilitate, sarcini ectopice, perihepatită (sindrom Fitz-Hugh-Curtis), periapendicită și chiar artrită reactivă, putând de asemenea produce complicații la noi născuții mamelor cu cervicită chlamydiană (conjunctivită, pneumonie, otită medie).⁵ Cu toate că multe infecții transmisibile sexual au o frecvență aflată în scădere, infecțiile chlamydiene se mențin la o frecvență ridicată datorită unei contaminări facile la o simptomatologie ștearsă, tratamentului dificil al partenerilor sexuali și nu în ultimul rând datorită dificultății de diagnostic, cu o sensibilitate mică a diferitelor tehnici de determinare.⁶ Aceste tehnici cuprind în primul rând cultivarea celulară pe medii specifice HeLa 229 și McCoy,⁷ imunofluorescența directă, analiza imună enzimatică,⁸ reacția lanțurilor de polimerază (PCR)^{9,10,11} și de ligază (LCR).¹²

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru a cerceta infecția cervicală cu Chlamydia trachomatis am recolat la un lot de 110 gravide și ginecopate probe din endocol cu ajutorul unor tampoane sterile de bumbac. Acestea au fost apoi introduse într-un mediu de transport, fiind transportate în aceeași zi la Laboratorul de Microbiologie al UMF Târgu-Mureș. Aici probele au fost analizate prin metoda cultivării celulare pe mediul HeLa 229.

S-au efectuat însămânțări pe medii de cultură clasice pentru germeni aerobi, folosind medii de transport, la un lot de gravide internate la Clinica de Ginecologie II din Târgu-Mureș.

De asemenea au fost efectuate la 50 de gravide la care s-a practicat operația cezariană însămânțări din colul uterin pentru mycoplasme direct în mediul de transport din testul Mycoplasma IST de la firma BIOMERIEUX, care a fost trimis la laborator, unde s-a reconstituit cu acesta mediul de cultură liofilizat. După o incubare de 24-48 ore s-a identificat Ureaplasma urealiticum sau Mycoplasma hominis pe baza reacției de culoare. Tehnica descrisă permite determinarea prezenței mycoplasmelor, putându-se efectua și testarea sensibilității acestora la antibiotice.

Am efectuat și însămânțări din col pe medii pentru anaerobi la 56 gravide supuse operației cezariene. Cultura s-a efectuat pe mediul Columbia, incubat în atmosferă de anaerobioză (sistem GENERBOX, de la firma BIOMERIEUX).

REZULTATE

Rezultatele examinărilor bacteriologice făcute pe medii de cultură clasice sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Microorganism	Frecvența în studiul nostru
1. Gram pozitivi aerobi	
Streptococi	30,1 %
Grupa A, beta-hemolitici	1,5 %
Grupa B, beta-hemolitici	14,8 %
Grupa D (S. fecalis)	13,8 %
Stafilococi	7,8 %
S. aureus	2,8 %
S. epidermidis	5 %
3. Gram negativi aerobi	
E. coli	10 %
Klebsiella	4,2 %
Gardnerella vaginalis	30,1 %

La analizele efectuate pe medii specifice pentru anaerobi s-au evidențiat germeni anaerobi la 49 din cele 56 de paciente examinate, repartizați astfel: gram-pozitivi anaerobi (Peptostreptococi) / 32 cazuri (57,1%), gram negativi anaerobi (Bacteroides sp.) 8 cazuri (14,2%).

La examinările pe medii de cultură specifice pentru mycoplasme, s-au izolat Ureaplasma urealiticum la 32 dintre paciente (64%) și Mycoplasma hominis la 6 paciente (12%).

La lotul studiat de noi s-a constatat prezența infecției chlamydiene la 28 dintre paciente, reprezentând 25,45% din totalul probelor examinate.

De asemenea, s-a studiat la aceleași bolnave și prezența altor germeni în colul uterin, gasindu-se următoarele valori:

- Staph. epidermidis	26,36%
- E.coli	26,36%
- Corynebacterium	13,63%
- Staph.aureus	10,90%
- Micrococcus	4,54%
- Acinetobacter	3,63%
- Strept.foecalis	2,72%
- Moraxella	2,72%
- Strept.viridans	1,81%
- Seratia	0,90%
- Klebsiella	0,90%

La bolnavele cu infecție cervicală cu Chlamydia trachomatis dovedită prin cultivarea pe mediul HeLa, s-a constatat prezența și a unei contaminări asociate cu unul sau doi germeni la 18 paciente, reprezentând 64,28%, doar la 35,72% (10 paciente) din lotul Chlamydia pozitiv infecția chlamydiană fiind izolată.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Rezultatele examinărilor bacteriologice efectuate de noi la gravidele internate în Clinica de Obstetrică-Ginecologie II din Târgu-Mureș, examinări pe medii de cultură clasice pentru germeni aerobi, arată o frecvență ridicată a acestor germeni în colul uterin al pacienților aparent sănătoase, asimptomatice. Frecvența mare a contaminării cervicale cu streptococi din grupa B și D, de 14,8% și respectiv 13,8% ne atrage atenția asupra pericolului care "plutește" deasupra oricărui obstetrician și mai ales asupra oricărei gravide înaintea nașterii, mai ales dacă aceasta este terminată cu manevre obstetricale. Datele din literatură dau de asemenea o frecvență ridicată a streptococilor de grup B (între 5 și 25%),² care se corelează cu rezultatele noastre. Streptococii de grup D au fost izolați în studiul nostru cu o frecvență chiar mai mare decât datele din literatură, care dau frecvențe de până la 10% la femei aparent sănătoase, la noi acești germeni fiind diagnosticați la 13,8% din paciente.² Gardnerella vaginalis de asemenea a avut o frecvență mai mare în cercetarea noastră - 30,1% - față de frecvențele comunicate în literatură, de până la 20%.² Diferența ar putea fi explicată și prin structura lotului nostru de gravide, care cuprinde și gravide nedispensarizate, care nu au beneficiat de consulturi regulate ale medicilor de medicină generală și obstetricienilor. Acestea din urmă sunt considerate a fi gravide cu risc infecțios crescut. Escherichia coli a avut de asemenea o frecvență relativ ridicată în studiul nostru - 10% - comparabilă cu rezultatele comunicate de alți autori.²

În cercetarea noastră am constatat și o frecvență ridicată a contaminării cu germeni anaerobi, peptostreptococii fiind izolați la 57,1% din paciente, iar Bacteroides sp. la 14,2% din paciente. De asemenea, am constatat frecvența ridicată a Ureaplasmei urealiticum (64%) și a Mycoplasmei hominis (12%), germeni care sunt considerați de unii autori a fi facultativ patogeni, astfel fiind posibilă izolarea lor cu o frecvență ridicată, care nu se corelează cu frecvența manifestărilor clinice și complicațiilor infecției.¹³

Prezența germenilor studiați într-o proporție relativ ridicată ne atrage atenția asupra complicațiilor posibile mai ales în cazul efectuării operațiilor cezariene. Studiul nostru arată necesitatea unui diagnostic microbiologic complex care nu ar trebui efectuat de rutină, dar care în cazul prezenței unor complicații infecțioase sau chiar în cazul constatării semnelor clinice de cervicită, să fie un instru-

ment în ghidarea terapiei antiinfecțioase. Screeningul infecțiilor genitale pentru Chlamydia trachomatis, streptococi, mycoplasme în timpul sarcinii este o problemă care depinde și de resursele financiare ale serviciilor de sănătate, necesitatea sa fiind acceptată în țările dezvoltate, unde se studiază diferite metode și strategii de efectuare.¹⁴ De asemenea diagnosticul infecțiilor cervicale cu germeni aerobi, anaerobi, chlamydia, mycoplasme, neisserii este recomandat și pentru conducerea unui tratament antibiotic în cazul bolilor inflamatorii pelviene.¹⁵

Diagnosticul infecției cervicale cu Chlamydia trachomatis a reprezentat o parte importantă a studiului nostru. Metoda de diagnostic utilizată de noi, cultivarea celulară, este recunoscută în general drept metoda cu cea mai mare sensibilitate și specificitate.¹⁶ Există totuși cercetători care contestă suprematia culturii celulare, ei susținând superioritatea metodelor non-culturale, imunofluorescența directă,⁷ PCR⁶ și LCR.¹⁷ Totuși, deși PCR și LCR au o sensibilitate mare, chiar autorii care comunică valori mai mari ale sensibilității acestor metode în comparație cu cultura celulară, recunosc faptul că aceasta din urmă are o specificitate de 100%.^{6,11} Această specificitate nu se obține cu PCR, prin cultura celulară reușindu-se acest lucru datorită faptului că prin cultivarea pe celule specifice se detectează doar chlamydii capabile de replicare. Acest avantaj poate reduce în schimb sensibilitatea, mai ales dacă transportul probelor nu se face în condiții optime.¹¹ Sunt autori care comunică rezultate foarte bune cu LCR efectuată din probe endocervicale, specificitate de 100%, dar faptul că același studiu comunică o sensibilitate a culturii celulare de doar 30,1% față de LCR unde aceasta a fost de 90,3%,¹⁷ pune sub semnul întrebării valoarea specificității LCR. Astfel, în acest studiu 59 de paciente, reprezentând 12,7% din pacientele investigate au avut culturi celulare negative cu LCR pozitiv. Această diferență mare între sensibilitățile celor două metode, cu o sensibilitate foarte mică a culturii, nu se corelează cu rezultatele altor autori.^{6,18} Necesitatea tratării pacienților negative la cultura celulară și pozitive la LCR este pusă sub semnul întrebării, la fel și valoarea mare a sensibilității și mai ales a specificității acestei metode. Alegerea culturii celulare pentru cercetarea infecției cervicale chlamydiene este astfel pe deplin justificată.

Folosind cultura celulară pe mediul HeLa 229 am izolat Chlamydia trachomatis din probele endocervicale la 25,45% dintre paciente. Pacientele cu infecție cervicală chlamydiană au

avut într-o proporție ridicată - 64,28% - o contaminare concomitentă cu unul sau doi germeni, prezența izolată a Chlamydiei trachomatis fiind întâlnită doar la 35,72% din cazuri. Rezultatele obținute de noi au aratat o frecvență mare a acestei infecții, care se corelează cu rezultatele obținute și de alți autori - Mittal și colab. 50,3% folosind cultura celulară,¹⁶ Cavaliere și colab. 31,5% folosind imunofluorescența directă.¹⁹ Aceste cercetări, ca și a noastră, au obținut rezultate mai ridicate ale frecvenței cervicitei chlamydiene deoarece au inclus în studiu paciente cu risc infecțios - Mittal și colab., paciente cu simptomatologie sugestivă pentru prezența unei infecții genitale, iar Cavaliere și colab. paciente adolescente și adulte tinere gravide. Alte studii au găsit valori mai mici ale prevalenței cervicitei chlamydiene - Schultze și colab. 6,9%,⁶ Andrews și colab. 6,1%,¹⁷ Tabrizi și colab. 13,8%,²⁰ Mercer și colab. 3,6%,²¹ Young și colab. de 8,8%,²² Rimbach și colab. 3,4%,²³ Blanding și colab. 3,9%,²⁴ Skjeldestad și colab. 3,6%,²⁵ Grossman și colab. 13,2%.²⁶ Frecvența mare a cervicitei chlamydiene în studiul nostru, în cel al lui Mittal și colab. efectuat în India, respectiv al lui Cavaliere și colab. din Brazilia ar putea fi explicată și prin condițiile economice din aceste țări unde nu se practică, datorită resurselor financiare, diagnosticul pe scară largă al infecției chlamydiene. Frecvențele mici ale infecției cu Chlamydia trachomatis au fost comunicate în țările dezvoltate, SUA, Germania, Norvegia, Elveția unde există o preocupare veche pentru diagnosticul acestei infecții. Putem observa chiar în studiul lui Skjeldestad și colab., o frecvență a cervicitei cu Chlamydia trachomatis care a scăzut de la 9,2% în 1988 la 3,6% în 1995, scădere atribuită de autori unui screening sistematic și a unui tratament corespunzător atât al pacienților infectate cât și al partenerilor acestora.²⁵

De aceea, concluzionăm că diagnosticul infecției cu Chlamydia trachomatis ar trebui efectuat și la noi pentru că neglijarea acestuia va avea consecințe ulterioare serioase, cu creșterea frecvenței sarcinilor ectopice, a pacienților sterile, a avorturilor și nașterilor premature, a bolilor inflamatorii pelviene. Cu studiul nostru am demonstrat necesitatea introducerii în serviciile de ginecologie a metodelor de izolare a Chlamydiei trachomatis, dar strategia diagnosticului cu locul și rolul fiecărei metode de identificare, ca și identificarea grupelor de paciente unde infecția se întâlnește într-o frecvență mai ridicată rămâne încă un subiect de cercetat.

BIBLIOGRAFIE

1. ANCAR V, IONESCU C - *Ginecologie*, Ed National, 1999:80-89
2. RADULESCU C - *Ginecologie* - vol II, Editura Medicală - București, 1995, 101-112:182-207
3. SCHAFFLER A, ALTEKRUGER I - *Microbiologie medicală și imunologie*, Editura ALL - București, 1994:84-86
4. BOWIE WR, HOLMES KK - *Chlamydia trachomatis (trachoma, perinatal infections, lymphogranuloma venereum and other genital infections)*, în MANDELL GL, DOUGLAS RG, BENETT JE - *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Ed 3-a New York, Churchill Livingstone, 1990, vol 158:1426-1440
4. DRAGAN I, MOLDOVAN R - *Chlamydia trachomatis - o problemă de sănătate publică* - Editura Mirton, Timișoara, 1993:50-72
6. SCHULTZE D, MORGER M, TRUMMLER M, ET ALL - *Diagnostik von Chlamydia-trachomatis-Infektionen in einer Routinebetriebs einer gynäkologisch-geburtshilflichen Klinik: Vergleich von Genom-, Antigen- und Zellkulturnachweisverfahren unter verschiedenen Indikationen*, Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau, 1996, 36:143-148
7. TAYLOR-ROBINSON D, THOMAS BJ - *Laboratory techniques for the diagnosis of chlamydial infections*, Genitourin Med, 1991, 67:256-266
8. FONSECA K, MEGHAN DW, ANAND CM - *Detection of Chlamydia trachomatis antigen by enzyme immunoassay: importance of confirmatory testing*, J Clin Pathol, 1995, 48:214-217
9. CHOUT R, VATON S, QUIST D, ET ALL - *Improvement of cervical Chlamydia detection in asymptomatic family planning attendees by using Amplicor Chlamydia trachomatis assay*, Cell Mol Biol, 1995, 41:731-736
10. NAHER H, DRZONEK H, WOLF J, ET ALL - *Detection of C. trachomatis in urogenital specimens by polymerase chain reaction*, Genitourin Med, 1991, 67:211-214
11. SMITH IW, MORRISON CL, PATRIZIO C, ET ALL - *Use of a commercial PCR kit for detecting Chlamydia trachomatis*, J Clin Pathol, 1993, 46:822-825
12. LEE HE, CHERNESKY MA, SCHACHTER J, ET ALL - *Dagnosis of Chlamydia trachomatis genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine*, The Lancet, 1995, 345:213-216
13. FOURMAUX S, BEBEAR C - *Infections urogenitales liées aux Chlamydia et aux mycoplasmes*, Prog Urol, 1997, 7:1:132-136
14. STRAY-PEDERSEN B - *Is screening for genital infections in pregnancy necessary?* Acta Obstet Gynecol Scand, 1997, 164:116-120
15. MUNDAY PE - *Clinical aspects of pelvic inflammatory disease*, Human Reprod, 1997, 12:121-126
16. MITTAL A, KAPUR S, GUPTA S - *Chlamydial cervicitis: Role of culture, enzyme immunoassay and Giemsa cytology in diagnosis*, APMIS, 1993, 101:37-40

17. ANDREWS WW, LEE HH, RODEN WJ, ET ALL - *Detection of genitourinary tract chlamydia trachomatis infection in pregnant women by ligase chain reaction assay*, *Obstetrics & Gynecology*, 1997, 89:556-560
18. DUBUIS O, GORGIEVSKI-HRISOHO M, GERMAN D, ET ALL - *Evaluation of 2-SP transport medium for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by two automated amplification systems and culture for chlamydia*, *J Clin Pathol*, 1997, 50:947-950
19. CAVALIERE MJ, MAEDA MYS, SHIRATA NK - *Cervico-vaginal Chlamydia trachomatis infection in pregnant adolescent and adult women*, *ArchGynecolObstet*, 1993, 253:175-182
20. TABRIZI SN, LEES MI, GARALND SM - *Comparison of polymerase chain reaction and culture techniques for detection of Chlamydia trachomatis*, *Mol Cel Probes*, 1993, 7:357-360
21. MERCER L, MARCHIWICZ A, COLEMAN P, ET ALL - *TestPack Chlamydia for Chlamydial Detection in Phisicians' Offices*, *J of Reprod Med*, 1990, 35:1141-1145
22. YOUNG H, MOYES A, LOUGH H, ET ALL - *Preliminary evaluation of "Clearview Chlamydia" for the rapid detection of chlamydial antigen in cervical secretions*, *Genitourin Med*, 1991, 67:120-123
23. RIMBACH S, WALLWIENER D, BAIER S, ET ALL - *Chlamydia trachomatis: Screening im Rahmen der Schwangerenvorsorge und Schnell-Nachweis bei drohender Frühgeburt*, *Zentralblatt für Gynakologie*, 1993, 115:478-482
24. BLANDING J, HIRSCH L, STRANTON N, WRIGHT T, ET ALL - *Comparison of the clearview chlamydia, the PACE 2 assay, and culture for detection of chlamydia trachomatis from cervical specimens in a low-prevalence population*, *J of Clin Microbiolo*, 1993, 31:1622-1625
25. SKJELDESTAD FE, NORDBO SA, HADGU A - *Sentinel surveillance of Chlamydia trachomatis infection in women terminating pregnancy*, *Genitourin, Med*, 1997, 73:29-32
26. GROSSMAN JH, RIVLIN ME, MORRISON JC - *Diagnosis os chlamydial infection in pregnant women using the TestPack Chlamydia diagnostic kit*, *Obstetrics & Gynecology*, 1991, 77:801-803



Efectele unor agenți haotropici anionici asupra temperaturilor de topire și de solidificare ale DPPC-MLV

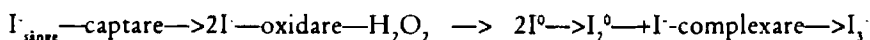
Ștefan Hobai¹, Fazakas Zita¹, Gheorghe Vasilescu²

Veziculele multilamelare de MLV-DPPC au fost obținute prin suspendarea în soluție de zaharoză 16,6% a lipidului aflat în stare de film. Filmul a fost obținut prin evaporarea sub curent de metan, pe o suprafață de sticlă la temperatura ambiantă, a unei soluții etanolice DPPC 5%(m/v). Prin măsurători spectrofotometrice s-au determinat tranzițiile de topire și de solidificare ale catenelor DPPC. Probele individuale au fost preparate prin adăugarea agenților haotropici anionici (NH_4SCN , NaClO_4) la suspensia de MLV-DPPC peste temperatura de tranziție principală. Caracterul bifazic și reversibilitatea termodinamică a bistratului DPPC la concentrații mari de agenți haotropici arată inducerea fazei total intercalate. În concluzie, putem afirma că, agentul haotropic SCN^- este inductor de intercalare și agent gușogen în timp ce ClO_4^- este aparent inductor de intercalare (datele noastre) și agent gușogen. Cuvinte cheie: fosfolipide, tranziții de fază, fază intercalată, perclorat, tiocianat

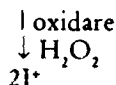
MLV-DPPC suspensions were prepared by hydration with 16,6% sucrose of lipid film obtained on a glass wall by removing the solvent from a solution of DPPC in ethanol (5% m/v). The chain-melting and chain-freezing transitions of DPPC were monitored by a spectrophotometric method. Individual samples were prepared by adding appropriate amounts of chaotropic anions agents (NH_4SCN , NaClO_4) above the phase transition temperature. The biphasic melting temperature effects and the thermodynamic reversibility of DPPC bilayers transitions at high chaotropic anions agents concentrations appear to be correlated with the induction of a fully interdigitated gel phase. These data suggest that the SCN^- chaotropic anion agent it is an inductor of interdigitation and goitrogen agent while ClO_4^- is chaotropic anion agent it is just seemingly an inductor of interdigitation (our data) and goitrogen agent. Key words: phospholipids, phase transitions, interdigitated phase, perchlorate, thiocyanate

Este cunoscut faptul că ionii haotropici ClO_4^- și SCN^- , la fel ca alți anioni (BF_4^- , Ar^- , ReO_4^- , Tc^-) inhibă transportul activ al ionilor I^- în celulele foliculare tiroidiene. Acești agenți devin gușogeni atunci când sunt prezenți în sânge în cantități suficient de mari pentru ca, prin competiție, să împiedice concentrarea ionilor I^- în tiroidă.

Iodul molecular este produsul oxidării I^- , reacție catalizată de peroxidaza tiroidiană, o hem-enzimă inhibată de medicamente antitiroidiene cum ar fi propil-tiouracilul și methimazolul.⁴ Anionul liniar I_3^- rezultat în reacția de echilibru nu participă activ la iodinarea tiroidiană, cei 3 atomi de iod fiind



peroxidaza tiroidiană



Dacă concentrația I^- din sângele de șobolan este mărită brusc are loc inhibiția tuturor reacțiilor implicate în iodinare probabil datorită reacției $\text{I}^- + \text{I}_2 \rightleftharpoons \text{I}_3^-$ la care echilibrul este puternic deplasat către dreapta (efect Wolff-Chaikoff) ultima etapă a secvenței de reacții:

excluși din procesul de iodinare. Iodinarea implică specia I^+ , atașată la peroxidaza tiroidiană (P-I^+), în formații prin oxidarea I^0 cu H_2O_2 sub acțiunea aceleiași enzime. În condițiile unei diete obișnuite nici unul dintre agenții gușogeni nu ating concentrații plasmatiche gușogene.

¹Disciplina de Biochimie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Endocrinologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență Zita Fazakas, Disciplina de Biochimie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

Spre deosebire de gușogenii care inhibă organicarea iodurii, agenții competitivi prezintă regularități structurale și de comportament fizico-chimic. Ei sunt particule de mărime apropiate și fac parte din seria lipofilică ale lui Hofmeister într-o ordine care este în concordanță cu capacitatea lor inhibitorie astfel:



Lucrarea descrie felul în care ionii ClO_4^- și SCN^- influențează temperaturile tranzițiilor termotrope principale (topirea și solidificarea) ale bistraturilor fosfolipidice din veziculele multilamelare (MLV) de dipalmitoil fosfatidilcolină (DPPC). Valorile temperaturii de topire T_m și a temperaturii de solidificare T_i pot furniza informații asupra mecanismului de interacțiune dintre lipidul membranal și agenții chimici studiați. Experimental au fost înregistrate curbele de transmisie optică a suspensiilor de MLV-DPPC în funcție de temperatură cu ajutorul unui dispozitiv spectrofotometric cu scanare termică realizat în laboratorul nostru. Variația bruscă a transmisiei optice a suspensiilor la punctele de topire/solidificare a produs curbe sigmoidale ale căror puncte de inflexiune au fost identificate ca fiind T_m și T_i .

Din datele obținute rezultă că cei doi agenți gușogeni produc o creștere semnificativă a diferențelor $\Delta T = T_m - T_i$ odată cu creșterea concentrațiile lor în suspensii. Acest efect este explicabil dacă se are în vedere adsorbția pe care anionii ClO_4^- și SCN^- o suferă la suprafața bistraturilor de DPPC. Acest fenomen de adsorbție a fost raportat în literatură pe baza măsurării conductanței cationice a filmelor negre de fosfatidilcolină înzestrate cu nonactin precum și prin măsurarea potențialului ζ a MLV de fosfatidiletanolamina, prin microelectroforeză.³

MATERIALE

1. *Substanțe:* 1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfo-colină (DPPC (Sigma), Zaharoză (Lachema Chemapol), NH_4SCN , NaClO_4 (reactivi de grad analitic).

2. *Aparate:* Spectrofotometru Spekol (+anexa EK5). Ultratermostat U2^c. Înregistrator compensator K-201. Microbiuretă automată Radelkis OP-930.

METODĂ

A. Prepararea liposomilor multilamelari

Veziculele multilamelare de DPPC (MLV-DPPC) au fost obținute prin suspendarea în soluție de zaharoză 16,6% a lipidului aflat în stare de film. Filmul a fost obținut prin evaporarea sub curent de metan, pe o suprafață de sticlă la temperatura ambiantă, a unei soluții etanolice

DPPC 5%(m/v). Suspendarea s-a făcut prin vortexare la o temperatură superioară temperaturii de tranziție T_m a lamelor de DPPC. Concentrația lipidului în suspensia de MLV a fost de 0,6 mg/ml.

B. Măsurători spectrofotometrice

Dispozitivul, numit spectrofotometru cu scanare termică (Figura 1), pentru urmărirea transmisiei optice la 400 nm a suspensiei de MLV-DPPC, la diferite temperaturi, constă dintr-un spectrofotometru în care se introduce o cuvetă de 1cm aflată într-un termostat alimentat cu apă, având temperatura controlată și un înregistrator pe care au fost înscrise semnalele electrice amplificate ale fotocelulei spectrofotometrului. Temperatura a fost urmărită cu ajutorul unui termometru plasat într-o cuvetă identică, conținând aceeași soluție, plasată în același termostat.

Curbele de transmisie optică au avut o alură sigmoidală la temperatura tranziției principale de fază, gel cristal lichid. Punctele de inflexiune a ale sigmoidelor corespunzând valorilor T_m și T_i au fost determinate grafic.

1,5 ml suspensie de MLV-DPPC au fost supuși scanării termice, în intervale de temperatură adecvate, cu o rată de 2 K/min. Au fost adăugate mici volume, conținând sărurile anionilor arătați pentru a se ajunge la concentrații variind între 0-2,86M pentru NH_4SCN și 0-2,85M pentru NaClO_4 .

Scanările termice au fost realizate în mod de încălzire și în mod de răcire înregistrându-se temperatura cuvetelor din 0,2 în 0,2K, repetându-se ciclul încălzire-răcire de mai multe ori. Determinarea temperaturilor T_m și T_i ale catenelor hidrocarbonate ale DPPC-MLV s-a făcut prin calcularea mediilor aritmetice ale valorilor T_m și T_i determinate grafic pentru fiecare transformare termotropă în parte. Curbele de variație cu concentrația molară a agentului haotropic (anionului) atât pentru T_m cât și pentru T_i apar în figurile 2 și 3. Valorile T_m , respectiv T_i pentru aceeași probă au avut o reproductibilitate mai bună de 0,3K.

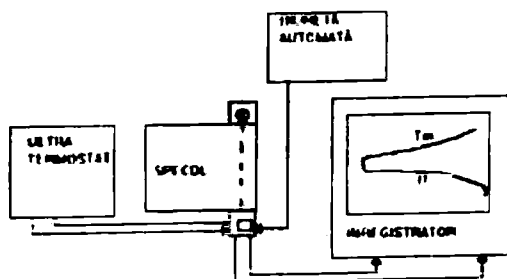


Figura 1. Schema spectrofotometrului cu scanare termică

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Graficele 2 și 3 reprezintă variațiile temperaturilor de topire și de solidificare ale bistraturilor de DPPC-MLV odată cu concentrația molară a percloratului (Figura 2) și sulfocianurii (Figura 3).

Se observă că curbele $T_m - c_s$ (c_s - concentrația molară a agentului haotropic) au un caracter bifazic, $c_{s,0}$ (concentrația de inversare a efectului) având valoarea 0,625M.

Diferențele $\Delta T = T_m - T_f$ corespunzătoare aceluiași concentrații ale agentului haotropic au crescut cu c_s în ordinea $SCN^- < ClO_4^-$.

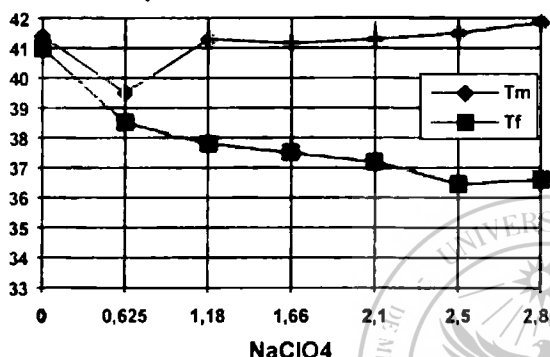


Figura 2. Variațiile temperaturilor de topire T_m și de solidificare T_f ale bistraturilor de DPPC-MLV cu concentrația molară a $NaClO_4$.

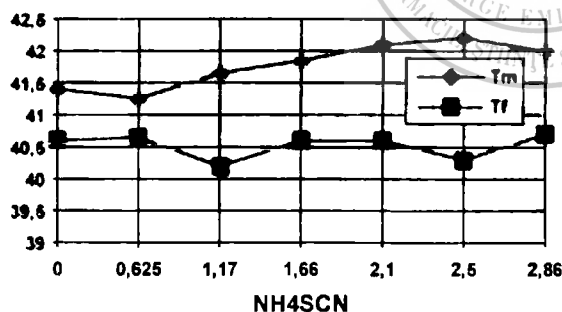


Figura 3. Variațiile temperaturilor T_m și T_f cu concentrația molară a NH_4SCN .

Caracterul bifazic al curbelor $T_m - c_s$, $T_f - c_s$ precum și creșterea marcată a diferențelor ΔT au fost raportate în unele lucrări^{2,5,7,8} ca fiind caracteristici termotrope ale intercalării bistraturii lipidice. El dovedește că agentul haotrop, în prima parte a curbei (ramura descrescătoare) preferă faza de cristal lichid a bistraturii pentru că în partea a doua asocierea să se facă astfel încât faza de gel să fie stabilizată. Acest efect bifazic este un semn diagnostic pentru intercalarea sistemelor hidrocarbonate induse chimic.

Valorile $\Delta T > 0,5K$ indică formarea, indusă de creșterea concentrației agentului haotropic, a unei stări metastabile care ar putea fi starea intercalată așa cum s-a raportat pentru SCN^- .

Având în vedere ordinea în care agenții haotropici arătați sunt cuprinși în seria lui Hofmeister se poate constata că în aceeași ordine cresc efectele stabilizatoare (probabil de inducere a intercalării totale) ale anionilor arătați.

IMPLICAȚII BIOLOGICE

Mecanismul de transport activ al I^- în celulele foliculare tiroidiene este inhibat de două clase de molecule⁶ SCN^- este cunoscut ca fiind principalul ion gușogen, fiindcă el poate atinge concentrații relativ mari în anumite alimente de origine vegetală.

Primul grup constă din anionii ClO_4^- , ReO_4^- , TcO_4^- , anionii cu același volum specific parțial ca și I^- care intră în competiție cu I^- la nivelul transportorului care concentrează acest ion în tiroidă.

Anionul liniar SCN^- face parte din cea de a doua clasă, care de asemenea intră în competiție cu I^- , dar spre deosebire de anionii primei clase, nu este concentrat în tiroidă.

O diferență între cei doi inhibitori (SCN^- și ClO_4^-) se constată și în efectele lor asupra comportamentului termotrop al DPPC-MLV.

CONCLUZII

În concluzie, putem afirma următoarele:

- (1) în conformitate cu datele noastre experimentale anionii gușogeni SCN^- și ClO_4^- modifică comportamentul termotrop al membranelor DPPC din MLV;
- (2) această modificare se datorează adsorbției pe care acești anioni o suferă la suprafața hidrofilă a bistraturilor fosfolipidice;
- (3) este posibil ca efectul gușogen al acestor anioni să se datoreze acestei adsorbții care se produce la suprafața membranelor fosfolipidice ale celulelor foliculare unde ei inhibă transportul iodurii în celule;
- (4) agentul haotropic SCN^- este inductor de intercalare și agent gușogen, în timp ce ClO_4^- este aparent inductor de intercalare (datele noastre) și agent gușogen.

BIBLIOGRAFIE

- 1 CUNNINGHAM BA, LIS LJ - *Thiocyanate and bromide ions influence the bilayer structural parameters of phosphatidylcholine bilayers*. Biochim Biophys Acta, 1986; 861:237-242
- 2 MCINTOSH TJ, MCDANIEL RV, SIMON SA - *Induction of an interdigitated gel phase in fully hydrated phosphatidylcholine bilayers*. Biochim Biophys Acta, 1983; 731:109-114

- 3 MCLAUGHLIN S, BRUDER A, CHEN S, MOSER C - *Chaotropic anions and the surface potential of bilayer membranes*. Biochim Biophys Acta, 1975; 394:304-313
- 4 NAGASAKA A, HIDAKA H - *Effect of antithyroid agents 6-propyl-2-thiouracil and 1-methyl-2-mercaptoimidazole on human thyroid iodide peroxidase*. J Clin Endocrinol Metab, 1976; 43:152-158
- 5 OHKI K - *Ethanol induces interdigitated gel phase (L_dI) between lamellar gel phase (L_β') and ripple phase (P_β') in phosphatidylcholine membranes: a scanning density meter study*. Biochim Biophys Acta, 1990; 1028:215-222
- 6 ROBBINS J - *The thyroid and iodine metabolism*. In: Metabolic control and disease (Bondy PK and Rosenberg LE, eds.) WB Saunders, Philadelphia, 1981, 1335
- 7 ROWE ES - *Thermodynamic reversibility of phase transitions. Specific effects of alcohols on phosphatidylcholines*. Biochim Biophys Acta, 1985; 813:321-330
- 8 SLATER JL, HUANG CH - *Interdigitated bilayer membranes*. Prog Lipid Res, 1988; 27:325-359



Influența ionului I_3^- asupra temperaturilor de topire și solidificare ale DPPC-MLV

Ștefan Hobai, Fazakas Zita

Pornind de la efectele electrocinetice pe care le exercită unii ioni haotropici din seria lui Hofmeister asupra veziculelor fosfolipidice s-a testat acțiunea pe care ionul liniar I_3^- o are asupra polimorfismului termotrop al veziculelor multilamelare (MLV) de dipalmitoil fosfatidilcolină (DPPC). Principala tranziție de fază a suspensiei de MLV-DPPC s-a determinat spectrofotometric. S-au reprezentat grafic variațiile T_m și T_i ale DPPC-MLV cu concentrația I_3^- din probele modificate cu amestec KI 0,2M- I_3^- 0,1M respectiv cu amestec KI 1,1M- I_3^- 0,1M. Datele experimentale sugerează o interacțiune specifică a I_3^- cu bistraturile de DPPC, probabil inducerea stării intercalate L_1 a acestora.

Cuvinte cheie: fosfolipide, tranziții de fază, fază intercalată, iodificare tiroidiană

Starting from electrokinetic effects, produced by some chaotropic ions on phospholipid vesicles, we tested the influence of linear anion I_3^- on thermotropic polymorphism of multilamellar vesicles (MLV) of dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC). Main transition temperatures of DPPC-MLV suspension were measured by spectrophotometry. The variations of T_m and T_i of DPPC-MLV with I_3^- concentration in samples modified with KI 0,2M- I_3^- 0,1M mixture and KI 1,1M- I_3^- 0,1M mixture suggest a specific interaction of I_3^- with DPPC bilayers, probably the induction of the interdigitated phase L_1 of DPPC bilayers.

Key words: phospholipids, phase transitions, interdigitated phase, thyroid iodination

Structura membranelor fosfolipidice poate fi lamelară de tip fluid (L_α), gel (L_β , L_β') sau bistrat ondulat (P_β'), cristalin (L_c , L_c')^{1,2} sau intercalat (L_1).³ Pentru o transformare de ordinul I cum este principala tranziție termotropă de fază ($P_\beta' \rightarrow L_\alpha$) a bistraturilor de dipalmitoil fosfatidilcolină (DPPC) total hidratate au loc mai multe evenimente structurale⁴: (1) izomerie *trans-gauche*, (2) variația interacțiunilor van der Waals și a celor dintre grupările fosfocolinice, (3) modificarea suprafeței hidratate a bistraturii.

Intensificarea reacțiilor de izomerizare rotațională de catenă determină o extindere în suprafață și o descreștere a grosimii bistraturilor. Are loc și o mică creștere a volumului total ocupat de moleculele fosfolipidice. Aceste modificări determină o scădere a indicelui de refracție a bistraturilor și a difuziei luminii în suspensia de DPPC (legea Rayleigh-Gans-Debye).⁵ Variația bruscă și reversibilă a transmisiei optice a suspensiei de vezicule multilamelare (MLV) la punctul tranziției principale de fază a bistraturilor de DPPC stă la baza unei metode optice de urmărire a acestei transformări de fază. Această

metodă are câteva avantaje față de alte metode optice, în special cele care implică folosirea moleculelor-probă.⁶ Prin folosirea unui solvent cu indice de refracție ridicat, ca de exemplu soluția de zaharoză,⁷ au fost îmbunătățite datele optice ale metodei.

Ionii care tind să denatureze proteinele și acizii nucleici fac parte din grupul de substanțe numite haotropice. Eficacitatea lor ca agenți denaturanți își are originea în capacitatea de a rupe legăturile hidrofobe. Haotropismul are și alt înțeles, el se referă la proprietatea anionilor perclorat și sulfocianură, denaturanți puternici ce aparțin seriei lui Hofmeister, de a dezorganiza apa structurată, deci, de a ușura transferul grupelor apolare în faza apoasă. Datorită efectului hidrofob⁸ grupele apolare sunt excluse de la contactul cu apa pură. Sărurile monovalente se asociază într-o anumită măsură la bistraturile de fosfatidilcolină determinând modificarea împachetării moleculelor lipidice. Măsurătorile de mobilitate electroforetică și de conductanță ionică⁹ au adus dovezi directe ale asocierii ionilor haotropici ClO_4^- și SCN^- la membranele fosfolipidice și modificarea potențialului de suprafață al acestora.¹⁰ Datele de difracție de raze X și de calorimetrie diferențială¹⁰ au evidențiat, de fapt, că KSCN 1M induce o fază intercalată a

bistraturilor de DPPC determinând scăderea temperaturii tranziției principale de fază. Se presupune că acest fenomen este rezultatul perturbării pe care sulfocianura o produce apei structurate sau polarizabilității apei asociate în regiunea grupărilor fosfocolinice a bistraturilor.

Anionul liniar SCN^- și anionul ClO_4^- , doi dintre cei mai importanți agenți gușogeni, intră în competiție cu I^- la nivelul transportorului fosfolipidic și inhibă concentrarea acestuia în celulele foliculare ale glandei tiroide. Dacă concentrația I^- din sânge de șobolan este mărită brusc are loc inhibiția tuturor reacțiilor implicate în iodinare¹¹ probabil datorită reacției $I^- + I_2 \rightleftharpoons I_3^-$ la care echilibrul este puternic deplasat către dreapta (efect Wolff-Chaikoff). Iodul molecular este produsul oxidării I^- , reacție catalizată de peroxidaza tiroidiană, o hem-enzimă inhibată de medicamente antitiroidiene cum ar fi propiltiouracilul și methimazolul.¹² Anionul liniar I_3^- rezultat în reacția de echilibru nu participă activ la iodinare tiroidiană, cei 3 atomi de iod fiind excluși din procesul de iodinare.

MATERIALE

1. Aparat: Spectrofotometru Spekol (+anexa EK5). Ultratermostat U2^c. Înregistrator compensator K-201. Microbiuretă automată Radelkis OP-930.

2. Chimicale: 1,2-Dipalmitoil-sn-glicerol-3-fosfocolină (DPPC) (Sigma). Zaharoză (Chemapol). KI , I_2 , etanol (reactivi de grad analitic). DPPC a fost analizat prin cromatografie în strat subțire de silicagel G, faza mobilă având compoziția cloroform:metanol:apă (65:25:4, v/v). Prin tratarea cu vapori de iod a plăcilor cromatografice s-a constatat existența unui singur spot lipidic.

METODĂ

1. *Prepararea MLV*: 2,5 mg DPPC au fost dizolvate în 0,2 ml etanol iar soluția, aflată într-o eprubetă de sticlă a fost evaporată sub curent de azot până la consistența unui film lipidic depus pe peretele eprubetei. Filmul a fost supus curentului de azot timp de 30 minute pentru eliminarea urmelor de alcool. Hidratarea filmului și suspendarea bistraturilor s-a făcut cu o soluție de zaharoză 16,6% până la concentrația de 0,6 mg/ml (lipid/soluție) prin vortexare la o temperatură superioară temperaturii de topire catenară a DPPC.

2. *Măsurători spectrofotometrice*: 1,5 ml suspensie de MLV-DPPC au fost introduși într-o cuvătă de cuarț de 1 cm, termostatăată în anexa EK5. Cuveta a fost supusă unui baleiaj termic în domeniul 29-43°C cu o viteză care nu a depășit 1K/min⁻¹, prin alimentarea anexei EK5 cu apă de la ultratermostat. Baleiajul termic s-a făcut în

cicluri repetate încălzire-răcire, transmisia optică la 570 nm a suspensiei fiind înregistrată cu K-201 în jurul temperaturilor de topire (T_m) și de solidificare (T_i). Simultan au fost marcate pe înregistrator valorile temperaturii cuvetei prin observarea vizuală a unui termometru. Temperaturile T_m și T_i au fost determinate grafic prin identificarea punctelor de inflexiune ale curbilor de transmisie cu valorile corespunzătoare ale temperaturii probei. Conținutul probelor a fost modificat prin adăugarea cu microbiureta a unor volume de soluție conținând KI și I_2 la o temperatură superioară valorii T_m , după fiecare adăugare proba fiind vortexată.

REZULTATE

Experiment I. În figura 1 apar curbele T_m -c și T_i -c atunci când compoziția probei a fost modificată cu soluție conținând amestec KI 0,2M- I_2 0,1M. Se observă că scăderea aproape paralelă a temperaturilor de tranziție are loc până la concentrația de 5,1 mM I_2 . De la această concentrație în sus dependența T_m -c se inversează iar valorile ΔT încep să crească. Această inversare a variației lui T_m relevă caracterul bifazic al dependenței T_m -c.

Experiment II. În figura 2 sunt reprezentate curbele T_m -c și T_i -c atunci când probei de MLV-DPPC conținând KI 1M i s-au adăugat volume de soluție cu amestec KI 1,1M- I_2 0,1M. Încărcarea până la 1M cu KI a probei de MLV-DPPC nu a produs modificări semnificative ale valorilor T_m și T_i (nereprezentate în figură). Curba T_m -c prezintă o scădere cu 4,2K în intervalul 0-0,53 mM I_2 , după care urmează o creștere neuniformă cu 2K. T_i suferă o variație neuniformă astfel încât la 4,1 mM $\Delta T = 1,6K$ iar la 6mM $\Delta T = 4,2K$. Valoarea concentrației la care se inversează cele două dependențe este 4,1 mM I_2 .

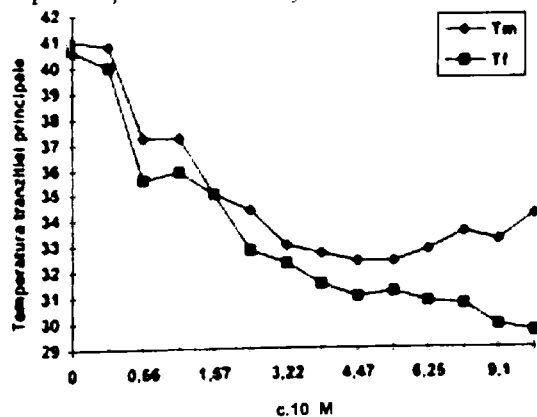


Figura 1. Graficele diferențelor T_m -c și T_i -c pentru proba al cărei conținut a fost modificat cu amestec KI 0,2M- I_2 0,1M (c = concentrația molară a I_2 din probă).

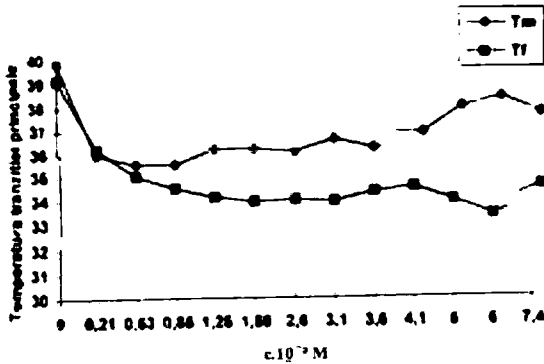


Figura 2. Variațiile T_m și T_l ale DPPC-MLV cu concentrația I_2 din proba modificată cu amestec KI 1,1M- I_2 0,1M. Concentrația inițială a KI în probă a fost 1M.

DISCUȚIE ȘI CONCLUZII

Datele experimentale reprezentate în figurile 1 și 2 sugerează faptul că ionul I_2 interacționează puternic cu DPPC-MLV, mai intens decât alți agenți haotropici cum ar fi SCN⁻¹⁰. Aceasta sugerează modificarea puternică a apei structurate asociată regiunii grupărilor fosfocolinice. Experimentele I și II indică caracterul bifazic al dependenței T_m -c și creșterea marcată a valorilor ΔT de la anumite concentrații c. Aceasta sugerează o interacțiune specifică a I_2 cu bistraturile de DPPC, probabil inducerea stării intercalate L₁L₂ a acestora.

Anionul I_2 are structură liniară. Lungimea legăturii I-I fiind 2,91 Å, lungimea întregului anion este 5,82 Å, valoare apropiată de lungimea catenei hidrocarbonatice a n-heptanolului, alcool care induce starea intercalată a bistraturilor de distearil fosfatidilcolină la o concentrație-prag de 6,5 mM¹³. Această valoare a concentrației-prag este apropiată de valorile de înversare a dependenței T_m -c în experimentele I și II (3,1 și 4,1 mM I_2). Observația că efectul bifazic și creșterea ΔT se produc la o concentrație a anionului trei ori mai mică în experimentul II decât în experimentul I s-ar putea datora faptului că echilibrul $I + I_2 \rightleftharpoons I_3^-$ este mai puternic deplasat spre

dreapta în cazul experimentului II. Diferența sugerează efectul pe care îl poate avea KI în exces asupra polimorfismului termotrop al fosfolipidelor din structura membranelor celulare tiroidiene. Supradozări cu KI farmaceutică au fost în mod accidental produse la oameni în urma catastrofei nucleare de la Cernobil.

BIBLIOGRAFIE

1. LEL' AG - *Lipid phase transitions and phase diagrams. I Lipid phase transitions*. Biochim Biophys Acta, 1977; 472:237-281
2. CEVC G - *Isothermal lipid phase transitions*. Chem Phys Lipids, 1991; 57:293-307
3. SLATER JL, HUANG CH - *Interdigitated bilayer membranes*. Prog Lipid Res, 1988; 27:325-359
4. MARSH D - *General features of phospholipid phase transitions*. Chem Phys Lipids, 1991; 57:109-120
5. KERKER M - *The scattering of light and other electromagnetic radiation* (Academic Press, New York, 1969).
6. ROWE ES - *Thermodynamic reversibility of phase transitions. Specific effects of alcohols on phosphatidylcholines*. Biochim Biophys Acta, 1985; 813:321-330
7. ROWE ES - *Effect of sucrose on the optical properties of dipalmitoyl-phosphatidylcholine*. Biochim Biophys Acta, 1982; 685:105-108
8. JENNIFORD C - *The Hydrophobic Effect* (Wiley, New York), 1973
9. McLAUGHLIN S, BRUDER A, CHEN S, MOSER C - *Chaotropic anions and the surface potential of bilayer membranes*. Biochim Biophys Acta, 1975; 394:304-313
10. CUNNINGHAM BA, LIS L J - *Thiocyanate and bromide ions influence the bilayer structural parameters of phosphatidylcholine bilayers*. Biochim Biophys Acta, 1986; 861:237-242
11. ROBINS J, RALLI JE, GORDEN P - In *Metabolic Control and Disease* Ch19 (eds Bondy PK & Rosenberg LE) 1325-1425 (WB Saunders, Tokyo, 1980)
12. NAGASAKA A, HIDAKA H - *Effect of antithyroid agents 6-propyl-2-thiouracil and 1-methyl-2-mercaptoimidazole on human thyroid iodide peroxidase*. J Clin Endocrinol Metab, 1976; 43:152-158
13. ROWE ES, CAMPION M - *Alcohol induction of interdigitation in distearoylphosphatidylcholine: fluorescence studies of alcohol chain length requirements*. Biophys J, 1994; 67:1888-1895

Solubilizarea cu detergenți a veziculelor unilamelare mici de owolecitină

Ștefan Hobai¹, Fazakas Zita¹, Molnár Edit², I Antofie³

S-a studiat interacțiunea veziculelor (liposomilor) unilamelari mici (SUV) cu detergenți neionici (TRITON X-100) și ionici (deoxicolat de sodiu) printr-o metodă spectrofotometrică. S-au titrat cu soluții de detergenți probe de SUV de owolecitină 1.127 mM în tampon TRIS-Cl 0.05 M, pH = 7.2. Curbele transmisiei optice (T) au prezentat un minim corespunzător volumului mediu maxim al liposomilor modificați cu detergenți. Paralel au fost măsurate T probelor de SUV cu diferite concentrații de detergenți după două ore de repaus, adică la echilibru. S-au calculat cantitățile de detergent care egalizează transmisiile probelor titrate cu ale probelor ajunse la echilibru. S-a constatat că la concentrația de 2.35 mM TX-100, concentrația solubilizantă, aceste diferențe ating un maxim. Faptul este explicabil având în vedere că în ciuda creșterii pronunțate a entropiei în cursul solubilizării, acest proces are entalpia liberă mai mare decât cel al încărcării veziculelor cu molecule de detergent (concentrații sub-solubilizante de detergent).

Cuvinte cheie: liposomi, detergenți neionici

It was studied the interaction of the small unilamellar vesicles (SUV) with anionic detergents (TRITON X-100) and ionic ones (sodium deoxycholate) by a spectrophotometric method. It were titrated with detergent SUV samples of egg yolk lecithine, 1.127 mM in tampon TRIS-Cl, 0.05M, pH=7.2. The optical transmission (T) curves presented a minimum corresponding to the maximal volume of liposomes modified with detergents. At same time it were measured the T of SUV samples with different detergent concentrations, after two hours, at equilibrium. It were calculated the amounts of detergent with equalizes the transmissions of the titrated samples with those of the samples wich reached the equilibrium. It was found that at 2.35 mM TX-100, which is a solubilization concentration, this differences reach a maximum. This fact it is explained taking into account that, in spite of the pronounced increase of the entropy, in the course of solubilization this process has a greater enthalpy than the process of liposome charging with detergent molecules at sub-solubilizing concentrations.

Key words: anionic detergents, liposome

Liposomii sunt modele de membrană celulară datorită aranjamentului lipidelor din peretele lor și al proprietăților electrochimice. Una din principalele aplicații este utilizarea lor ca vectori medicamentoși cu cinetică controlabilă. Sunt biodegradabili, având o mică toxicitate intrinsecă și un potențial antigenic redus.

Interacțiunea liposomilor fosfolipidici cu detergenți neionici și ionici^{1,2} este un alt domeniu intens cercetat deoarece solubilizarea membranelor biologice, în vederea separării sau reconstituirii proteinelor membranare se bazează pe această interacțiune.

Lucrarea noastră se integrează în interesul actual pentru găsirea unor procedee blânde de solubilizare a membranelor fosfolipidice, necesare izolării proteinelor membranare și/

sau integrare a lor în anulusul fosfolipidic din membranele naturale.

MATERIALE

1. Aparat: Rotavapor Buchi tip 350. Sonicator sondă tip Ultrasonics A 180 G. Spectrofotometru Specol cu fotocelulă și microtitrator TiMi. Înregistrator compensator K-200. Microbiureta automată Radelkis OP-930.

2. Substanțe: Owolecitină, SIGMA tip X-E (cat.no.P5394/1996) purificată de noi prin cromatografie pe coloana de alumina neutră, verificată prin cromatografie în strat subțire. Cromatograma a fost efectuată în strat de silicagel, faza mobilă fiind amestecul

CHCl₃:CH₃OH:H₂O (65:30:4, vol).

Identificarea fosfolipidului s-a făcut cu iod și a relevat un singur spot. Tris(hidroximetil)-aminometan-HCl (TRIS-Cl) (Chemapol). Deoxicolat de sodiu (DOCNa) (Merck). TRITON X-100 (TX-100) (Sigma).

3. Solvenți: CHCl₃ (Reactivul) purificat

prin distilare pe P_2O_5 . CH_3OH (Reactivul) redistilat. Amestec de solvenți: $CHCl_3:CH_3OH$ (9:1, vol).

4. Soluții: Tampon TRIS-Cl, 0.05M; pH=7.2. DOCNa 20 mM în tampon TRIS-Cl. TX-100 cu 20 mM în tampon TRIS-Cl.

MODUL DE LUCRU

A) Prepararea liposomilor

Prepararea suspensiei de liposomi unilamelari mici (small unilamellar vesicles, SUV) s-a făcut prin sonicarea unei suspensii de liposomi multilamelari (MLV) obținută prin hidratarea unui film fosfolipidic.³

Un mililitru de soluție de ovoidectină în amestec de solvenți, cu concentrația 18.6 mmol, a fost evaporat sub curent de metan timp de 15 minute la 52°C. Filmul lipidic, format pe peretele unui balon de 100 ml atașat la rotavapor, a fost uscat la presiune scăzută ($p < 0.01$ Torr) timp de 4 ore la temperatura camerei. Luând în calcul masa de lipid și conținutul în fosfat al acestuia (determinat prin mineralizare cu amestec nitro-percloric, urmată de dozarea fosfatului prin metoda Briggs), am determinat masa moleculară medie a ovoidectinei ca fiind 766 Da. De menționat este faptul că aceasta este aproape identică cu valoarea masei moleculare medii a ovoidectinei furnizată de firma Avanti Polar Lipids Inc.

Hidratarea filmului lipidic obținut s-a făcut în rotavapor la temperatura camerei cu 16.5 ml tampon TRIS-Cl, sub metan, timp de 20 min, în balonul de hidratare fiind prezente câteva mărgelile de sticlă. Având în vedere faptul că temperatura de tranziție a ovoidectinei se situează între -15°C și -7°C, toate operațiile la care au fost supuse suspensiile de liposomi s-au desfășurat peste intervalul de temperatură arătat.

Alicote de câte 4 ml din suspensia de vezicule multilamelare (MLV) au fost supuse iradierii ultrasonice, timp de 30 min, în reprize de câte 5 min., întrerupte cu pauze de 5 min. pentru răcirea probelor la temperatura ambiantă (21°C). Generatorul de ultrasunete a fost reglat la nivelul de putere 11, acord 3. După sonicare alicotele conținând veziculele unilamelare mici au fost centrifugate 20 min la 4000 r.p.m., pentru sedimentarea pulberii de titan.

B. Măsurători optice

Transmisia optică a fost măsurată în cuva de 1 cm folosind microtitratorul TiMi, lumina transmisă fiind receptat de fotocelulă, conectat la un compensator K-200.

B1) Curbele de titrare în regim dinamic

1.5 ml suspensie SUV au fost introduși în cuva aflată în microtitrator. Din microbiuretă a fost adăugată sub agitare soluția de detergent cu o

rată de 4 ml/sec. Înregistrarea transmisiilor (T) optice s-a făcut cu compensatorul, reglat să funcționeze în regim de curent. Curbele de titrare de transmisie au avut o alură sigmoidală (Figura 1).

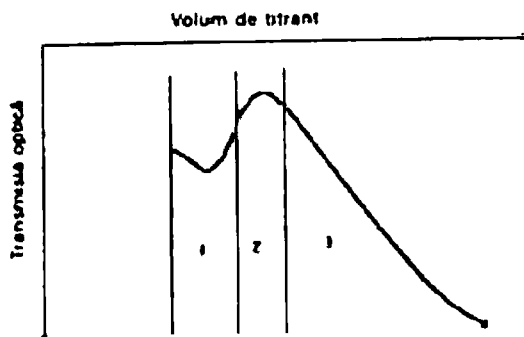


Figura 1. Reprezentarea grafică a transmisiei optice în funcție de timp în etapele tritonizării SUV cu TX-100 și DOCNa

B2) Măsurarea transmisiei în regim de echilibru

La alicote de câte 1.5 ml SUV au fost adăugate diferite volume de soluție de detergent și după 2 ore s-au efectuat determinările transmisiei tot sub agitare.

REZULTATE

S-au luat în calcul câteva volume de detergent, adăugate în regim dinamic și de echilibru, iar soluțiilor rezultante li s-au măsurat transmisiile procentuale (T%). Pentru măsurarea transmisiei compensatorul a fost calibrat astfel încât întreg domeniul de înscriere să se situeze între 0-100%.

În tabelul I apar valorile transmisiei procentuale probelor titrate cu TX-100 în regim dinamic și a celor titrate în regim de echilibru.

Tabelul I. Transmisiile procentuale (T%) ale suspensiilor tratate cu TX-100

Conc. tot. deter gent (mM)	0.52	1.01	1.48	1.93	2.35	2.76
Regim dinamic (T%)	28.50	29.00	38.00	50.00	70.00	89.50
Regim de echilibru (T%)	29.50	34.75	42.25	54.25	86.00	96.75

În tabelul II apar aceleași date ca în tabelul I, folosind DOCNa în loc de TX-100 precum și diferențele $\Delta\gamma$, exprimate în μ moli DOCNa, necesare egalizării transmisiilor probelor titrate în regim dinamic cu a celor titrate în regim de echilibru.

Tabelul 2. Transmișiile procentuale (T%) ale suspensiilor tratate cu DOCNa

Conc.tot. detergent (mM)	0.52	1.01	1.48	1.93	2.35	2.76
Regim dinamic (T%)	-	36.50	-	50.00	80.00	-
Regim de echilibru (T%)	-	41.50	-	60.25	84.75	-
Δv (μ moli)	-	0.100	-	0.205	0.095	-

În figura 2 este prezentat histografic numărul de micromoli de detergent necesar pentru ca transmișiile probelor titrate în regim dinamic să coincidă cu transmișiile probelor titrate în regim de echilibru, calculat pe curba de titrare, cu precizarea concentrațiilor totale de detergent. Această figură corespunde datelor din tabelul I.

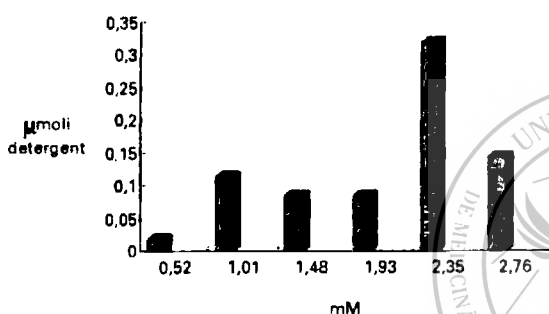


Figura 2. Cantitățile de detergent care egalizează transmișiile probelor titrate în regim dinamic cu ale probelor titrate în regim de echilibru, în μ moli detergent, calculate la câteva concentrații totale de TX-100.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Datele experimentale indică faptul că transmișiile probelor titrate în regim de echilibru sunt mai mari decât ale celor titrate în regim dinamic în intervalul de concentrații 0-2.76 mM. Aceasta indică faptul că procesul de solubilizare cu TX-100 are o cinetică finită pe toată plaja de concentrație de detergent, determinările fiind efectuate la concentrații totale de detergent mai mari decât concentrația critică micelară (CCM) a acestuia. Această diferență atinge un maxim la raportul molar de lipid:detergent = 1:2.37. El este situat la concentrația totală de detergent de 2.35mM (Tabelul I). Diferența transmișiilor este compensabilă prin adaosul la probă, aflată în regim dinamic, a 0.135 μ moli de TX-100.

În regim de transmisie, titrarea cu DOCNa (Tabelul II) indică o evoluție similară cu a probelor titrate cu TX-100. Deosebirea între cele două evoluții constă în faptul că maximum valorilor Δv

pentru titrarea cu DOC, nu se situează la raportul molar indicat pentru TX-100 (1:2.37), ci la raportul 1:1.89 (lipid:detergent), adică la o concentrație totală de detergent mai mică decât în cazul arătat la titrarea cu TX-100.

Interacțiunea liposomilor cu detergenți ionici și neionici, reprezentată grafic de corespondența $T=f(\text{timp})$ (Figura 1), are două etape:

I) Tritonizare pasivă:

Procesul începe cu încărcarea veziculelor cu detergent (porțiunea 1 pe curba transmisiei) numită "încărcare veziculară". Această încărcare determină creșterea volumului veziculelor și după o mică creștere scăderea transmisiei. Pe porțiunea 2 are loc tranziția *liposomi (încărcați)* $\rightarrow$ *micle mixte* și încărcarea în continuare a unei părți din liposom, ceea ce menține transmisia aproximativ constantă. Această porțiune conține punctul la care raportul molar lipid:detergent = 1:1.

II) Tritonizare activă:

În etapa următoare (porțiunea 3 pe curba de transmisie) se produce o transformare accelerată *liposomi* $\rightarrow$ *micle mixte* ceea ce determină creșterea rapidă a transmisiei. Această etapă corespunde solubilizării veziculelor fosfolipidice. În final micellele mixte se îmbogățesc cu moleculele de detergent, tinzând spre micelle "pure".

În concluzie, metoda titrimetrică prezentată a furnizat o serie de informații utile înțelegerii procesului de solubilizare a liposomilor unilamelari mici cu detergenți neionici și ionici. Interacțiunea liposomilor cu TX-100 și DOCNa se desfășoară astfel încât întârzierea ei în probele la momentul titrării, față de starea lor de echilibru, nu este aceeași pe toată plaja de concentrație de detergent. Ea atinge un maxim în etapa finală a titrării, la concentrația de 2.53 mM TX-100 (valoare histografică). Acest fapt este explicabil având în vedere că în ciuda creșterii pronunțate a entropiei în cursul solubilizării, acest proces are entalpia liberă mai mare decât procesul încărcării veziculelor cu molecule de detergent.

BIBLIOGRAFIE

1. DE LA MAZA A, PARRA J L - Solubilizing effects caused by the nonionic surfactant dodecylmaltoside in phosphatidylcholine liposomes, *Biophys J*, 1997; 72:1668-1675
2. DE LA MAZA A, PARRA J L - Solubilizing effects caused by pyridinium surfactants in phosphatidylcholine liposomes, *Chem Phys Lipids*, 1995; 77:79-87
3. NEW RRC - Liposomes - A practical approach, IRL Press at Oxford University Press, Oxford, NY, Tokyo, 1990:36-47
4. LASCH J - Interaction of detergents with lipid vesicles, *Biochim Biophys Acta*, 1995; 1241:269-292

Folosirea misoprostolului pe cale intravaginală, intracervicală și intrauterină în inducerea travaliului

Claudiu Mărginean

În ultima vreme este preferată, pentru declanșare a travaliului, folosirea misoprostolului pe cale vaginală. Acest studiu s-a efectuat pe un lot de 31 gravide având vârsta gestațională medie de $39,93 \pm 1,15$ săptămâni. Calea de administrare a misoprostolului a fost cea intravaginală (în fundul de sac posterior) – 10 cazuri, intracervicală – 16 cazuri sau intrauterină – 5 cazuri. Doza a fost unică, de 50 sau 100 μg , sau repetată de 50 μg la 4-6 ore interval, până la doza maximă de 200 μg , cu doza medie necesară de $83,92 \pm 33,48 \mu\text{g DS}$. S-a reușit declanșarea travaliului la 30 paciente (96,77%). Rata de operații cezariene a fost de 9,68% pentru întregul lot. O pacientă (3,33%) a necesitat operație cezariană pentru suspiciunea de suferință fetală intrauterină. Necesarul de ocitocină a fost de 36,66%, iar hiperkinezia 16,66%, hipertonia 6,66% și sindromul de hiperstimulare au apărut într-un singur caz (3,33%). Timpul administrare-naștere pentru întreg lotul a fost de $606,64 \pm 258,71$ DS minute; cu $767,22 \pm 148,22$ DS minute pentru calea intravaginală, $484 \pm 210,84$ DS minute pentru calea intrauterină ($p = 0,0359$) sau $547,14 \pm 290,58$ DS minute pentru calea intracervicală ($p = 0,0266$, p semnificativ la pragul de 0,05 față de calea intravaginală). Nu au existat serioase efecte secundare la gravide (vomă – 3,22%). Nu au existat nou-născuți cu nota Apgar sub 7 la 1 minut și nu a fost nevoie de internare în terapie intensivă a nici unui nou-născut. Administrarea misoprostolului pe cale vaginală este o metodă eficientă și sigură în inducerea travaliilor, calea intrauterină și cea intracervicală având tendința de scurtare a travaliilor față de calea intravaginală. **Cuvinte cheie:** misoprostol, travaliu, cale vaginală

*The using of misoprostol in labor induction on vaginal way is preferred in the last time. This study was done on a lot of 31 pregnancy women having means gestational age $39,93 \pm 1,15$ weeks. The administration way of misoprostol was intravaginal (in posterior fornix sack) – 10 cases, intracervical – 16 cases or intrauterin – 5 cases. The dose was unique of 50 or 100 μg , or repeated of 50 μg at 4-6 hours interval, till a maximum dose of 200 μg with a medium necessary dose of $83,92 \pm 33,48 \mu\text{g DS}$. The labor induction was successful to 30 women (96,73%). The instalment of cesarians sections was 9,68% for all the lot. A woman (3,33%) needed cesarian section for the suspicion of fetal intrauterin suffering. The necessary of ocitocine was 36,66%, hiperkinesia 16,66%, hipertonia 6,66%, hyperstimulation syndrome only in 1 case (3,33%). The time administration-delivery for all the lot was $606,64 \pm 258,71$ DS minutes; with $767,22 \pm 148,22$ DS minutes for intravaginal way, with $484 \pm 210,84$ DS minutes for intrauterin way ($p = 0,0359$) or $547,14 \pm 290,58$ DS minutes for intracervical way ($p = 0,0266$, p semnificativ at limit of 0,05 face to intravaginal way). It didn't exist seriously side effects to pregnancy women (emesis- 3,22%). It didn't exist newborns with Apgar scor < 7 at 1 minute and it had not need to hospitalize in intensive care any newborn. The administration of misoprostol on vaginal way is a eficace and assured method in labor inductions, the intrauterin and intracervical way hevind the tendency of shorten the labor face intravaginal way. **Key words:** misoprostol, labor, intravaginal way*

Misoprostolul este un analog sintetic de PGE_1 , utilizat inițial doar în gastroenterologie împotriva ulcerului gastric indus de antiinflamatoarele nesteroidiene. Începând cu 1987 s-au raportat primele studii cu această prostaglandină sintetică folosită pentru inducerea travaliului în trimestrul III de sarcină, începuturi timide, care doar după 1993 au luat avânt în diverse colțuri ale lumii.

Controversa privind calea cea mai potrivită de administrare în pregătirea colului uterin și inducerea travaliilor - orală sau vaginală - ce există de la începutul utilizării sale în obstetrică, se menține și azi deși majoritatea autorilor indică, în ultimii ani, calea vaginală.

Puțin studiate au fost calea de administrare intracervicală și intrauterină, mai ales în paralel cu calea intravaginală (în fundul de sac posterior vaginal), ceea ce ne-a făcut să acordăm o atenție sporită acestor comparații pe parcursul acestei lucrări.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul de față s-a efectuat în Clinica Obstetrică-Ginecologie I în perioada 25 ianuarie-6 aprilie 1999, pe un lot de 31 de paciente la care s-a declanșat travaliul cu misoprostol (Cytotec – Searle, comprimate a 200 μ g) pe cale vaginală.

Indicațiile declanșării travaliului au fost:

- depășirea cronologică a termenului: 17 cazuri,
- sarcină la termen cu date incerte privind

vârsta gestațională și cu suspiciunea suprapurtării: 2 cazuri,

- membrane rupte prematur: 6 cazuri,
- HTA indusă de sarcină: 1 caz,
- făt mort antepartum: 1 caz,
- suspiciunea de insuficiență placentară: 1 caz,
- sarcină în apropierea datei probabile a nașterii cu făt considerat cu greutate mare (restricția creșterii fetale): 1 caz.

La aceste paciente fără dinamică uterină evidentă clinic și/sau tocografic se adaugă 2 paciente având cel mult 2-3 contracții/oră, aflate într-o fază de latență a travaliului prelungită exagerat (peste 24 ore) și cu un scor cervical mic.

Criteriile de includere a pacientelor în studiu:

- sarcină unică,
- făt în așezare longitudinală,
- vârsta gestațională > 36 săptămâni,
- bazin osos eutocic,
- absența contracțiilor uterine sau cel mult

2-3 contracții la 1 oră,

- scor cervical Bishop cel mult 9.

Criterii de excludere:

- prezentația distocică fetală,
- cicatrice uterină în antecedente,
- disproporție evidentă feto-pelvină,
- placentă jos inserată,
- prolaps de cordon ombilical,
- herpes genital activ,

sau cele care nu îndeplinesc toate criteriile de includere.

Administrarea misoprostolului (Cytotec) s-a făcut după divizarea comprimatelor de 200 μ g cu ajutorul unei pile, în 4 părți, corespunzător a 1 comprimat cu doza de 50 μ g.

Calea de administrare a fost cea vaginală:

- în fundul de sac posterior (intravaginală) – 10 cazuri,

- intracervicală – 16 cazuri,
- intrauterină – 5 cazuri.

Doza administrată a fost unică:

- 50 μ g în 12 cazuri,
 - 100 μ g în 11 cazuri,
- sau 2 doze de 50 μ g administrate la:
- 4 ore interval – 4 cazuri,
 - 6 ore interval – 3 cazuri,
- sau 4 doze de 50 μ g administrate la 4 ore – 1 caz.

Doza totală nu a depășit 200 μ g, iar doza de misoprostol/kg corp a variat de la 0,52 la 2,56 μ g, doza medie/kg corp a fost $1.092 \pm 0,438$ DS.

S-a efectuat înaintea administrării non stress test la 16 gravide cu 15 rezultate reactive la mișcările active fetale și un traseu neconcludent.

După administrarea misoprostolului pacientele au fost poziționate în decubit lateralizat stâng timp de 2-3 ore și au fost urmărite pe toată perioada travaliului până la naștere atât clinic cât și cardiotocografic, *când s-a considerat necesar*, urmărirea clinică continuând până la externare. Înainte de administrarea misoprostolului s-a efectuat o evaluare a scorului cervical Bishop prin tact vaginal și același examinator a reevaluat acest scor în cazul administrării unei noi doze. Introducerea fragmentului de comprimat de misoprostol intravaginal, intracervical sau intrauterin (dincolo de orificiul cervical intern) s-a efectuat fie digital, fie cu o pensă Péan în timpul expunerii colului uterin cu valvele. Diferiți parametri ai travaliului ca: durata și intervalul dintre contracțiile uterine dureroase, modificarea tonusului bazal uterin, modificarea ritmului cardiac fetal, complicațiile obstetricale și rezolvarea acestora, au fost analizați în funcție de fazele travaliului și perioadele nașterii, conform unei fișe special concepute în acest scop. S-a urmărit prezența în cursul travaliului a sindromului de hiperstimulare, a hipertoniiei și hiperkineziei uterine. Totodată au fost notate și modul de rupere al membranelor, culoarea lichidului amniotic și modificările acestuia în cursul travaliului, ca și efectele secundare materne observate. Medicii specialiști neonatologi au evaluat noii-născuți prin scorul Apgar la 1 și 5 minute de la naștere, evoluția pe perioada internării (medie 5-6 zile), clinic și eventual paraclinic, starea clinică generală și în special neurologică la externare. În 18 cazuri s-a recoltat sânge din vena cordonului ombilical al noului născut imediat după expulzie, în seringă preheparinizată din care s-a determinat pH-ul și gazele sanguine prin metoda Astrup (determinarea s-a efectuat în maximum 15 minute de la naștere, astfel încât pH-ul nu a fost modificat de trecerea timpului). Dacă s-au obținut contracții uterine la interval sub 10 minute, s-a considerat că a început inducerea travaliului, care ulterior în cazul unui travaliu hipoton-hipokinetik a fost corectat cu perfuzie ocitocică. Curtis a descris în 1987 hiperkinezia, hipertonia și sindromul de hiperstimulare, definiții la care ne-am raliat în acest studiu.

Diferiți parametri s-au calculat cu medie și deviație standard ca și semnificația comparativă "p" cu testul Student (T-test).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din lotul de 31 paciente, la 30 s-a reușit inducerea dinamicii uterine cu misoprostol (96,77%). La aceste 30 de gravide doza necesară a fost de maxim 100 μ g în 29 din cazuri, adică 96,67%. Gravida la care nu s-a reușit inducerea cu o doză de 100 μ g de misoprostol intracervical, pentru depășirea cronologică a termenului și primiparitate în vârstă (37 ani) cu decelerații cardiace fetale tardive repetitive la ocitocic stress test s-a recurs la operație cezariană. Alte două operații cezariene s-au efectuat la:

- pacienta cu HTA indusă de sarcină pentru preeclampsie (valori mari ale TA la inducerea travaliului, necorectabile medicamentos după apariția contracțiilor),

- și la o pacientă cu membrane rupte prematur pentru suferință fetală presupusă (decelerații lungi repetitive fetale în faza activă a travaliului).

Succesele inducerii travaliului (96,77% în studiul nostru) sunt comparabile pentru aceleași tipuri de administrare de doze pe cale vaginală: 85,7%,¹ 88%² pentru doze unice de 50 - 100 μ g și 77%,³ 78,9%⁴ sau 98%⁵ pentru administrarea ritmică de 50-100 μ g.

Astfel, rata totală de nașteri pe cale vaginală după misoprostol a fost de 28 cazuri (90,32%) și cea de operații cezariene 3 cazuri (9,68%). Din 30 paciente la care s-a declanșat travaliul, la o singură pacientă s-a efectuat operație cezariană pentru suspiciunea de suferință fetală (3, 33%). Pentru regimuri și doze asemănătoare, operația cezariană a fost prezentă în alte studii după cum urmează:

- pentru 50 μ g doză unică 3,8%,¹
- pentru 50-150 μ g doză unică 8,7%,⁶
- pentru 50 μ g ritmic la 3 ore 14,7%,⁷
- pentru 50 μ g ritmic la 4 ore 13,5%,⁸
- pentru 50 μ g ritmic la 6, 24 și 30 ore 12%,⁹

Comparativ cu procentul nostru de 3,33%, operația cezariană pentru suferință fetală presupusă în travaliu am întâlnit-o între 4,7%,¹⁰ 5,88%¹¹ și 8%,¹² Există și un studiu¹ la care administrarea unei doze unice de 50 μ g intravaginal nu a fost urmată de nici o astfel de indicație pentru operație cezariană în timpul travaliului.

- Majoritatea pacientelor - 24 au fost primipare (77,41%) și doar 7 au fost secundipare (22,59%), iar numărul sarcinilor în antecedentele acestor gravide a fost cuprins între 0 și 4.

- Pacientele au avut vârsta cuprinsă între 18 și 37 ani, cu vârsta medie în ani de: $25,45 \pm 4,51$ DS.

- Vârsta gestațională medie a sarcinilor la care s-a tentat declanșarea travaliului cu misoprostol a fost de $39,93 \pm 1,15$ săptămâni DS. Oarecum asemănătoare a fost și vârsta gestațională medie întâlnită în alte studii: $38,9 \pm 2,3$ săptămâni¹³ și $38,3 \pm 2,5$ săptămâni.¹⁰

- O pacientă a avut fătul în prezentație pelviană decompilată și a născut pe cale vaginală; la toate celelalte paciente feții au fost în prezentație occipitală.

- Scorul cervical Bishop mediu a fost de: $5,58 \pm 1,78$ DS, pentru cele 31 de paciente, iar scor < sau = 6 a fost în 22 cazuri (70,96%). Pentru administrarea a 50 μ g la interval de 4 ore schimbarea scorului Bishop la cele 5 paciente a fost de la $5,00 \pm 2,12$ înainte, la $5,80 \pm 2,16$ la reexaminarea după 4 ore.

- Doza medie de misoprostol folosită a fost: $83,92 \pm 33,48$ μ g DS pentru lotul de 28 paciente care au născut pe cale vaginală, încadrându-se alături de alte studii^{14,15,16,9} sub 100 μ g. Doza medie/kg corp necesară a fost pentru lotul de 30 paciente la care s-a reușit inducerea travaliului: $1,08 \pm 0,44$ μ g DS. Doza medie, în funcție de calea de administrare intravaginală, intracervicală sau intrauterină, a fost pentru același lot de 30 paciente la care s-a reușit declanșarea travaliului aceasta (Tabelul I):

Tabelul I.

Calea de administrare	Intravag (10 cazuri)	Intracervicala (15 cazuri)	Intrauterina (5 cazuri)
Doza (μ g)	$95,00 \pm 43,77$ DS	$73,33 \pm 25,81$ DS	$90,00 \pm 22,36$ DS

- Timpii evaluați (Tabelul II și III):

- a. timpul de la administrarea misoprostolului la inducerea travaliului (mai mult de o contracție la 10 minute)

- b. timpul de la instalarea dinamicii uterine de peste 1 contracție la 10 minute până la naștere (timp inducere-naștere)

- c. timpul total de la prima/unica administrare a misoprostolului până la naștere.

- La cele 30 de paciente care au intrat în travaliu în urma administrării misoprostolului s-au observat următoarele distocii:

- a. Travaliu hipoton-hipokinetic la 12 paciente (40%), din care la o pacientă ruperea artificială a membranelor a fost suficientă pentru corectarea dinamicii uterine, iar la 11 paciente s-a introdus perfuzia endovenosă ocitocică (36,66% necesar de ocitocină la întregul lot de paciente care au intrat în travaliu). Acest procent este apropiat de datele găsite în

literatură pentru dozele unice de 50-100 μ g: 29%,¹⁷ 35%¹⁸ sau 33,8%¹⁹ pentru administrare ritmică de 50 μ g la 3 ore.

b. Colul spastic a fost observat la 6 paciente (20%), din care 5 paciente la dilatație mică, cuprinsă între 2 și 4 cm. Această distocie de col a fost tratată medicamentos cu antispastice intramuscular (Scobutil și Papaverină, No-spa sau numai Papaverină).

c. Hiperkinezia a fost observată în 5 cazuri (16,66%) din cele 30 paciente:

- într-un caz asociată cu distocie de col și decelerații tardive lungi și repetitive ale cordului fetal (sindrom de hiperstimulare); la doza de 50 mg intracervicală repetată la 6 ore și hiperkinezia a apărut după ruperea spontană a membranelor.

- într-un caz asociată numai cu distocie de col, la administrare de 50 μ g intravaginal.

- în alt caz asociată cu hipertonie dar fără modificări ale ritmului cardiac fetal, la administrare de 50 μ g intravaginal.

- 2 cazuri fără altă asociere patologică, dintre care unul cu 50 μ g administrat intracervical și celălalt caz cu regim de administrare ritmică la 4 ore a 50 μ g, cu doza totală de 200 μ g după care a apărut hiperkinezia.

Toate cele 5 cazuri au apărut la dilatație de 2-4 cm, s-au rezolvat prin administrare de O₂, parturientei, antispastice intramusculare și schimbarea poziției pacientei și nu e reversibil în mai puțin de 30 min. Pentru regimuri de doze asemănătoare în literatură am întâlnit procente apropiate ale hiperkineziei: 8%,⁹ 11,4%,² 18%,⁵ 20%,¹¹ 21,3%,²⁰ deși mult reduse față de alte studii ce raportează 32%²¹ sau 34,4%.¹⁶

d. Hipertonia a apărut în 2 cazuri (6,66%) din cele 30: 1 caz asociat cu hiperkinezie descris mai sus și altul la pacienta cu fătul mort antepartum după administrarea perfuziei ocitocice instalată la numai 3 ore după inducerea cu misoprostol, ambele cazuri tot la dilatație de 2-4 cm. Aceasta se încadrează între limitele

întâlnite în literatură de 1,7%¹⁸ și 15,8%,²² fiind aproape în studiul nostru de Varaklis și colaboratorii²³ care raportează 8,33% hipertonie la doze de 25 μ g administrate intravaginal la 2 ore.

e. Sindromul de hiperstimulare a apărut într-un singur caz din cele cu hiperkinezie (3,33%) la administrare intracervicală a 50 μ g repetată la 6 ore și s-a pus în evidență cu decelerații tardive repetitive după ruperea spontană a membranelor. Cu tratamentul descris mai sus nu a necesitat altă intervenție, nou-născutul fiind cu Apgar 9 la 1 minut, externat sănătos, fără semne neurologice. În literatură am întâlnit acest incident între 2,7% și 5,8% în funcție de doza totală de 100 sau 200 μ g,²⁴ asemănător și cu 5,2-5,8%;¹³ în studiul nostru fiind departe de maximul procentaj descris în literatură de 21,2%.¹⁰

f. Hipotonia uterină în perioada a IV-a a fost observată în 2 cazuri (7,14%) din cele 28 paciente ce au născut pe cale vaginală, care au fost rezolvate numai cu perfuzie ocitocică. De remarcat că ambele au avut și travaliul dirijat cu perfuzie ocitocică pentru distocie dinamică.

O altă pacientă a necesitat și control uterin instrumental Bumm pentru resturi placentare. Altă pacientă (I G I P) a necesitat dezlipire și extracție manuală a placentei.

Rar studiile găsite în literatură au fost preocupate să semnaleze acest incident, doar în 2,1%¹³ sau 2%¹² din cazuri a apărut hipotonia uterină, în regimuri de doze ritmice de 50 μ g la 3-4 ore. Lotul nostru inomogen și cu administrare în majoritate unică a misoprostolului, face probabilă existența unor astfel de diferențe.

Tabelul II.

Doza	Unică 50 μ g	Unică 100 μ g	de 50 μ g repetată la 4-6h
Calea de administrare	Predominant intracervicală	Predominant intracervicală + intrauterină	Predominant intravaginală
Nr cazuri	11	9	8
Timp adm. inducere	256,81 $\pm$ 146,36 DS	163,88 $\pm$ 84,69 DS	368,75 $\pm$ 238,29 DS
Timp induc naștere	276,81 $\pm$ 54,18 DS	282,22 $\pm$ 187,88 DS	516,25 $\pm$ 210,82 DS
Timp adm. naștere	533,72 $\pm$ 165 DS	448,33 $\pm$ 189,78 DS	885,00 $\pm$ 221,34 DS
Scor Bishop mediu	6,09 $\pm$ 2,02 DS	5,88 $\pm$ 1,26 DS	4,62 $\pm$ 1,76 DS
Necesar ocitocină	5 din 11 cazuri 45,45%	3 din 9 cazuri 33,33%	3 din 8 cazuri 37,50%

g. Pentru cele 28 paciente care au născut pe cale vaginală s-au calculat în funcție de doză timp, scorul Bishop și necesarul de ocitocină (Tabelul II). Doza unică de 50 μ g a fost administrată la 5 paciente intracervical (72,72%), la 2 paciente intravaginal și la 1 pacientă intrauterin. Doza unică de 100 mg a fost administrată la 4 paciente intracervical, la alte 4 paciente intrauterin și la 1 pacientă intravaginal. Doza repetată de 50 μ g a fost administrată la 6 paciente intravaginal (75%) și la 2 paciente intracervical.

Calculând semnificația statistică comparativă între doza unică de 50 μ g, 100 μ g și administrarea repetată la 4-6 ore, a timpilor de administrare-inducere, inducere-naștere și administrare-naștere s-au găsit (Tabelul III):

Deși scorul Bishop mediu este mai mic pentru lotul cu administrare în regim repetat, diferența față de celelalte scoruri Bishop medii nu este semnificativă statistic.

Tabelul III.

Comparatia	Doza unica 50 mg comparata cu doza repetata 50 mg/4-6 ore	Doza unica 100 mg comparata cu doza repetata 50 mg/4-6 ore
Timpul admin. -inducere	p nesemnificativ	p = 0,0479
Timp inducere -naștere	p = 0,0145	p = 0,0304
Timp admin -naștere	p = 0,0024	p = 0,0006 *
Scor Bishop mediu	p nesemnificativ	p nesemnificativ

Totuși calea de administrare preponderentă în regim repetat a fost cea intravaginală, față de lotul cu administrarea dozei unice de 100 μ g (când a fost preferată calea intracervicală și intrauterină). Astfel se explică și diferența statistic semnificativă în ceea ce privește

scurtarea timpului administrare-naștere la lotul cu doză unică de 100 μ g față de lotul cu administrare ritmică de 50 μ g ($p = 0,0006$) ca și necesarul cel mai redus de ocitocină la acest lot (33,33% pentru doza unică 100 μ g).

Timpul de la administrare la naștere au fost apropiați de cei din alte studii cu regimuri de doze asemănătoare pe cale intravaginală:

- 552 $\pm$ 211 minute,¹
- 585 minute,³
- 11,3 $\pm$ 6,9 ore,⁴
- 10,3 ore.²

Tot pentru lotul de 28 paciente care au născut pe cale vaginală s-au calculat timpul, necesarul de ocitocină și scorul Bishop în funcție de paritate, calea de administrare, starea membranelor (Tabelul IV).

Nu există diferențe statistic semnificative în ceea ce privește timpul expus în tabelul IV și paritate. Față de starea membranelor (intacte sau rupte la începerea administrării misoprotolului) doar timpul inducere-naștere a fost scurtat cu o oarecare semnificație statistică ($p=0,0247$), deși timpul total administrare-naștere nu este semnificativ mai scurt ($p=0,0555$) pentru lotul cu membrane rupte, iar necesarul de ocitocină este asemănător indiferent de starea membranelor.

Există o scurtare a timpilor calculați, dar nu foarte semnificativă statistic (față de $p=0,01$), pentru administrarea intracervicală sau intrauterină față de cea intravaginală, deși doza medie administrată intravaginal este ceva mai mare (Tabelul V). Nu există nici o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește scurtarea acestor timpuri în administrarea pe cale intracervicală sau intrauterină.

Tabelul IV.

Tip de lot	Lot întreg	I P	II P	Intra-vag.	Cytotec adm. Intra-cerv.	Intra-uterin	Membrane rupte prematur	Membrane intacte
Nr.caz.	28	21	7	9	14	5	5	23
Timp adm. induc	258,92 $\pm$ 177,10 DS	273,80 $\pm$ 193,59 DS	214,28 $\pm$ 114,58 DS	297,77 $\pm$ 142,41 DS	275 $\pm$ 212,33 DS	144 $\pm$ 61,88 DS	179 $\pm$ 120,64 DS	276,30 $\pm$ 184,61 DS
Timp induc. nașt.	346,96 $\pm$ 186,98 DS	344,28 $\pm$ 189,63 DS	355,00 $\pm$ 193,28 DS	469,44 $\pm$ 213,59 DS	272,14 $\pm$ 101,61 DS	336 $\pm$ 240,21 DS	231 $\pm$ 87,28 DS	372,12 $\pm$ 194,43 DS
Timp adm. nașt.	606,64 $\pm$ 258,71 DS	619,04 $\pm$ 282,21 DS	569,28 $\pm$ 178,38 DS	767,22 $\pm$ 148,22 DS	547,14 $\pm$ 290,58 DS	484 $\pm$ 210,84 DS	410 $\pm$ 201,80 DS	649,34 $\pm$ 253,15 DS
Scor Bishop mediu	5,60 $\pm$ 1,79 DS	5,57 $\pm$ 1,80 DS	5,71 $\pm$ 1,80 DS	4,77 $\pm$ 2,04 DS	5,85 $\pm$ 1,56 DS	6,40 $\pm$ 1,67 DS	5,80 $\pm$ 2,38 DS	5,56 $\pm$ 1,70 DS
Necesar ocitocină	11 din 28 cazuri 39,28%	8 din 21 cazuri 38,09%	3 din 7 cazuri 42,85%	4 din 9 cazuri 44,44%	5 din 14 cazuri 35,71%	2 din 5 cazuri 40%	2 din 5 cazuri 40%	9 din 23 cazuri 39,13%

Deși scorul mediu Bishop la administrarea intrauterină este cel mai mare, nu există o diferență statistic semnificativă față de scorul mediu pentru administrarea intravaginală.

Tabelul V.

Comparatia	Intravaginal- intracervical	Intravaginal- intrauterin
Timpul admin. -inducere	p nesemnificativ	p = 0,0164
Timpul inducere -nastere	p = 0,0262	p nesemnificativ
Timpul admin. -nastere	p = 0,02666	p = 0,035

- Modificări ale ritmului cardiac fetal s-au găsit la alte 2 paciente (6,66%) din cele 30, fără a se încadra în sindromul de hiperstimulare:

- una dintre ele cu decelerații fetale lungi repetitive și nereversibile la introducerea perfuziei ocitocice pentru travaliul hipoton-hipokinetic a necesitat operație cezariană pentru suspiciunea de suferință fetală (nou-născut Apgar 8 la 1 minut, externat sănătos),

- alt caz cu bradicardie accentuată (sub 90 bătăi/minut) dar de scurtă durată, la dilatație completă, care nu a necesitat tratament, parturienta născând pe cale vaginală (nou-născut Apgar 9 la 1 minut, externat sănătos).

În literatură, modificările ritmului cardiac fetal în cursul travaliilor cu misoprostol sunt extrem de variabile, în unele studii apar în procente foarte mari, datorate modurilor diferite de monitorizare a cordului fetal (unele travalii fiind monitorizate continuu cu cardiotocograf, altele ritmic 10-15 minute dintr-o oră, iar altele adoptă monitorizarea numai dacă clinic se impune). Ele apar în 3%,⁵ 23,2%,²⁵ 29,6%²⁶ sau 33%⁹ din cazuri.

- Ruperea spontană a membranelor la dilatație de cel mult 4 cm s-a întâlnit la 11 paciente din cele 24 care au născut pe cale vaginală și care la începutul administrării misoprostolului aveau membrane intacte, ceea ce reprezintă un procent de 45,83%.

- Efecte secundare materne în cursul travaliilor declanșate cu Cytotec și în lăuzie. Fără a putea fi legate direct de misoprostol, la lotul de 31 paciente s-au observat:

- frison, în special postpartum - 7 paciente (22,58%),

- grețuri - 6 paciente (19,35%),

- transpirații - 5 paciente (16,12%),

- tremurături - 4 paciente (12,90%),

- vertij - 2 paciente (6,44%),

- vomă - 1 pacientă (3,22%),

- cefalee - 1 pacientă (3,22%),

- anxietate - 1 pacientă (3,22%),

- poliurie - 1 pacientă (3,22%),

- scurtă stare confuzională - 1 pacientă (3,22%),

- tahicardie - 1 pacientă (3,22%).

La dozele folosite pentru declanșarea travaliului nu se descriu decât rar în literatură efecte secundare. Acestea sunt în special gastrointestinale: vomă 18,62%¹¹ a fost cel mai frecvent incident întâlnit în alte studii.

- Pe parcursul travaliului nu s-au observat modificări ale lichidului amniotic față de momentul ruperii artificiale sau spontane a membranelor. Lichidul amniotic a fost clar în 14 cazuri - 16%⁵, verzui în 2 cazuri (6,44%) și meconial 1 caz (3,22%). Meconiul a fost întâlnit și în alte studii: 8,1%²⁶ și 8%.¹²

- Greutatea medie a nou-născuților a fost: 3501,78 ± 472,67 gr. DS pentru lotul de 28 nou-născuți pe cale vaginală. Și în alte studii această greutate a fost asemănătoare: 3645 ± 566 gr¹¹ și 3396,8 ± 529,7 gr.¹²

- Scorul Apgar - nu a existat nici un nou-născut în lotul de 31 paciente la care s-a administrat misoprostol (cu excepția fătului mort antepartum) cu scorul sub 7 la 1 minut și sub 8 la 5 minute. În alte studii scorul Apgar:

- sub 7 la 1 minut se raportează între 6,73%¹¹ și 18,8%¹³ din cazuri,

- sub 7 la 5 minute nu se raportează^{11,12} sau maxim sunt 3,5% din cazuri.¹⁰

Nu a fost nevoie de internare în terapia intensivă a nici unui nou-născut.

- Doar la 18 nou-născuți (din motive tehnice) s-a efectuat pH-ul din sângele recoltat din vena ombilicală prin puncție imediat după expulzie, când a fost și analizat prin metoda Astrup. pH-ul a fost doar la 2 cazuri sub 7, adică 11,11% din acest lot de 18, destul de mic pentru a trage o concluzie, mai ales având în vedere nota Apgar și evoluția ulterioară a noilor născuți. pH sub 7 a fost întâlnit în literatură în 1,96% din cazuri.¹¹

- Observații asupra nou-născuților pe perioada internării (în medie de 5 zile) postpartum:

- un nou-născut a avut fractură de claviculă la naștere (4500 gr greutate),

- 3 nou-născuți au avut cefalhematoame parietale (greutate la naștere: 3250 gr, 4100 gr, 4150 gr),

- 5 nou-născuți au avut icter (16,12%) reversibil după fototerapie din aceștia unul fiind cu incompatibilitate Rh față de mamă, altul cu incompatibilitate de grup și altul cu vârsta

gestațională de 36 săptămâni la naștere. Rămân deci doar 2 nou-născuți la care icterul poate fi legat și de declanșarea travaliului (6,44%). Hiperbilirubinemia întâlnită în literatură a fost pentru noi-născuții la termen oarecum asemănătoare: 5,1%²⁶ și 6,1%²⁴.

- un singur făt a avut semne evidente de suprapurtare și a fost singurul care la externare a avut un sindrom neurologic minor manifestat prin hipertonia flexorilor membrelor inferioare.

- alți 2 nou-născuți au avut un sindrom neurologic minor în ziua a 2-a, reversibil total până la externare.

CONCLUZII

Lotul mic din acest studiu ca și cele raportate în literatură și inomogenitatea în ceea ce privește doza, ritmul și calea de administrare fac grea o comparație reală; totuși se pot desprinde câteva concluzii:

1. Administrarea dozelor mici de misoprostol 50-100 μg pe cale vaginală (indiferent dacă este în fundul de sac posterior, intracervicală sau intrauterină) este o metodă foarte eficientă de declanșare a travaliului în trimestrul III de sarcină, indiferent de paritate, starea membranelor, vârsta pacientei.

2. Incidentele cele mai de temut ca: modificările patologice ale ritmului cardiac fetal, sindromul de hiperstimulare, hiperkinezia și hipertonia din cursul travaliilor declanșate cu Cytotec apar în limite rezonabile la folosirea acestor regimuri cu doză mică și în studiul nostru ele au fost întâlnite asemănător cu cele mai mici valori citate în literatură. Totuși, existența acestor efecte secundare periculoase pentru făt și mamă ne obligă la monitorizarea continuă a acestor travalii și complică alegerea obstetricianului pentru un anumit regim sau doză de administrare. Celelalte efecte secundare gastrointestinale, ca și hipotonia relativ rar observată în perioada a IV-a nu par a fi legate direct de administrarea acestei prostaglandine nici în studiul nostru și nici în literatură.

3. Există o tendință de scurtare a intervalelor de timp administrare-naștere și a travaliilor în general pentru administrarea intracervicală sau intrauterină, totuși fără a fi net semnificativă statistic (p nu este sub 0,01). Aceeași tendință apare și în cazul unei administrări în doză unică de 100 μg față de doza de 50 μg administrată repetat la 4-6 ore.

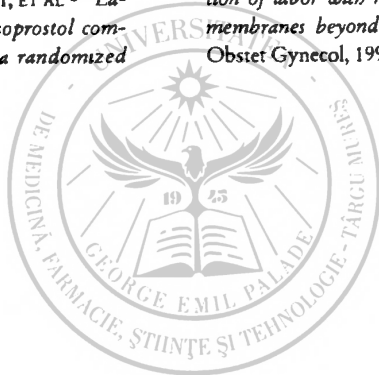
4. Impactul asupra nou-născuților în travaliile declanșate cu misoprostol pentru studiul nostru a fost similar cu literatura, și nu indică o creștere a riscului de afectare fetală prin posibilele efecte secundare nedorite și necontrolate ale misoprostolului.

5. Ca o observație, pe care nu am întâlnit-o în literatură, ruperea precoce a membranelor este des întâlnită în cursul acestor travalii, sugerând deci în cadrul administrării pe cale intravaginală, intracervicală, intrauterină și un efect direct asupra polului inferior al membranelor.

BIBLIOGRAFIE:

- CAMPOS GA, GUZMAN S, RODRIGUES JG, ET AL - "Misoprostol - a PGE₁ analog for induction of labor at term: comparative and randomized study with oxytocin", Rev Chil Obstet Ginecol, 1994, 59:190-195
- ECHEVERRIA E, ROCHA M - "Randomized comparative study of induced labor with oxytocin and misoprostol in prolonged pregnancies", Rev Chil Obstet Ginecol, 1995, 60:108-111
- KRAMER RL, GILSON GJ, MORRISON DS, ET AL - "A randomized trial of misoprostol and oxytocin for induction of labor: safety and efficacy (see comments)", Obstet Gynecol, 1997, 89:387-391
- ESCUERO F, CONTRERAS H - "A comparative trial of labor induction with misoprostol versus oxytocin", Int J Gynaecol Obstet, 1997, 57:139-143
- RODRIGUES R, NUNES F, TIAGO D, ET AL - "Induction of labor with intravaginal administration of misoprostol", Int J Gynaecol Obstet, 1998, Mar, 60:233-237
- BUGALHO A, BIQUE C, MACHUNGO F, BERGSTROM S - "A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labour", Gynecol Obstet Invest, 1995, 39:252-256
- WING DA, JONES MM, RAHALL A, ET AL - "A comparison of misoprostol and PGE₁ gel for preinduction cervical ripening and labor induction (see comments)", Am J Obstet Gynecol, 1995, 172:1804-1810
- MUNDLE J, YOUNG C D - "Vaginal Misoprostol for induction of labor: a randomized controlled trial", Obstet and Gynecol, 1996, 88:521-525
- SURBEK DV, BOESIGER H, HOESLI I - "A double-blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol and prostaglandin E₁ to induce labor", Am J Obstet Gynecol, 1997, 177:1018-1023
- ADAIR C DAVID, WEEKS W JONATHAN, BARRILLEAUX SCOTT, ET AL - "Oral or vaginal Misoprostol administration for induction of labor: a randomized, double-blind trial", Obstetrics and Gynecology, 1998, 92:810-813
- BENNETT KELLY A, BUTT KIMBERLY, CRANE JOAN M G, ET AL - "A masked randomized comparison of oral and vaginal administration of Misoprostol for labor induction", Obstet and Gynecol, 1998, 92:481-486
- CHUCK F J, HUFFAKER B JOYCE - "Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E₁ gel (Prepidil gel): randomized comparison", Am J Obstet Gynecol, 1995, 173:1137-1142
- FARAH A L, SANCHEY-RAMOS L, ROSA C, ET AL - "Randomized trial of two doses of the prostaglandin analog misoprostol for labor induction", Am J Obstet Gynecol, 1997, 177:364-369

14. MERRELL DA, KOCH MA - "Induction of labour with intravaginal misoprostol in the second and third trimesters of pregnancy", *S Afr Med J*, 1995, 85:1088-1090
15. SANCHEZ RAMOS L, CHEN AH, KAUNITZ AM, ET AL - "Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study", *Obstet Gynecol*, 1997, 89:909-912
16. SANCHEZ-RAMOS L, KAUNITZ AM, DEL VALLE GO, ET AL - "Labor induction with the prostaglandin E₁ methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial", *Obstet Gynecol*, 1993, 81:32-336
17. FLETCHER H, MITCHELL S, SIMEON D, ET AL - "Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent", *Br J Obstet Gynaecol*, 1993, 100:641-644
18. HERABUTYA Y, O PRASERTSAWAT P, POKPIROM J - "A comparison of intravaginal and intracervical prostaglandin E₂ gel for ripening of unfavorable cervix and labor induction", *J Obstet Gynaecol Res*, 1997, 23:369-374
19. WING DA, RAHALL A, JONES MM, ET AL - "Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction (see comments)", *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172:1811-1816
20. SANCHEZ RAMOS L, PETERSON DE, DELKE I, ET AL - "Labor induction with prostaglandin E₁ misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial", *Obstet Gynecol*, 1998, 91:401-405
21. SRISOMBOON J, PIYAMONGKOL W, AIEWSAKUL P - "Comparison of intracervical and intravaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in patients with an unfavourable cervix", *J Med Assoc Thai*, 1997, 80:189-194
22. CARLAN SJ, BOULDIN S, OBRIEN WF - "Extemporaneous preparation of misoprostol gel for cervical ripening: a randomized trial", *Obstet Gynecol*, 1997, 90:911-915
23. VARAKLIS K, GUMINA R, STUBBLEFIELD PG - "Randomized controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E₂ gel for induction of labor at term", *Obstet Gynecol*, 1995, 86:541-544
24. WING A DEBORAH, PAUL H RICHARD, - "A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction", *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175:158-164
25. WING DA, ORTIZ OMPHROY G, PAUL RH - "A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction", *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 177:612-618
26. WING A DEBORAH, MD, PAUL H RICHARD, MD - "Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks' gestation", *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179:94-98



Modificări microscopice în timus la bolnavii cu Myasthenia Gravis. Corelații imagistice

Eugenia Moldovan¹, Rodica Bălașa²

Din 28 bolnavi cu diagnostic clinic de miastenie gravă s-a studiat microscopic timusul provenit după timectomie în 18 cazuri. Majoritatea cazurilor au fost femei (12 cazuri) și 6 bărbați, majoritatea sub 41 de ani (16 cazuri). În general, dimensiunile timusului depășeau valorile caracteristice vârstei respective. Computertomografic, în loja timică s-au vizualizat mase hiperdense unice, bine delimitate în 9 cazuri, noduli multipli hiperdenși în 5 cazuri, masă hipodensă într-un caz și masă densă vascularizată în alt caz. Examenul microscopic a evidențiat hiperplazie foliculară cu formare de centri germinali în 14 cazuri, tumori timice în 4 cazuri (timom limfocitar într-un caz, un timom limfo-epitelial, un timom epitelial și un timolipom). La două cazuri cu involuție timică, unde erau schițați centri germinali, s-a sugerat de asemenea autoagresiunea timică. Observațiile noastre confirmă datele din literatură privind predominanța hiperplaziei foliculare în comparație cu prezența tumorii timice, la bolnavii cu Myasthenia Gravis. Se subliniază rezultatele favorabile ale timectomiei, mai ales în cazurile cu hiperplazie foliculară, unde s-au obținut remisii de durată, renunțându-se la corticoterapie și parțial la anticolinesterazice. Utilizarea metodelor imunohistochemice în studiul celulelor limfoide și mioide interesate în producerea acestor modificări ar putea aduce importante clarificări în legătură cu patogeniza bolii.

Cuvinte cheie: miastenie gravă, timectomie, posttimectomie.

From 28 patients with Myasthenia Gravis who were studied, a thymus was provided postthymectomy in 18 cases. Most number of 18 cases were females 6 males, Majority were under 41 years old (16 cases). Generally, the weight of removed organs has surpassed the normal age weight. Computertomografic (C.T.), in the timic areas were observed single high density masses, with well delimitation boundaries in nine cases, multiple high density nodules at four cases and only one case with low density area. The microscopic pattern has put in evidence in 14 cases the presence of follicular hyperplasia with germinal centres, in 4 cases changes in the sense of a thymoma: in one case lymphocitar thymoma, one case with epithelial thymoma, one case with limfo-epithelial and one case thymolipoma. In the two cases was thymic involution, but observed germinal center, which suggested thymic autoagression. The our results confirm the literatura date about the predominance of follicular hyperplasia, as compared with the presence of a thymic tumor in patients with myasthenia Gravis. Also the therapeutic results confirm the literatura data after thymectomy, when obtained remissions during long time, without corticotherapy. The use of immunohistochemical methods for study of lymphoid and mioid cells, as well as the thymic cells, interested in the genesis of such changes could bring important explanations concerning the disease pathogeny.

Key words: myasthenia Gravis, thymectomy, post-thymectomy myasthenia Gravis.

Miaștenia gravă este o boală autoimună caracterizată prin insuficiență musculară cauzată de anticorpi care acționând la nivelul joncțiunii neuromusculare împiedică transmitia impulsurilor nervoase.

În special Roitt¹ a insistat asupra formei particulare, intermediare, pe care o îmbracă această boală, spre deosebire de formele organice sau sistemice, din evantaiul bolilor autoimune.

Myasthenia Gravis (M.G.) rezultă din alterarea influxului nervos la nivelul plăcii neuromotoare, blocajul este postsinaptic și se datorează unor autoanticorpi antireceptori pentru acetilcolină (RACh). În 1985, Lindstrom definea

MG ca o boală autoimună caracterizată prin producerea de autoanticorpi îndreptați împotriva receptorului nicotin-acetil-colinergic (RACh), din mușchii scheletici, ceea ce are efect asupra transmisiei influxului neuromuscular. Acești anticorpi pot fi puși cu regularitate în evidență în serul bolnavilor, cu care se poate transmite experimental boala la animale (Phillips și Melrich, 1980). Acest mecanism de acțiune este responsabil de faptul că leziunile microscopice la nivelul mușchilor afectați sunt minime sau lipsesc. Mai recent, Massey și colab. (1991),² au demonstrat o componentă presinaptică frecvent implicată la transmitia anormală a influxului nervos în miastenie. În schimb, în timusul a 60 până la 90% din bolnavii cu miastenie gravă se întâlnește o hiperplazie foliculară cu formare de centri germinali, asupra semnificației căreia au atras atenția în special Burnet și Mackay, în 1962.³

¹Laboratorul de Anatomie Patologică, Centrul de Sănătate Publică Târgu-Mureș

²Clinica Neurologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresă pentru corespondență: Eugenia Moldovan, Str. Arany Janos, Nr. 6/3, 4300 Târgu Mureș. Tel. 065-212111 (250), 065-142522

Cercetătorii italieni, Angelini și colab. (1993),⁴ studiind multifactorialitatea cauzală a miopatiilor inflamatorii, au subliniat importanța primordială a utilizării dozajului anticorpilor antireceptor de acetilolină atât pentru diagnostic cât și pentru supravegherea evoluției bolnavilor cu miastenie gravă. Aceștia folosesc metoda dozării RACH în trei momente: la diagnostic, la creșterea dozelor medicamentelor, și în supravegherea post-timectomie.

Inducția autoimunității anti-RACH implică timusul.⁵

Celulele epiteliale timice ar exprima determinanți comuni cu cei ai RACH-musculari. Serul miastenicilor conține anticorpi care dau reacții încrucișate cu cele ale mușchilor striati. Funcția celulelor mioide ar putea fi definită prin studii ultrastructurale.⁶

Anomaliile timice sunt prezente după majoritatea autorilor ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11} la 70-80% din pacienții miastenici; sub formă de hiperplazie foliculară în 60-65% a cazurilor și sub formă de timom în 10-15 % a cazurilor. Myasthenia gravis se asociază deseori cu tumori timice, frecvent benigne: timom epitelial, limfocitar și limfoepitelial,^{1,3,7} iar timectomia ameliorează în 60-90% din cazuri sindromul clinic prin mecanisme incomplet elucidate.⁵ Se estimează un procentaj de 30-45% pacienți cu timom ce dezvoltă miastenie gravă.⁸

Există corelații bine definite între vârstă, boală și anomaliile timice: hiperplazia timică foliculară este asociată cu debutul bolii în decada a 2-a până la a 3-a dimpotrivă vârful incidenței bolii asociată cu timom este în decada a 5-a, la bărbați, fiind la această vârstă mai frecvent decât la femei. Oricum, femeile sunt afectate de două ori mai frecvent decât bărbații, raportul fiind de 4-5/1 în prima decadă, cu anumită reversibilitate în anii următori.

La noi în țară Moraru⁹ consideră că în miastenia gravă timusul prezintă în general grade variate de hiperplazie, fie tumorală, fie cel mai frecvent o hiperplazie asemănătoare proliferării ganglionilor limfatici reactivi la diferiți stimuli antigenici. La examenul microscopic se evidențiază existența centrilor germinali de diverse dimensiuni, uneori giganti și prezența de celule care au suferit transformare blastică intens pironinofilă; uneori se văd chiar și plasmocite. Această modificare caracteristică, pe lângă faptul că este marca histologică a bolii, ridică și problema originii celulelor reactive întrucât se știe că celulele limfoide timice, în mod normal nu formează centri germinali la stimulări antigenice. S-a afirmat că în miastenia gravă se

găsesc limfocite imunologic competente și funcțional mature, care prezintă toate caracterele morfofuncționale de celule recționate la o stimulare antigenică. Existența și a corpusculilor Hassal patologici, cu transformări chistice, după unele opinii ar sugera un proces de timită de tip autoimun.^{3,7}

În 1978, Levin și colab., citat de Kissane,¹⁰ au definit conceptul hiperplaziei timice, care îmbracă două forme: prima formă masivă sau gigantă este o mărire dramatică a glandei timice prinse și o creștere a țesutului timic care rămâne normal organizat; aceasta se raportează în acele forme pure la pacienții fără boli asociate (Sindromul Beckwith-Wiedemann). A doua formă a hiperplaziei, forma foliculară, mult studiată de Patrick și Lindstrom (1973), Hoffman și colab. (1987) - citată de asemenea de Kissane,¹⁰ este caracterizată prin prezența foliculilor limfoizi cu centri germinali în glanda timică, care poate fi mărită, atrofiată sau involuată prin neoplasm. Prezența foliculilor limfoizi este asociată cu un număr mare de boli, de cele mai multe ori de natură autoimună cum sunt: miastenia gravă, tiroidita Hashimoto, e.t.c. Formarea foliculilor limfoizi în timusul pacienților cu miastenie gravă poate fi pivotul patogenizei timpurii a bolii.¹⁰

Cercetătorii japonezi⁶ au studiat prin metode imunohistochimice și genetice autoagresiunea timică în unele cazuri de tumori benigne, dar și maligne. Timoamele, adesea asociate cu intensiva proliferare a componentei timocitare non-neoplastice, se asociază cu miastenia gravă și cu multe din bolile autoimune (Chilosi, și colab., 1987).

Tratamentul miasteniei include timectomia indiferent de prezența sau absența timomului (Drachman și colab., 1993). Această indicație o au de asemenea și cazurile ce apar din copilărie și probabil și cele cu miastenie oculară.¹⁰ Ameliorarea simptomatică a bolii este mai importantă dacă timusul prezintă hiperplazie foliculară decât dacă a dezvoltat timom.¹⁰ Rezultatele pe termen lung ale operației sunt oarecum corelate cu durata și severitatea simptomelor miasteniei și nu cu vârsta pacientului. Principalul avantaj al timectomiei în miastenia gravă este posibilitatea unei ameliorări sau remisia ce survine uneori la un interval de 10 ani.¹¹ După majoritatea autorilor, tratamentul chirurgical este larg acceptat datorită posibilității unei remisii permanente pe termen lung. Persistența simptomelor este atribuită unui țesut rezidual timic ce prezenta hiperplazie limfoidă.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat într-o perioadă de 6 ani (1994-1999) pe 18 bolnavi cu diagnosticul clinic de miastenie gravă, la care tomografia computerizată a sugerat existența unei hiperplazii sau tumori timice și organul a fost îndepărtat chirurgical. După fixarea în formol neutru 10%, uneori în amestec Herovici, multiple preparate din fiecare piesă operatorie, după prealabilă deshidratare și clarifiere, au fost incluse în parafină. Secțiunile au fost colorate cu hematoxină-eozină, tricrom Van Gieson pentru fibre conjunctive, Hotchkiss-Mac Manus PAS pentru mucopolizaharide neutre, Brachet-Kernick cu verde metil-pironină pentru acizi nucleici și impregnație argentică cu Gömöri pentru fibre reticulare.

REZULTATE

Caracteristicile bolnavilor studiați, aspectul tomografiei computerizate, cât și aspectul microscopic al timusului îndepărtat sunt redată în tabelul I.

CONCLUZII

Din acest tabel rezultă că în 12 cazuri, în timusul prezentând de obicei involuție caracteristică vârstei se întâlnește prezența de foliculi limfatici prevăzuți cu centri germinali voluminoși. Există diferențe individuale între numărul, dimensiunile și structura acestor formațiuni limfoide. În cazuri de timus cu semne marcate de involuție, prezentând o populație limfoidă săracă și ștergerea diferențierii dintre medulară și corticală, acești foliculi sunt mici, cu o coroană limfocitară săracă (Figura 4), în contrast cu timusurile mai puțin involuate, provenind de la persoane mai tinere, în care coroana limfocitară este bogată, la nivelul ei prezența de histiocite hipertrofiat și celule limfoide blastice produce un aspect de cer înstelat (Figura 1). În astfel de cazuri există diferențe importante între dimensiunile centrilor germinali (Figura 1). În două din cazurile noastre am observat centri germinali voluminoși, în formă policiclică, ce amintesc pe cei numiți "în serpentină", întâlniți în unii noduli limfatici ai bolnavilor cu SIDA (Meyer et al., 1984) (Figura 2). În preparatele colorate cu Brachet, mai ales la nivelul unor centri mai voluminoși, se observă constant celule limfoide blastice sau plasmocite cu citoplasmă pironinofilă. În trei cazuri am observat tumori benigne: un timom limfocitar, unul limfoepitelial și într-un caz timom epitelial (Figura 3) acesta din urmă a decedat în prima săptămână posttrectomie. În figura 4 am ilustrat un caz de atrofie timică.



Figura 1

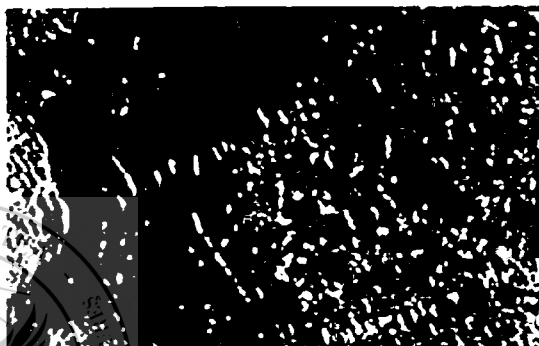


Figura 2.



Figura 3.



Figura 4

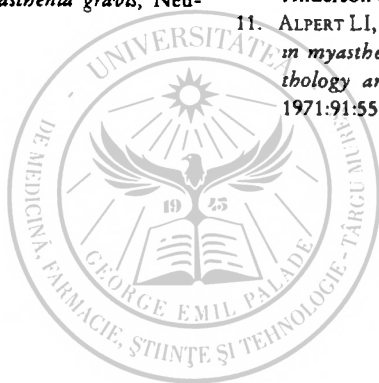
Vârsta	Sex	Aspect CT	Aspect histopatologic
31 ani	F	mici noduli hiperdensi în LT, dar fără modificări de formă și dimensiuni ale acestora	Timus involuat cu moderată hiperplazie de foliculi limfoizi.
34 ani	F	proces expansiv de LT, cu valori densitometrice de tip solid, de formă triunghiulară, posibil timom	Timus cu hiperplazie de foliculi limfoizi cu centrii germinali și zone cu celule reticulare
36 ani	M	în etajul mijlociu al mediastinului ant., un proces expansiv cu valori densitometrice de tip țesut solid	TIMOM LIMFOCITAR
19 ani	F	proces expansiv de mici dimensiuni, formă triunghiulară, cu valori densitom. de tip țesut solid	Hiperplazie foliculară cu centri germinali, pe fond de involuție timică.
21 ani	F	proces expansiv toraco-mediastino-pulmonar situat în etajul mijlociu al mediastinului ant., valori densitom. de 45-55 UH, formă triunghiulară, contur bine delimitat. Timom	Hiperplazie foliculară cu schitare de centri germinali, într-un timus pe cale de involuție.
41 ani	F	masă grasoasă neomogenă, de formă triunghiulară, având înglobați noduli mici multipli, posibil muguri timici	Timus atrofic asociat cu distrofie adiposă
22 ani	F	LT: proces expansiv cu valori densitom. de tip țesut solid, diam. 1cm, formă triunghiulară	TIMOM LIMFOEPITELIAL
63 ani	F	LT: formațiune difuză cu structură neomogenă, posibil timom	Timus pe cale de involuție, fără hiperplazie foliculară.
56 ani	F	LT: proces expansiv cu valori densitometrice de tip țesut solid, posibil timom	TIMOM EPITELIAL
20 ani	M	doi noduli hiperdensi (50-70 UH), de 0,7cm diametru	hiperplazie limfoidă cu tendință de formare de centri germinali
55 ani	M	CT toracic evidențiază o moderată lărgire a LT, dar pe seama țesutului gras prezent la acest nivel, fără leziuni spontane hiperdense	timus pe cale de involuție în care se schițează un folicul limfoid cu centru germinal
21 ani	F	în etajul mijlociu al mediastinului ant. o masă grăsoasă neiodofila, de formă triunghiulară	timus pe cale de involuție, însă cu zone de hiperplazie limfoidă cu schițare de centri germinali
30 ani	M	LT: masă prezentând densități sugerând o tu. timică ce prezintă plan de clivaj vis-a-vis de celelalte elemente vasculare	timus hiperplazic cu foliculi limfoizi și cu centrii germinali
30 ani	F	proces expansiv a LT cu densități ce sugerează o posibilă recidivă	țesut conjunctiv-adipos interesat de infiltrare hemoragică și inflamație granulară; prezența unei plaje de țesut reticulo-epitelial ar putea fi restantă dintr-un timom epitelial
23 ani	F		nodul timic hiperplazic cu foliculi și centri germinali
36 ani	M	proces expansiv al LT cu valori densit. de tip țesut solid (51 UH), posibil timom;	fără aspect de timom în țesutul timic restant
25 ani	F	M.G.	Hiperplazie foliculară cu centri germinali mari, de formă neregulată asemenea celor din HIV
41 ani	M	M.G.	TIMO-LIPOM

DISCUȚII

În majoritatea cazurilor, când loja timică era interesată de un proces expansiv, cu valori densitometrice de tip țesut solid, la examenul microscopic s-a observat o hiperplazie foliculară cu prezența de centri germinali (în 14 cazuri), și un proces tumoral în 4 cazuri: un timom limfocitar, un timom limfo-epitelial, unul epitelial și un timolipom. Timomul limfocitar, deși la examinarea CT avea aspect expansiv al lojei timice, după timectomie și examen microscopic nu s-a evidențiat recidiva, ci un țesut timic restant. Cazul cu timom epitelial a decedat în prima săptămână posttimectomie.

BIBLIOGRAFIE

1. ROITT JM - *Essential immunology*, 6th ed, Blackwell, Oxford, 1988:254-274
2. ANDREWS PJ, MASSEY JM, SANDERS DB - *Acetylcholine receptor antibodies juvenile myasthenia gravis*, *Neurology*, 1993, 43:977-982
3. BURNET FM, MAC KAY IR - *Lymphoepithelial structures and autoimmune disease*, *Lancet*, II, 1962:1030-1033
4. ANGELINI C, MENEGAZZO E, FANTIN M - *Multifactorial study of inflammatory myopathies, Report of 29 cases*, *Ital J Neurol Sci*, 1993, 14:69-76
5. COTRAN RS, KUMAR V, ROBBINS LS - *Neurogenic disease, in Robbin's pathogenic basis of disease*, 4th ed., Saunders, Philadelphia, 1989:1366-1371, 5th ed, Philadelphia, 1994:1285-1292
6. LI SX, HU ZL, ZENG LQ - *Ultrastructural study of the thymus in patients with myasthenia gravis*, 1993 May, 32:5:210-2
7. BALAN R, SIMU G - *La signification des modifications histologiques du thymus dans la Myasthenia gravis*, *Morphol - Embryol*, 1977, 23:125-129
8. ROSAI J - *Skeletal muscle-Neuromuscular junction disorders in Ackerman's Surgical Pathology*, 8th ed, vol.1, Mosby, 1996:2398-2413
9. MORARU I - *Patologia timusului în Anatomie Patologică*, vol.11, 1980:380-385
10. KISSANE JM - *Thymic hiperplasya, Thymoma in Anderson's Pathology*, 9th ed, Mosby, 1990:1502-1504
11. ALPERT LI, ET AL - *A histologic reappraisal of the thymus in myasthenia gravis: A corelativ study of thymic pathology and response to thymectomy*, *Arch Pathol*, 1971:91:55



Procedeu combinat de reconstrucție osteoarticulară în tumorile osoase de genunchi

Nagy Örs, Balint Andor, Ludovic Seres-Sturm, Tiberiu Sorin Pop,
Tiberiu Băgață, Kovács Attila

Problema reconstrucției segmentare și articulare apare ca o stringență în actualitatea onco-chirurgicală a membrilor. Chirurgia plastică de reconstrucție osteo-articulară se impune spectaculos în tratamentul tumorilor. Amputația rămâne singura modalitate terapeutică aleasă în infecțiile după biopsie și recidivele vechi după tratamentul chirurgical.^{8,9,14} Prezentăm 9 cazuri de tumori osoase semimaligne și maligne cu localizare la nivelul articulației genunchiului, unde am procedat la rezecții segmentare largi și reconstrucție osteoarticulară cu endoproteze concepute, combinate cu hemogrefe osoase masive proteolizate și refrigerate. Urmărirea postoperatorie a acestor bolnavi se impune în mod riguros. Ne-am ghidat după sistemul de evaluare funcțională adoptat de Garz J. Miller (1991), luând în considerare următoarele criterii: mobilitatea articulației, durere, stabilitate și deformitate, acceptarea funcțională a protezei, forța, complicații postoperatorii imediate și tardive. În prezent avem 6 cazuri operate cu supraviețuire între 4-10 ani, cu o funcționalitate bună pe articulația genunchiului (66,6%). Rezultatele fiind mai mult decât mulțumitoare, continuăm activitatea în acest domeniu.¹⁶

Cuvinte cheie: tumoare, reconstrucție articulară, genunchi

The method of segmental and joint reconstruction is one of the ultimate possibilities of tumor surgery, of the limbs. Joint-bone reconstruction by plastic surgery is spectacular method of tumor treatment. Amputation remains the last choice of treatment when infection occurs after biopsy and old relapses. We present nine cases of semi-malignant and malignant bone tumors located at the level of knee-joint, where we performed large segmental resection and joint-bone reconstruction with tumor prosthesis combined with bone graft. Postoperative follow-ups are very important. The basis of our evaluation method has been constituted by Gary J. Miller's system (1991) taking into consideration the followings: the mobility of joints, pain, stability and deformity, psychological problems of the patient when accepting to live with the prosthesis, force, immediate and late complications. Now we have under observation 6 cases which survived 4-10 years, having a good knee joint functioning (66,6%). As our results are more than satisfying we continue our activity in this field.

Key words: tumor, joint reconstruction, knee

Amputația și dezarticulația au reprezentat până nu demult tratamentul unic și ireversibil al oricărei tumori maligne primitive osoase. În pofida operației precoce, supraviețuirea era în general sub 20% la 5 ani.

Cercetări recente (Delepine, Dubouset, Enneking)^{8,9} au stabilit limitele tratamentului complex onco-chirurgical. Tratamentul chirurgical conservator trebuie să aibă indicații riguroase. Acesta se realizează printr-o stadializare corectă a tumorilor osoase (Enneking)⁹ și o codificare a amplitudinii intervenției chirurgicale.

Concluziile studiilor de specialitate au arătat că amputațiile și dezarticulațiile nu se mai utilizează decât în cazul în care tehnicile chirurgicale reconstructive nu mai pot fi aplicate: tumori de volum considerabil, fracturi

pe fond patologic deplasate, încadrarea cutanată importantă, cointeresarea axului vasculo-nervos, recidivele locale repetate sau infecțiile după biopsie.^{3,8,9,14,16}

Chirurgia conservatoare pentru membre și radicală pentru tumori este justificată numai dacă realizează cel puțin trei deziderate.^{6,9,10,14}

1. Nu crește riscul recidivelor locale și asigură aceeași speranță de supraviețuire.
2. Nu este grevată de un risc de complicație imediată și tardivă.
3. Aduce un beneficiu funcțional și psihologic pacientului.

MATERIAL ȘI METODĂ

Colectivul Clinicii de Ortopedie-Traumatologie II Târgu-Mureș este adeptul chirurgiei plastice de reconstrucție osteoarticulară în tratamentul tumorilor.

Cazuistica noastră privind tratamentul chirurgical și combinat al diferitelor tipuri și localizări de tumori osoase este relativ numeroasă.^{4,16}

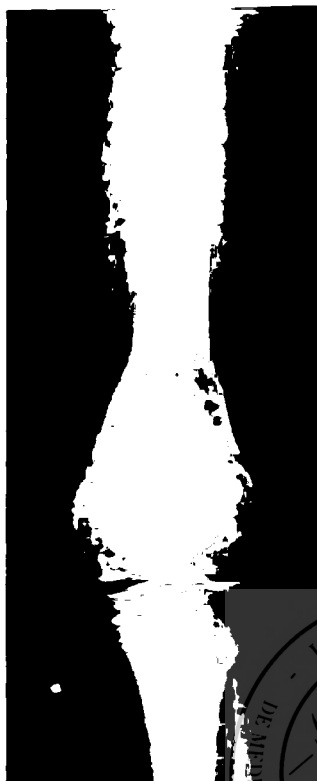


Figura 1. Tumoră cu celule gigante 1/3 inferioară a femurului.

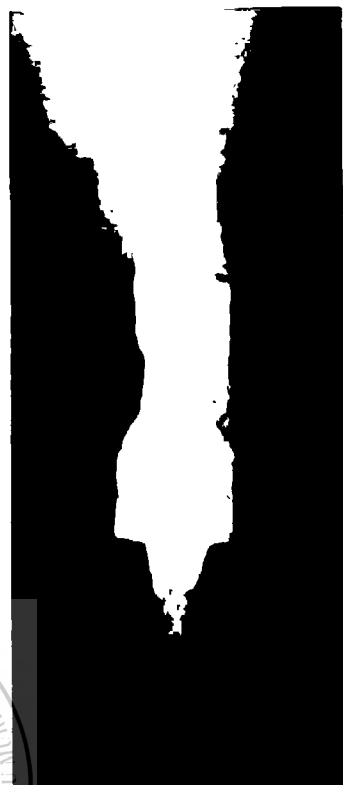


Figura 2b. Același caz cu consolidare

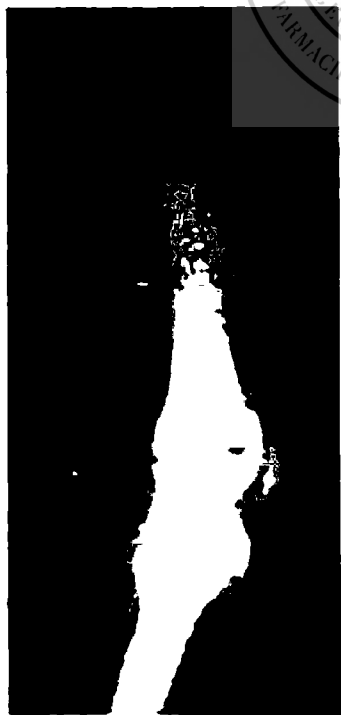


Figura 2a. Cazul din figura 1 după rezecție și implantarea homogrefei, respectiv a protezei de genunchi.

În perioada 1988-1997 au fost tratate chirurgical 34 de tumori osoase maligne și cu potențial de malignizare, din care 9 au fost localizate la nivelul genunchiului. Histopatologic au fost: 3 condrosarcoame, 3 cu celule gigante (stadiul III Lichtenstein), 1 fibrosarcom și 2 osteosarcoame, în stadiile T1M0(8) și T2M0(1) Enneking. Vârsta bolnavilor a fost între 19-43 ani, 5 erau de sex masculin și 4 de sex feminin.

Privind tehnica abordată, am procedat la rezecții segmentare largi și reconstrucție osteoarticulară cu endoproteze de tip tumoral special concepute, combinate cu homogrefe osoase proteolizate și refrigerate.

În funcție și de rezultatul histopatologic s-a procedat și la un tratament chimioterapeutic sau radiochimioterapeutic.

Urmărirea postoperatorie din punctul de vedere al funcționalității optime a membrului s-a evaluat după sistemul funcțional Gary J. Miller (1991) studiind: mobilitatea articulară, durerea, stabilitatea și deformitatea, acceptarea funcțională și psihologică a protezei, frecvența complicațiilor imediate și tardive.

REZULTATE

Rezultatele noastre au fost următoarele: 5 cazuri bine (55,5%), 3 cazuri satisfăcătoare și 1 caz nesatisfăcător. Un caz a decedat cu metastaze pulmonare 2 ani postoperator iar un caz cu recidive locale multiple s-a rezolvat prin dezarticulare. Avem în evidență 6 cazuri cu supraviețuire între 4-10 ani, cu o funcționalitate bună a articulației genunchiului (66,6%), fără recidive locale, rezultatele fiind deci mulțumitoare.

DISCUȚII - CONCLUZII

Frecvența leziunilor tumorale la nivelul aparatului locomotor este în creștere semnificativă. Terapia tumorilor osoase nu poate fi acceptată astăzi decât sub forma unui tratament complex, printr-o colaborare permanentă între ortoped, oncolog și anatomopatolog.

Indicația chirurgicală tinde din ce în ce mai mult spre o exereză oncologică cu conservarea membrilor. Onco-chirurgia plastică de reconstrucție osteo-articulară se impune spectaculos în tratamentul tumorilor. Așa cum afirma Campanacci³ programul terapeutic trebuie inventat de la caz la caz în sensul individualizării și adaptării mijloacelor terapeutice. Din punct de vedere oncologic chirurgia conservatoare are rezultate similare sau chiar superioare celei radicale de amputație și dezarticulație.

Din punct de vedere funcțional și al supraviețuirii, rezultatele postoperatorii ale chirurgiei conservatoare sunt net superioare chiar și în cazurile în care rezecția tumorii a impus sacrificarea unor trunchiuri nervoase.^{1,6,8,9,11,14,16}

Chirurgia conservatoare este încă relativ recentă, iar statisticile limitate. Posibilitatea apariției unor complicații postoperatorii, recidive locale și generale, metastaze, decimentări, infecții imediate și tardive umbresc prognosticul mai ales la tineri care doresc încă o viață socială activă. Considerăm că această onco-chirurgie conservatoare a aparatului locomotor este plină de speranță, iar rezultatele vor fi mult mai bune odată cu apariția de noi generații de proteze de performanțe superioare și nu în ultimul rând grație unor metode de diagnostic precoce.

BIBLIOGRAFIE

1. ABUDU A, CARTER SR, GRIMES RL - *The outcome and functional results of diaphyseal endoprosthesis after tumor excision*, J Bone Joint Surg, 73 A, 1998:286-293
2. ANNT A, KARAIARJU EO, KORKALA O - *Allogenic grafts for bone tumors. 21 cases of osteoarticular and segmental grafts*, Acta Orthop Scand, 1989, 60:143-153
3. BURCHARDT H, ENNEKING WF - *Transplantation of bone*, Surg Clin North Am, 1987, 58:403-427
4. CAMPANACCI M - *Tumori della ossa e della parti molli*. Auls Gagi Editor, Bologna 1981
5. CHAO EZS, IRVINS JC - *Tumor prostheses for bone and joint reconstruction: The design and application*, New York, Thieme - Strotton, 1983, 10:335-337
6. CIUGUDEAN C, SERES-STURM LUDOVIC BALINT A, NAGY O - *Tehnici de reconstrucție osteoplastică cu homogrefe proteolizate după rezecție segmentară scheletică*, vol. rezumate, Sesiunea valorificării cercetării științifice, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, 1989
7. CLAYTON M FERLIC DC - *Prothetic arthroplasties of the knee*, Clinic Orthop, 1992, 164:184-191
8. DELEPINE D, GOUTALLIER D - *La resection dans la traitement des osteosarcom des membres*, Rev Chir Orthop 1985, 71:451-462
9. DUBONSET J, BEN HAMIDA H - *Allogreffes massives dans la chirurgie conservatrice des tumeurs osseuses malignes*, Rev Chir Orthop, 1993, 3:245-248
10. ENNEKING WF - *A system for the functional evaluation of the surgical management of musculoskeletal tumors*. In: Enneking W.F. Ed. *Lomb Salvage In Musculoskeletal Oncology*, New York, Churchill Livingstone, 1987:5-16
11. ENNEKING WF - *Musculoskeletal tumor Surgery*, Vol. 1-2 New York, Churchill Livingstone, 1983
12. HAROWITZ SM, LANE LM - *Prosthetic arthroplasty of the knee after resection of 9 sarcomas in the proximal end of the tibia*, J Bone Joint Surg, 1998, 37A:286-293
13. MEDREA O, ANTONESCU D, IONESCU TH - *Chirurgie mutilantă versus chirurgie conservatoare în tratamentul complex al tumorilor maligne primitive osoase*, Rev Orthop Traum, 1991, 1:11-12
14. NAGY O - *Reconstrucție osteoplastice combinate cu endoprotetizare în rezecțiile segmentare dictate de tumori multiple*, Teză de doctorat, 1994
15. ROBERTS R, CHAN D - *Prosthetic replacement of the distal femur for primary bone tumors*. Rev Chir Orthop, 1997, 68:211-214
16. STĂNCULESCU D, ORBAN H - *Tumorile aparatului locomotor*, Editura Tehnică, București 1997

Observații privind acțiunea antibacteriană și antivirală a unor extracte obținute din genul *Lysimachia* L.

Péter Hajnalka

Extractul apos total și fracțiunea acetonică a extractelor de *Lysimachia nummularia* L. și *Lysimachia vulgaris* L., exercită o acțiune inhibitoare asemănătoare asupra multiplicării *Staphylococcus aureus* și bacilului cărbunos. Doza minimă inhibantă ale extractelor este de 0,004g / ml mediu. Zonele de inhibiție ale celor două plante a fost asemănătoare : EAT de *Lysimachia nummularia* L. - pentru *Staphylococcus aureus* a fost 29,66 cm în medie. EAT de *Lysimachia vulgaris* L. - pentru *Staphylococcus aureus* a fost 24,55 cm în medie. FA de *Lysimachia nummularia* L. - pentru *Staphylococcus aureus* a fost 27,5 cm în medie. FA de *Lysimachia vulgaris* L. - pentru *Staphylococcus aureus* a fost 25 cm în medie. Acțiunea antivirală a extractelor : Extractele inhibă multiplicarea virusului vaccinal și adenovirus tip 3 în culturi celulare. Sub influența extractelor de *Lysimachia nummularia* L. și *Lysimachia vulgaris* L., apar modificări ultrastructurale la nivelul virionilor, asupra virusurilor studiate : virusul vaccinal, adenovirus tip 3 și virusul herpes simplex.

Cuvinte cheie: extract apos total, fracțiune acetonică, acțiune antivirală, modificări ultrastructurale, zonă de inhibiție.

The total aqueous extracts and the acetone fraction of two plants of Lysimachia: Lysimachia nummularia L. and Lysimachia vulgaris L., exert a similar inhibitory action on the multiplication of Staphylococcus aureus, Bacillus anthracis. The smallest inhibiting dose of the extracts was 0,004g / ml medium. The inhibiting zone for the extracts of two plants was similar. The antiviral action of the extracts : The extracts inhibits the multiplication of vaccine virus and adenovirus type 3 in cell culture. Under influence of Lysimachia nummularia L. and Lysimachia vulgaris L. extracts, morphological modifications occur at the level of virions, to the studied viruses: vaccine virus, adenovirus type 3 and herpes simplex virus.

Key words: total aqueous extract, acetone fraction, antiviral activity, ultrastructural modification, inhibiting zone.

În lucrarea noastră anterioară¹ am prezentat acțiunea antibacteriană și antivirală a extractelor apoase și acetoneice a speciei *Lysimachia nummularia* L. Astfel s-a putut arăta că extractele folosite au exercitat o acțiune inhibitoare asupra dezvoltării germenilor testați (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538) și *B. anthracis*.

Studierea electronoptică a celulelor bacteriene supuse acțiunii extractelor a demonstrat prezența unor leziuni la nivelul peretelui celular. În investigațiile electronomicroscopice studiate pe linii celulare (HeLa și KB) infectate cu virus vaccinal și adenovirus tip 3 am observat că extractele folosite în cercetări inhibă replicarea virusurilor și cauzează dereglarea unor faze de replicare a virionilor.

Scopul lucrării de față a fost urmărirea prin cercetări comparative a acțiunii antibacteriene

și antivirale obținute din speciile de *L. nummularia* L. și *L. vulgaris* L., acordând atenție deosebită modificărilor ultrastructurale ale germenilor studiați.

MATERIAL ȘI METODĂ

a) Tulpini de bacterii

Au fost studiate tulpinile de bacterii din colecția disciplinei noastre: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 9637), *Micrococcus luteus* (ATCC 10240).

b) Metodele de cultivare, obținerea extractelor, antibiograma și cercetările electromicroscopice s-au efectuat după metodele prezentate în lucrarea noastră anterioară.

c) În studiile virusologice am aplicat virusuri de tip ADN: virusul vaccinal și herpesvirus uman tip 1 (HHV 1), care posedă înveliș și adenovirusul tip 3- virus fără înveliș. Titrul virusului vaccinal : DI_{50} a fost egal cu 0,1 ml din dil. 10^{-5} , iar pentru adenovirus tip 3 0,2 din dil. 10^{-4} . Cantitățile de extracte au fost următoarele:

Adresă pentru corespondență: Peter Hajnalka, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38, Târgu-Mureș

0,01; 0,001 g ; 0,002g și 0,004 g/ml mediu. Timp de 7 zile s-a urmărit apariția efectului citopatogen (ECP) în recipientele cu extracte și de martori.

În cazul virusului HHV 1 nu s-a urmărit acțiunea inhibantă pe celule.

d) Microscopia electronică s-a făcut conform metodelor aplicate în lucrarea anterioară¹. În unele cazuri s-a folosit includerea în Durcupan, după formula prezentată de Ploaie și colab.²

REZULTATE

1) Acțiunea inhibantă a extractelor exercitată asupra bacteriilor este redată în tabelele 1 și 2.

Din tabele reiese că acțiunea inhibantă a extractelor din ambele specii de *Lysimachia* este asemănătoare asupra bacteriilor studiate.

2) Cercetări electronomicroscopice (EM)

a) Virus vaccinal

Față de virusul martor, la care particulele virale sunt de aceleași dimensiuni, miezul central (nucleocapsida) fiind prezent în fiecare particulă, învelișul viral nefiind modificat, extractele speciilor studiate influențează semnificativ structura normală sus amintită.

Tabelul 1. Intensitatea acțiunii antibacteriene a EAT ale celor două specii de *Lysimachia*

DENUMIREA SPECIILOR DE <i>LYSIMACHIA</i>	TULPINI DE BACTERII FOLOSITE ȘI MĂRIMEA ZONEI DE INHIBITIE EXPRESAT ÎN MM		
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
<i>LYSIMACHIA NUMMULARIA</i> EAT 0,2 ml	30	18	-
	30	18	-
	28	17	-
	30	18	-
	30	18	-
	30	18	-
Media	29,66	17,83	-
	24	11	-
	24	10	-
<i>LYSIMACHIA VULGARIS</i> EAT 0,2 ml	25	11	-
	25	11	-
	24	10	-
	24	11	-
Media	24,33	10,66	-

Virusul vaccinal cultivat pe linii celulare în prezența extractelor suferă modificări, ș.a.: particule virale au dimensiuni variabile, deși învelișul este prezent, nucleocapsida lipsește, ceea ce arată că este vorba de apariția frecventă a particulelor virale incomplete. În unele preparate pot fi observate particule virale mici de dimensiunea de cca 45-50 nm, așezate în interiorul unor vacuole. Învelișul acestor formațiuni virale pare că nu este cel obișnuit a virusurilor vaccinale.

Tabelul 2. Intensitatea acțiunii antibacteriene a FA ale celor două specii de *Lysimachia*

DENUMIREA SPECIILOR DE <i>LYSIMACHIA</i>	TULPINI DE BACTERII FOLOSITE ȘI MĂRIMEA ZONEI DE INHIBITIE EXPRESAT ÎN MM		
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
<i>LYSIMACHIA NUMMULARIA</i> FA 0,2 ml	30	12	12
	25	12	12
	25	12	12
	30	12	12
	25	12	12
	30	12	12
Media	27,5	12	12
	25	18	11
	25	18	10
<i>LYSIMACHIA VULGARIS</i> FA 0,2 ml	25	18	11
	25	17	10
	25	17	11
	25	18	11
Media	25	17,66	10,66

b) Adenovirus tip 3

Replicarea adenovirusurilor în celule permissive fără influența extractelor este normală. În primul rând virusul se replică în nucleul celulei și apare în șiruri simetrice deci formează "cristale de virus". În prezența extractelor plantelor studiate, virusurile sunt dispersate inegal, uneori apar particule mai mari decât cele normale.

c) Herpesvirus uman tip 1 (HHV 1)

Modificările ultrastructurale ale virusului seamănă cu cele găsite la virusul vaccinal. Dimensiunea lor sub acțiunea extractelor este inegală și frecvent sunt prezente formațiuni virale cu înveliș modificat.

CONCLUZIE

Potrivit celor constatate, se pare că substanțele extractelor celor două specii de *Lysimachia*, acționează asupra maturării virionilor când în faza de asamblare formarea învelișului este afectată, însă este posibil că și în alte faze ale replicării intervin factorii prezenți în fracțiuni, cauzând modificări morfologice.

BIBLIOGRAFIE

1. I LĂSZLÓ, H LĂSZLÓ, Z KISGYÖRGY, I BOTH, I FÜZI, V FILEP - Acțiunea antibacteriană și antivirală a extractelor de *Lysimachia nummularia* L., Rev Med, 1983; 29:1-2,5-8
2. PLOAIE PG, ZOE PETRE - Introducere în microscopia electronică - cu aplicații în biologie celulară și moleculară, Edit Acad RSR, București, 1979

Aspecte etiopatogenice, clinice, paraclinice și terapeutice în enurezisul la copil

Elisabeta Racoș¹, Constantin Rusnac²

Autorii studiază enurezisul la copiii internați în Clinica de Neuropsihiatrie infantilă Târgu-Mureș pe o perioadă de 5 ani, incidența acestuia din totalul internărilor, incidența pe sexe și grupe de vârstă, factorii etiopatogenetici favorizanți și determinanți, aspecte clinice, EEG și terapeutice.

Cuvinte cheie: copil, enurezis, factori favorizanți, factori determinanți, tratament

The authors study the enuresis in children admitted in the Clinic of Neurological and Psychiatric diseases of children Tg Mures, for a period of five years, the incidence on sex and age-groups, the predisposing and determining etiological factors, clinical aspects, EEG, and treatment.

Key words: child, enuresis, predisposing and determining factors, treatment

În cadrul manifestărilor paroxistice neepileptice ale copilului, un loc aparte prin frecvența și implicațiile psihologice îl ocupă enurezisul. Acesta constă în emisii de urină fără control conștient, la persoane care nu prezintă afecțiuni ale căilor urinare și/sau ale căilor nervoase vezico - reglatoare senzitivo - motorii, constituind expresia deficitului funcțional al centrului cortical al micțiunii din lobul paracentral.^{1,2} Enurezisul trebuie diferențiat de incontinența de urină (întâlnită în cursul anomaliilor renourinare sau a unor leziuni neurologice interesând măduva lombară), în care nu este vorba de micțiuni distincte involuntare, ci de o scurgere continuă de urină fie prin incontinența sfincteriană, fie prin "fortarea" unor sfinctere funcționale normale ca urmare a suprapresiunii intravezicale.³

Enurezisul poate fi primar, numit și "idiopatic", vera sau enurezis "boala", constând într-o "incoordonare" între aferențele vezicale și reacția de trezire, ca urmare a unui prag de trezire crescut, reprezentând 90% din totalul cazurilor și secundar unei boli organice (enurezis secundar organic) sau reprezentând o anomalie funcțională psihoreactivă (enurezis secundar funcțional).⁴

La copil se consideră ca normală dobândirea controlului sfincterian până la vârsta de 4 ani, iar după alți autori sunt normale pierderile de urină diurne până la 5 ani și nocturne până la 6 ani.^{5,6}

Enurezisul apare cu o frecvență de 5-15%, cu o incidență mai mare la băieți, raportul B:F fiind de 2:1.^{7,8}

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un număr de 284 copii cu enurezis internați în Clinica de Neuropsihiatrie infantilă Târgu - Mureș în perioada 1 ianuarie 1993 - 31 decembrie 1997; 163 băieți și 121 fete, cu vârsta cuprinsă între 4,3 și 17 ani. Nu s-au luat în studiu copiii cu enurezis sub 4 ani, deoarece am considerat normală instalarea unui control vezical stabil și permanent nocturn și/sau diurn până la această vârstă. De asemenea, la pacienții luați în studiu, manifestările enuretice trebuiau să fie mai frecvente de o dată pe lună.

Pacienții au fost supuși unui examen somatic complet, examen neurologic, examen psihologic, de asemenea unor examene paraclinice: EEG repetat, sumar de urină, urocultură, examen coproparazitologic, ecografie renală și vezicală, urografie, radiografii de coloană lombo - sacrată. Pentru analiza statistică a datelor s-a utilizat metoda comparării proporțiilor, p , valorile p mai mici de 0,05 fiind considerate semnificative din punct de vedere statistic.¹⁰

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din studiul nostru rezultă că enurezisul nocturn și/sau diurn a reprezentat 5,6% din totalul internărilor în Clinica de Neuropsihiatrie infantilă - Târgu-Mureș în perioada 1993-1997 și 35,2% din totalul manifestărilor paroxistice neepileptice internate. Enurezisul a fost mai frecvent și în cazistica noastră la sexul masculin (57% din cazuri), raportul B:F fiind de 1,4:1, deci apropiat celui din literatura de specialitate de 2:1 (Figura 1).¹²

¹Clinica de Neuropsihiatrie infantilă Târgu-Mureș

²Clinica de Pediatrie III, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Elisabeta Racoș, Clinica de Neuropsihiatrie infantilă, Târgu-Mureș

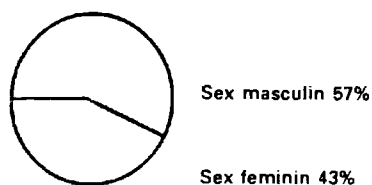


Figura 1 Repartiția pe sexe a enurezisului la cazurile noastre

Apariția mai frecventă a enurezisului la sexul masculin se datorează faptului că maturizarea sexului feminin se produce mai repede și deci dezvoltarea și antrenarea centrului cortical vezical prerolandic cu conștientizarea și voluntarizarea micțiunii are loc mai devreme.²

Repartiția pe vârste a cazurilor noastre a fost următoarea: 113 cazuri (39,7%) la grupa de vârstă 4-7 ani; 105 cazuri (36,9%) la grupa de vârstă 7-10 ani; 51 cazuri (17,9%) la grupa de vârstă 11-14 ani și 15 cazuri (5,9%) copii peste 15 ani. Reiese clar că vârsta cea mai afectată este cea de 4-7 ani, ceea ce concordă cu datele din literatură.^{2,3} Din totalul cazurilor de enurezis studiate de noi, 85,7% au fost cazuri de enurezis primar și doar 14,3% din cazuri de enurezis secundar, în literatura de specialitate vorbindu-se de o incidență de 90% a enurezisului primar.⁴

Frecvența pierderilor involuntare urinare la cazurile de enurezis studiate de noi, a fost următoarea:

- 86 cazuri (30,2%) cu pierderi urinare în fiecare noapte;
- 76 cazuri (26,7%) cu pierderi urinare de 4-5 ori pe săptămână;
- 68 cazuri (24%) cu pierderi urinare de 2-3 ori pe săptămână;
- 54 cazuri (20,1%) cu pierderi urinare de 2-3 ori pe lună.

La cazurile aflate în studiul nostru, enurezisul a fost fie simptom izolat, fie asociat altor manifestări paroxistice, după cum urmează (Tabelul I).

Tabelul II. Antecedente ante și perinatale la copii cu enurezis

Antecedente ante și perinatale	Cazuri	%
1. Prezentatii distocice	93	28
2. Traumatisme obstetricale	46	14
3. Prematuritate	35	11
4. Supraponderalitate	21	8
5. Anomalii de cordon ombilical	19	7
6. Izoinmunizare Rh	8	3

Pacienții cu enurezis din studiul nostru au prezentat în 71,3% din cazuri diferite antecedente ante și perinatale, considerate a avea rol în determinismul organic al enureziei, după cum urmează (Tabelul II).

Examenul neurologic efectuat a evidențiat un sindrom microsechelar la 87 cazuri (30,6%), iar examenul psihologic deficite intelectuale de diferite grade și tulburări de comportament la 102 cazuri (35,9%).

Examenul EEG a arătat în marea majoritate a cazurilor (73,6%) modificări importante ale traseelor, fie sub formă de disritmie lentă difuză, fie descărcări focale simetrice sau asimetrice de tip lezional sau iritativ lezional. Apariția acestor anomalii EEG la copiii enuretici care prezintă frecvență mare a pierderilor de urină mai ales nocturn și care sunt asociate cu alte manifestări paroxistice nocturne, conferă acestor cazuri o origine organică și chiar epileptică.^{1,5,9} Astfel, Lunsing și colab., în 1993 arată că anomaliile EEG la copiii enuretici sunt datorate unei imaturități cerebrale. Aceasta poate fi de origine genetică, dar de cele mai multe ori are o etiopatogenie organică fiind secundară unor microleziuni cerebrale.^{2,3,6}

Tabelul I Relația dintre enurezis și celelalte manifestări paroxistice neepileptice

	MANIFESTARI PAROXISTICE	CAZURI	%
ENUREZIS	Izolot	159	57,8
ENUREZIS	Pavor nocturn	39	13,7
asociat	Automatism ambulator nocturn	38	13,4
cu	Encopreza	48	15,1

La 5 cazuri de enurezis din studiul nostru (1,8%) s-a pus problema originii epileptice, deoarece pe lângă pierderea de urină existau simultan descărcări EEG, uneori cu aspect de "absență enuretică" (2 cazuri), alteori descărcări focale temporale (3 cazuri), proba de sincronie - descărcare EEG - micțiune fiind pozitivă. În literatura de specialitate "absențele enuretice" au fost descrise încă din 1963 de Gastaut și Broughton.⁸

Prin investigațiile paraclinice efectuate s-au putut evidenția în 12 cazuri (4,2%) anomalii ale coloanei vertebrale (spina bifida), în 6 cazuri (2,1%) anomalii reno-ureterale (hidronefroza, rinichi și ureter dublu, reflux vezico-ureteral, diverticuli ureterali, etc.), în 3 cazuri (1,2%) infecții urinare, la 54 cazuri (9%) diferite parazitoze intestinale (oxiuriază, ascaridoză), iar la 12 cazuri (4,2%) conflictualitatea ca factor psiho-reactiv în familie și școală.

Tratamentul instituit a fost complex, îmbinând terapia medicamentoasă neuroborantă de superficializare a somnului sau antiepileptică după caz cu restricția de lichide, întreruperea conștientă a jetului urinar, gimnastica medicală, acupunctura, psihoterapie, durata internărilor fiind pe o perioadă echivalentă cu 10 nopți fără enurezis. Evoluția a fost favorabilă și anume:

- la 207 cazuri (73%) enurezisul a cedat după 2 luni de tratament;
- la 65 cazuri (23%) enurezisul a cedat după 4 luni de tratament;
- la 12 cazuri (3,7%) enurezisul a fost rebel la terapiile complexe instituite.

CONCLUZII

Enurezisul a reprezentat în studiul nostru 5,6% din totalul internărilor în Clinica de Neuropsihiatrie Infantilă Târgu-Mureș în perioada 1993-1997 și 35,2% din totalul manifestărilor paroxistice neepileptice internate.

Grupa de vârstă cea mai afectată a fost grupa 4-7 ani (39,7%), iar sexul masculin a fost interesat în procent de 57% din cazurile studiate de noi, B:F fiind în materialul nostru de 1,4:1.

Determinismul organic al enurezisului a fost evidențiat în 71,3% din cazuri prin sechelele ante și perinatale, iar examenele EEG repetate au evidențiat în 73,6% importante modificări ale traseelor.

Problema originii epileptice a unor cazuri de enurezis s-a pus în studiul nostru la 1,8% (5 cazuri), fiind vorba fie de "absențe enuretice", fie de crize de epilepsie temporo-limbică.

Rezultatele tratamentelor complexe instituite au fost satisfăcătoare la 73% (207 cazuri) la care enurezisul a cedat după 2 luni de tratament, dar a rămas un procent de 3,7% (12 copii) cu discontrol sfincterian rebel.

BIBLIOGRAFIE

1. ASGIAN B, POPOVICIU L - *Enurezia nocturnă*, Ed Medicală, București, 1995
2. SCHAFER D - *Enurezis*, In: Ruther M, Hersov L (Eds): *Child and adolescent psychiatry. Modern aproaches*, Blackwell Sci Publ, Oxford, 1985:465-481
3. POPESCU V - *Enurezisul*, *Viata Medicală*, 1992:32-138
4. MILEA ST - *Enurezisul neurotic*, In: Predescu N: *Psihiatrie*, vol II, Ed Medicală, București, 1998:885-892
5. LUNSING RJ, HADDERS-ALGRA M, TOUWEN BCL - *Nocturnal enuresis and minor neurological dysfunction at 12 years. A follow-up study*, *Dev Med Child Neurol*, 1991, 33:439-445
6. SMITH LJ - *Training severely and profoundly mentally handicapped nocturnal enuretics*, *Behaviour Res J*, 1988, 19:67-74
7. HAIDUC V, BAJENARU MD, POPESCU V - *Enurezisul*, *Pediatria*, 1995, 2:29-37
8. BROUGHTON R, GASTAUT H - *Recent sleep research on enuresis nocturna, sleep walking, sleep terrors and confusional arronsals*, In: Levin P and Koelle WP (eds): *Sleep*, 1974:185-197
9. ASGIAN B - *Incidența patogeniei epileptice în enurezie*, *Revista Medicală Târgu-Mureș*, 1988
10. CAMPBELL MJ, MACHIN D - *Medical statistics*, Chichester, New-York, Brisbane, Toronto: John Wiley and Sons, 1993

Implicarea virusurilor hepatitice B și C în determinismul hepatopatiilor cronice

Monica Sabău¹, Monica Dănilă², Cristina Golea¹, Eva Solomon,
Claudia Nistor-Mădăraș, Ioana Vodă, Cristina Seban

Scopul studiului a fost stabilirea gradului de participare a infecțiilor produse de virusurile hepatitice B, C și a HIV la prevalența hepatitelor cronice a vârstelor mici. Am efectuat un studiu caz-control testând prin metode imunoenzimatice markerii serici ai infecțiilor persistente induse de aceste virusuri la 79 copii cu diagnostic clinic și biochimic de hepatită cronică și la 100 copii fără afecțiuni hepatice. Prevalența indicatorilor serici ai infecțiilor hepatitice duale (7,5%) și a asocierii acestora cu HIV (9,4%), statistic semnificativ mai mare decât la lotul de control ne permite să afirmăm că aceste virusuri joacă un rol important în determinarea hepatopatiilor cronice la copil. Asocierea lor contribuie de asemenea la agravarea leziunilor histologice hepatice, în 25% din cazuri înregistrându-se leziuni severe.

Cuvinte cheie: virusurile hepatitice B și C, HIV, hepatite cronice, copii

The purpose of this study is to evaluate the role of hepatitis B, C viruses and HIV in inducing chronic hepatitis in children. We used a case-control study, sera from 79 children with clinical and biochemical signs of chronic hepatitis and from 100 healthy children were tested for serological evidence of persistent infections caused by HBV, HCV and HIV, using enzymeimmunoassay techniques. The seroprevalence of markers indicating double hepatitis infection (7, 5%) or triple infection, HBV+HCV+HIV, (9, 4%) significantly higher in chronic hepatitis than in healthy persons, allowed us to conclude that these viruses play important role in inducing chronic hepatitis in children. The association of investigated viruses have also an essential contribution (25%) in causing severe histological modifications in liver.

Key words: hepatitis B and C viruses, HIV, chronic hepatitis, children.

Virusurile hepatitice B și C contribuie în mod esențial la evoluția persistentă a infecțiilor pe care le induc, inclusiv la apariția hepatitelor cronice și a carcinomului hepatic. Cronicizarea poate fi pusă în legătură cu anumite incompetențe imunologice ale gazdei,¹ progresia spre această formă de manifestare depinzând de conflictul existent între continuarea replicării virale și statusul imunologic al pacientului.

În cadrul acestui conflict, virusurile hepatitice pot adopta strategii diverse care imprimă infecției o evoluție cronică: integrarea genomului viral în genomul hepatocitelor, apariția de mutații imunorezistenți, inhibarea leucocitelor helper și a interferonului endogen fiind unele din strategii.^{2,3} Rata cronicizării infecției cu VHB documentată histologic se ridică la maximum 15% la adulți, probabilitatea ca persoanele cu infecții persistente să facă ciroză este însă ridicată. Se apreciază că 4/5 din purtătorii cronici de AgHBs fac hepatită cronică, 1/5 fac ciroză, VHB fiind implicat în

peste 70% din totalul carcinoamelor hepatice.⁴ Spre deosebire de infecția cu VHB care cunoaște o rată mare de cronicizare (peste 90%) când infecția primară a avut loc la vârste mici sau foarte mici (prin contaminarea neonatală), infecția cu VHC este o infecție a priori cronică, care evoluează încet și silențios spre ciroză în 15-30 de ani. Aproximativ jumătate din cirozele cu VHC produc hipertensiune portală, insuficiență hepatică sau carcinom hepatic, afecțiuni care contribuie la rata ridicată a deceselor.^{5,6,7} Rolul infecțiilor hepatitice unice sau multiple în procesul de cronicizare trebuie analizat în conexiune cu circulația în teritoriu a virusurilor, respectiv cu modalitatea de evoluție preponderentă a infecțiilor pe care le induc. Scopul studiului nostru a fost de a stabili gradul de participare a virusurilor hepatitice B și C respectiv a asocierilor virale, inclusiv cu HIV la inducerea hepatopatiilor cronice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Apelând la tehnica MONOLISA Sanofi Diagnostics Pasteur, am testat markerii serici ai infecțiilor în curs sau anterioare produse de VHB și VHC (AgHBs, anti-HBc, sistemul anti-

¹Disciplina de Epidemiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Monica Sabău, Disciplina de Epidemiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

genic "e" și anti-VHC) la 79 copii cu diagnosticul clinic și biochimic de hepatită cronică și la 100 copii fără afecțiuni hepatice (lotul de control).

Au fost testați de asemenea și anti-HIV prin tehnica VIRONOSTIKA Organon Teknika. S-a apelat în testare la următorul algoritm: toate serurile au fost investigate pentru anti-HBc, anti-VHC și anti-HIV. Serurile anti-HBc pozitive au fost testate pentru prezența AgHBs, iar cele pozitive pentru acest marker au fost în continuare investigate pentru prezența serică a sistemului antigenic "e" (AgHBe și anti-HBe). Evidențele serice de infecții solitare sau asociate ale pacienților cu hepatită cronică au fost corelate cu vârsta, sexul, respectiv cu modificările histologice hepatice. Gravitatea modificărilor histologice a fost apreciată pe baza grilei Metavir.

Pentru analiza datelor s-a folosit Programul Epi Info 6, semnificația statistică a fost estimată prin testul X^2 , iar asocierea cauzală prin cuantificarea riscului (OR).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Aportul celor două virusuri hepatice la prevalența hepatitelor cronice a fost de 93,6%, virusurile hepatitei B și C ca unici agenți etiologici au fost incriminați în 70,8%, respectiv în 15,1% din cazuri, iar infecțiile duble VHB+VHC în 7,5%. Ponderea infecțiilor hepatice persistente B și C a fost semnificativ mai ridicată la copiii cu hepatopatii cronice față de ponderea găsită la lotul de control. Cele mai mari riscuri de a face hepatită cronică le-au avut copiii cu infecție VHC și cu infecții duble B+C (Tabelul I).

Procentele seropozitivității markerilor infecției VHB și VHC găsite de noi sunt comparabile cu cele înregistrate de alți autori autohtoni, care atribuie infecției VHB o pondere de 78-94%, infecției VHC de 4,5-28,5%, iar infecțiilor duble B+C de 5-10% din totalul hepatitelor cronice.^{8,9,10}

Prevalența relativ mică a hepatitelor cronice C notată în studiul nostru la copii față de tendința marcată de cronicizare a acestei infecții se datorește faptului că hepatita cronică, respectiv ciroza apare abia după 15-20 de ani de la infecția primară, fiind deci apanajul vârstelor adulte și nu a copilăriei. Datele privind hepatita cronică C la copii sunt încă lacunare. Garcia,¹¹ făcând comparația între aspectele clinice, epidemiologice și histologice ale hepatitelor cronice C la copii și adulți arată că durata infecției este asemănătoare (în medie 11 ani), genotipurile implicate sunt aceleași pentru teritoriul respectiv, la copii însă nivelul transaminazelor și încărcătura virală sunt mai reduse, la fel și intensitatea leziunilor histologice. Analiza structurii hepatitelor cronice B și C după vârsta pacienților (Tabelul II) a condus la următoarele constatări:

- descreșterea ponderii infecției VHB paralel cu vârsta,

- creșterea de peste două ori a ponderii infecției VHC de la vârsta de 10 ani la 18 ani, acest fenomen fiind în concordanță cu istoria naturală a acestei infecții. Contractarea VHC a fost făcută la vârstă mică, probabil prin transfuzii sanguine, o bună parte din copiii în studiu provenind din colectivități cu profil de asistență medico-socială unde se practicau în trecut transfuzii pentru roborare,

Tabelul I. Ponderea infecțiilor cauzate de virusurile hepatice B și C în hepatopatii cronice la copii

Grupul investigat	Nr. examinări	Infecții hepatice cu			Fără infecții hepatice
		VHB	VHC	VHB+VHC	
		nr. (%)	nr. (%)	nr. (%)	nr. (%)
Copii cu hepatopatii cronice	79	56 (70,8)	12 (15,1)	6 (7,5)	5 (6,3)
Copii aparent sănătoși	100	20 (20,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	78 (78,8)
		$X^2 = 46,52$ OR = 8,14	$X^2 = 13,17$ OR = 17,73	$X^2 = 9,11$ OR = 9,76	

Tabelul II. Hepatita cronică produsă de virusurile hepatice B și C în conexiune cu vârsta pacienților

Vârsta (ani)	Nr. examinări	Infecții cu			Fără infecții hepatice
		VHB	VHC	VHB+VHC	
		nr. (%)	nr. (%)	nr. (%)	nr. (%)
0 - 4	12	10 (83,3)	---	---	2 (16,6)
5 - 9	17	15 (88,2)	---	---	2 (11,7)
10 - 14	22	16 (72,7)	3 (13,6)	2 (9,1)	1 (4,5)
15 - 18	28	15 (35,5)	9 (32,1)	4 (14,2)	---
Total	79	56 (70,8)	12 (15,1)	6 (7,5)	5 (6,3)

- creșterea de 1,5 ori a infecțiilor hepatice duble B+C pentru aceeași categorie de vârstă: 10-18 ani.

Afectarea în proporții ridicate a grupelor de vârstă 0-4 și 5-9 ani prin hepatite cronice B ar putea fi pusă în conexiune cu transmiterea perinatală a VHB, mai ales când gravida este deținătoare de AgHBe. În lucrări anterioare ^{12,13,14,15} efectuate în arealul nostru s-a demonstrat că o proporție însemnată din copiii născuți din mame AgHBe pozitive s-au contaminat, rata de incidență a infecției B transmise perinatal fiind apreciată la 3,3%.

Tendința de evolutivitate spre o hepatită cronică am apreciat-o prin detectarea AgHBe în cazul infecției cu VHB, prin aprecierea ponderii infecțiilor produse de VHB+VHC, respectiv a asocierii acestora cu HIV și prin aprecierea intensității leziunilor histologice hepatice. În acest sens, sistemul antigenic "e" a fost evidențiat în 55,3% din cazurile cu infecție VHB, în 33,9% fiind prezent AgHBe și în 21,4% anti-HBe (Tabelul III).

Valorile de pozitivitate ale AgHBe găsite de noi se situează între extremele de 77% și 19% înregistrate de alte studii, ^{10,16} ponderea anti-HBe a fost foarte asemănătoare cu cea notată de Brehar.⁹

Infecțiile virale duble (VHB+VHC) cresc riscul de apariție și ulterior de evoluție severă a hepatitelor cronice, acest risc fiind apreciat de noi la valoarea de 9,76.

Cu toate că asocierea infecției duble VHB+VHC în hepatita cronică și ciroză este cunoscută, mecanismul de inducere a

cronicizării nu este pe deplin elucidat. Este destul de greu de stabilit cronologia infecțiilor în cazul infecțiilor duale sau triple și cărui virus îi revine rolul principal în cronicizare. Se presupune că suprainfecția cu VHC pe o infecție VHB cronică produce suprimarea infecției VHB persistentă, urmată de clearance-ul AgHBs uzurpând astfel rolul VHB în cronicizare. Cu toate acestea leziunile hepatice sunt agravate.¹⁷ Cercetând istoria naturală a infecției cronice VHC după suprapunerea unei infecții VHB, Guido ¹⁸ remarcă eliminarea ARN-VHC atât din ser cât și din hepatocite la scurt timp după debutul hepatitei acute B, considerând că VHB de suprainfecție suprimă replicarea VHC. După unii autori,¹⁹ în infecțiile duale rolul dominant în cronicizare revine VHB.

Asocierea infecției VHB cu HIV crește de asemenea riscul instalării infecției B persistente. Infecția HIV, prin inducerea stării de gazdă compromisă imunologic modifică cursul infecției VHB și anume intensifică replicarea genomului VHB și exprimarea genelor sale, apărând o situație asemănătoare cu cea din faza de imunotoleranță a infecției B persistente.²⁰ În studiul nostru, 7 copii cu hepatopatii cronice de origine virală hepatitică B și C au avut evidențe serice și de infecție HIV (Tabelul IV).

Studiind particularitățile evolutive ale infecției HIV și VHB, Drăgan ²¹ constată că 80% din copiii HIV-pozitivi au fost și purtători de AgHBs, peste 9% având hepatite cronice confirmate histologic. Gradul mare de afectare al copiilor cu SIDA prin infecții cu VHB și VHC a fost semnalat și de Pascu,²² care găsește seropozitivitate pentru AgHBs în 100% din

Tabelul III. Sistemul antigenic "e" la pacienții cu hepatită cronică B

Loturi investigate	Nr persoane cu infecție VHB	AgHBe pozitivi Nr. (%)	Anti-Hbe pozitivi Nr. (%)	Total Nr. (%)
Hepatopatii cronice	56	19 (33,9)	12 (21,4)	31 (55,3)
Persoane aparent sănătoase	20	---	1 (5,0)	1 (5,0)
$\chi^2 = 64,63$				

Tabel IV. Asocieri virale în hepatopatii cronice la copii

Infecție hepatică cauzată de	Nr cazuri pozitive	Infecție HIV prezentă Nr. (%)
VHB	56	3 (5,3)
VHC	12	2 (16,6)
VHB+VHC	6	2 (33,3)
Total	74 (100%)	7 (9,4%)

Tabelul V. Relația dintre etiologie și modificările histologice în hepatite cronice

Agentul etiologic al hepatitelor cronice	Severitatea hepatitelor cronice (criteriul histologic)		
	Ușoară Nr. (%)	Moderată Nr. (%)	Severă Nr. (%)
VHB	3 (18,7)	2 (12,5)	1 (6,2) ¹
VHC	---	1 (6,2)	2 (12,5) ²
VHB+VHC	---	3 (18,7)	4 (25,0) ³
Total	3 (18,7)	6 (37,5)	7 (43,7)

OR ^{1,1} = 50 (0,40<OR<134,60)
OR ^{3,2} = 2,33 (0,28<OR<22,75)

Tabelul VI. Infecțiile asociate produse de virusurile hepatice B, C și HIV în conexiune cu severitatea leziunilor hepatice

Infecții asociate	Hepatită cronică (nr.)			Total
	ușoară	moderată	severă	
VHB+HIV	1	1	1	3
VHC+HIV	---	---	2	2
VHB+VHC+HIV	---	---	2	2
Total = 7 cazuri	1	1	5	7

cazuri, 59,6% din copii găsindu-se în faza de imunotoleranță a infecției B persistente cu prezența în ser a AgHBe. Intensitatea leziunilor hepatice consecutive infecției cu VHB și VHC, precum și corelația dintre gravitatea leziunilor histologice și etiologia hepatitelor cronice au fost urmărite la 16 copii. Am constatat că 18,7% din hepatitele cronice au fost hepatite cronice cu modificări histologice ușoare, 37,5% au fost hepatite cronice cu activitate moderată și 43,7% hepatite severe. Ținând cont de etiologia hepatitelor cronice, am constatat că 6,2% din hepatitele B și 12,5% din hepatitele C au fost hepatite cu activitate severă față de 25% hepatite cu etiologie dublă B+C (Tabelul V).

Atribuim o semnificație de gravitate asocierii celor două virusuri hepatice B și C, riscul persoanelor cu infecții duale de a face hepatită cronică cu modificări histologice severe fiind de 5 respectiv 2,3 ori mai mare decât al persoanelor cu hepatite cronice de etiologie unică.

Cercetări recente ^{11,23,24} au demonstrat că modificările histologice în hepatita cronică C a copilului sunt moderate, severitatea acestora fiind apanajul vârstelor mature.

Am constatat de asemenea că infecția VHB la 3 din 4 cazuri de infecții duble cu leziuni histologice severe s-a găsit în faza de clearance viral, pacienții fiind anti-HBe pozitivi. Asocierea anti-HBe cu o evoluție mai severă a unor cazuri de hepatită cronică din studiul nostru s-ar putea datora întreruperii clearance-ului VHB prin seroconversia anti-HBe, hepatita cronică instalându-se după această fază. Efortul pe care

organismul îl face pentru a debarasa hepatocitele infectate se traduce prin pusee repetate de exacerbări acute în timpul cărora au loc episoade necroinflamatorii. Trecerea în hepatită cronică și ulterior în ciroză este determinată de numărul și durata exacerbărilor, extinderea și gravitatea leziunilor.^{25,26}

O altă explicație ar fi intervenția eventuală a mutantelor AgHBe-minus. În ceea ce privește asocierea virusurilor hepatice cu HIV și relația acestor asocieri cu severitatea leziunilor histologice hepatice, am constatat hepatită cronică severă la 5 cazuri, hepatită cronică cu leziuni moderate la 1 caz și hepatită cronică cu leziuni minime la 1 caz (Tabelul VI).

CONCLUZII

Virusurile hepatice B și C joacă un rol important în determinismul hepatopatiilor cronice la copii; asocierea lor, respectiv asocierea cu HIV contribuie esențial la agravarea leziunilor hepatice.

BIBLIOGRAFIE

1. CHISARI F V - Cytotoxic T cells and viral hepatitis, J Clin Invest, 1997, 99:1472-1477
2. IKEDA K, SAITON S, SUZUKI Y ET AL - Relationship of hepatocellular carcinogenesis with precore mutants virus and serum HBV-DNA concentration. A longitudinal analysis of patients with cirrhosis, Hepatol Res, 1998, 10:142-155
3. HONDA A, YOKOSUKA O, EHATA T ET AL - Detection of mutations in the enhancer 2/core promoter region of HBV in patients with chronic hepatitis B virus infection, J Med Virol, 57:337-344

4. BUFFET C - *Hepatitis virales chroniques B et C. Epidemiologie, diagnostique, evolution, prevention*, Rev Prat, 1997, 47:791-797
5. DUCHEICO G M - *The natural course of chronic hepatitis C: implications for clinical practice*, J Viral Hepat, 1998, 5:9-12
6. FATTOVICH G - *Progression of hepatitis B and C to hepatocellular carcinoma in Western countries*, Hepatogastroenterol, 1998, 45:1206-1213
7. KUBO S, NISHIGUCHI S, HIROHASHI K ET AL - *High prevalence of infection with hepatitis B and C viruses in patients with hepatocellular carcinoma in Japan*, Hepatogastroenterol, 1999, 46:357-359
8. NEAMTU A, PASCU O, SZANTO P ET AL - *Rolul virusurilor hepatitice A, B, C, D în etiologia hepatopatiilor cronice din Cluj*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1995, 49:319-323
9. BREHAR-CIOFLEC D - *Implicarea virusurilor hepatitice B și D în hepatopatii cronice*, teză de doctorat, Timisoara, 1996
10. TERZA L, JEBELEANU L, MOLNAR G - *Importanța determinării unor markeri ai virusurilor hepatitice în diagnosticul hepatitelor cronice*, Revista de Medicină și Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș, 1998, 44:146-149
11. GARCIA-MONZON C, JARA P, FERNANDEZ M ET AL - *Chronic hepatitis C in children. A clinical and immunohistochemical comparative study with adult patients*, Hepatology, 1998, 28:1696-1701
12. SABĂU M, KASZA L, MAKAI M ET AL - *Prognostic implication of HBeAg in hepatitis B infection*, Arch Roum Path Exp Microbiol, 1983, 40:211-215
13. SABĂU M, GOLEA C, DĂNILĂ M - *Ponderea infecțiilor cauzate de virusurile hepatitice în arealul Târgu-Mureș*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1993, 38:38-31
14. DĂNILĂ M, GOLEA C, SABĂU M, URECHE R - *Prevalența infecției produse de virusul hepatitei B la gravide*, Revista de Medicină și Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 1997, 43:70-72
15. DĂNILĂ M - *Incidența infecției persistente cu VHB la diverse grupe populationale*, teză de doctorat, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 1999
16. SZANTO P, GRIGORESCU M, PASCU O ET AL - *Hepatitis B, C and D virus infection in chronic liver disease in Transylvania-Romania. Clinical correlations*, Rom J Gastroenterol, 1995, 4:199-204
17. ZARSKI J, BORHN B, BASTIC A ET AL - *Characteristics of patients with dual infection by HB and HC viruses*, J Hepatol, 1998, 28:27-33
18. GUIDO M, RUGGER M, COLOMBARI R, ET AL - *Prompt hepatitis C virus suppression following hepatitis B virus superinfection in chronic untreated hepatitis C*, Ital J Gastroenterol Hepatol, 1998, 30:414-417
19. ZHANG J Y, DAI M, WANG X ET AL - *A case-control study of hepatitis B and C virus infection as risk factors for hepatocellular carcinoma in China*, Inter J Epidemiol, 1998, 27:574-578
20. COLIN J F, CAZALS-HATEM D, LORIOT M A ET AL - *Influence of HIV infection on chronic hepatitis B in homosexual men*, Hepatology, 1999, 29:1306-1310
21. DRĂGAN M, ANGELESCU M, STANICEANU F, ET AL - *Aspecte anatomopatologice ale ficatului la copiii cu dubla infecție VHB și HIV*, Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, Timișoara, vol. rezumate, 1994:11
22. PASCU R, LOBONTIU V, CARAȘCA C ET AL - *Infecția cu VHB și VHC la copii imunodeficienți prin infecția HIV*, Revista de Medicină și Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, 1985, 41:186-187
23. BADIZADEGAN K, JONAS MM, OTT MJ ET AL - *Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection*, Hepatology, 1998, 26:1416-1423
24. TASSOPOULOS NC, PAPAHEODORIDIS GV, KATSOLIDOU A ET AL - *Factors associated with severity and disease progression in chronic hepatitis C*, Hepatogastroenterol, 1998, 45:1678-1683
25. HEJTIK RA, PAULIJ W, ROOSNALEN M ET AL - *Characteristics of the early phase of chronicity in acute hepatitis B infection*, J Med Virol, 1999, 57:331-336
26. HU KQ, TONG MJ - *The long-term outcomes of patients with compensated virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States*, Hepatology, 1999, 29:1311-1316

Activitatea biologică a hidrocarburilor aromatice și a unor compuși naturali conținând cicluri aromatice

Veronica Avrigeanu

Legătura tot mai strânsă între chimia organică și biologie/medicină este o realitate incontestabilă, exemplele fiind prea bine cunoscute pentru a fi detaliate. O serie de substanțe organice, rod al laboratorului biologic vegetal, sunt folosite ca medicamente iar altele, naturale sau de sinteză, pot afecta organismele vii. Societatea umană critică astăzi chimia din cauza efectelor negative ale acesteia: poluarea mediului, toxicitatea unor produse chimice, apariția unor boli cronice, etc. Viața prezentă însă nu poate fi disociată de realizările chimiei și ale industriei chimice. Cunoașterea factorilor cu risc patogen, a relațiilor între structura chimică a compușilor și activitatea biologică, poate evita, prin măsuri de prevenire și combatere a acestora, consecințele asupra organismului viu. Știința contemporană face din folosirea planificată a naturii și din transformarea ei, o necesitate. **Cuvinte cheie:** hidrocarburi aromatice, activitate biologică, hidrocarburi cancerigene.

The ever closer link between Organic Chemistry and Biology/Medicine, becomes an undeniable topic. The instances are too famous to get into details. There is a series of organic substances, as a results of vegetal biologic laboratory/research. They are all used as medicine; the other substances, be them natural or synthetical, can endanger the living beings. Nowadays, society condemns Chemistry, due to its obnoxious effects, pollution of environment, toxicity of some chemical products, appearance of some chronical diseases, and so on. Actual life cannot be separated from achievements of Chemistry and chemical industry. Knowledge of pathogenical factors, of relations between chemical structure of compounds and biological activity, can lead to avoidance of consequences upon beings through measures of prevention and eradication. Contemporary science makes a necessity out of the planned use of nature and its metamorphosis.

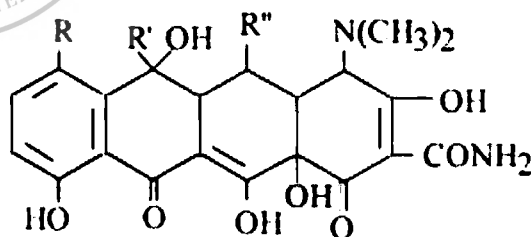
Key words: aromatic hydrocarbons, biological activity, cancer hydrocarbons

Studiul acțiunii biologice a hidrocarburilor, compuși de bază ai Chimiei organice, precum și a compușilor naturali din această clasă, are rolul de a puncta legătura tot mai strânsă dintre chimia organică și biologie/medicină.

Un capitol de bază este reprezentat de domeniul compușilor aromatici și al celor înrudiți cu aceștia.

Fără a lua în considerație petrolul, care conține cantități importante de hidrocarburi aromatice, se pot menționa diverși produși naturali conținând cicluri aromatice, cum ar fi de exemplu unele antibiotice: tetracilinele, cloramfenicolul, novobiocina, griseofulvina, etc.

Tetracilinele sunt produse de unele specii de *Streptomyces*. Cele trei antibiotice izolate inițial în perioada 1948-1953, clortetraciclina, oxitetraciclina și tetraciclina sunt considerate tetraciline naturale.

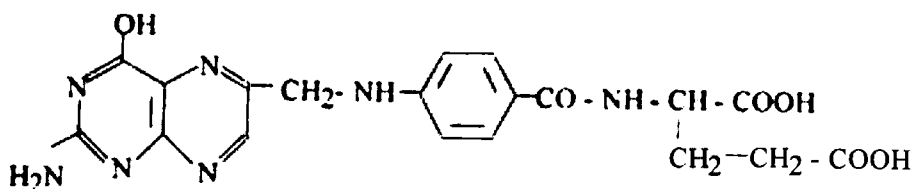


Tetraciclina

Cloramfenicol a fost izolat pentru prima dată din medule de cultură ale actinomicetei *Streptomyces venezuelae* (P.R. Burkholder, 1947).

Novobiocina a fost izolată din mediile de cultură de *Streptomyces niveus* (H. Hoeksema și col. 1955) iar griseofulvina din miceliile culturilor de *Penicillium griseofulvum* (A.E. Oxford și col. 1939).

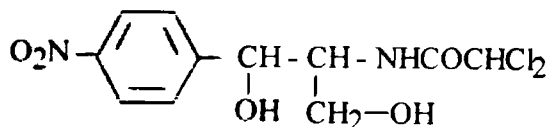
Structura chimică a griseofulvinei (J.F. Grove, 1952) are la bază un sistem tricyclic piranic numit "grisan":



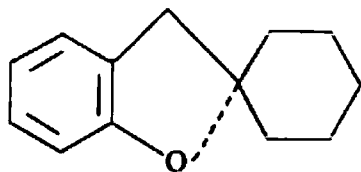
Acid folic

Acidul folic a fost izolat din diferite surse, ca de exemplu din spanac, drojdie, ficat, etc.

Acidul p-aminobenzoic a beneficiat de o atenție specială în urma demonstrării antagonismului cu sulfamide, antagonism ce stă la baza chimioterapiei moderne și a participării sale în structura vitaminelor din grupul folic și folinic.



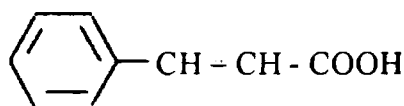
Cloramfenicol



Grisan

Diverși acizi carboxilici conținând nucleee aromatice, ca și derivați ai acestor acizi, au fost găsiți de asemenea în natură.

Acidul β-fenilacrilic există în natură sub forma a doi izomeri geometrici: acidul cinamic (trans) și acidul alocinamic (cis):

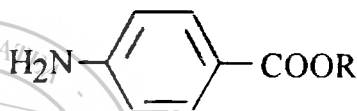


Acid β-fenilacrilic

Acidul cinamic liber se găsește în uleiul de scorțișoară și esterificat în unele rășini și balsamuri (balsam de Peru și de Tolu), iar acidul alocinamic, esterificat cu un alcaloid înrudit cu cocaina, se izolează din frunzele arbustului de coca sud-american.

Acidul o-aminobenzoic se întâlnește sub formă de ester metilic în uleiul de flori de iasomie și de portocal, iar acidul p-aminobenzoic, cunoscut de mult timp (Fischer, 1863), ca factor de creștere pentru microorganisme și constituent al acidului folic, un acid ce are un rol bine stabilit de stimulare a formării globulelor albe și roșii din sânge².

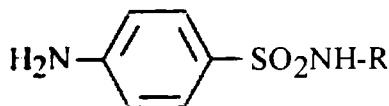
R = H



Acid p-aminobenzoic (PAB)

Înlocuirea lui R cu diferiți radicali duce la compuși cu largi aplicații în terapie, în special în anestezie (R = C₂H₅, anestezine; R = CH₂ - CH₂ - N(C₂H₅)₂, novocaina sau procaina).

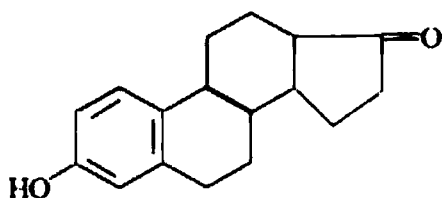
Sulfamidele, cu structura generală:



prezintă o mare asemănare structurală cu PAB și manifestă puternice efecte de antivitamină PAB.

La microorganismele care nu necesită acidul folic preformat și care folosesc PAB ca un precursor în biosinteza acestuia, sulfamidele intră în competiție cu PAB (D.D. Woods, 1940) și afectează astfel producerea acizilor folici/folinici și respectiv a coenzimelor care îi conțin, cu formarea unor pseudosubstrate sau coenzime inactive, a căror consecință este inhibarea dezvoltării microorganismelor PAB-dependente.

Hormonii estrogeni (estradiolul, estrona și estriolul) conțin de asemenea câte un inel benzenic³:



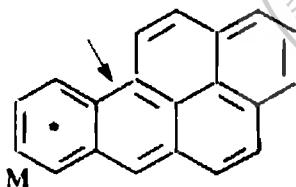
Estronă

Estrona a fost izolată de Daisy și Butenand (1932) din urină, unde ea se găsește alături de estriol și estradiol, biosinteza acestor hormoni fiind localizată în foliculii lui Graff din ovare.

Se întâlnesc în natură și numeroși compuși ai căror molecule conțin un nucleu fenantrenic, fie ca atare purtând catene laterale, fie condensat cu alte sisteme ciclice, de exemplu cu inelul ciclopentanic.

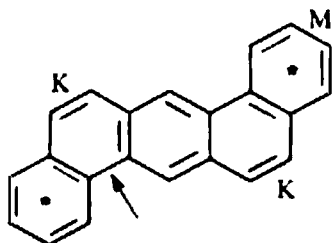
Principalele clase de produși naturali conținând un nucleu fenantrenic sunt: acizii din rășini, cum este acidul abietic din colofoni, sterinele, toxicele cardiace, saponinele și alcaloizii din clasa morfinei.

În 1933 s-a izolat o hidrocarbură cancerigenă foarte activă din gudroanele cărbunilor de pământ (Cook, Hewett și Hieger), 1,2-benzopirenul⁴:



1,2 Benzopirenul

Un derivat al acestuia, 1,2,5,6 - dibenzoantracenu s-a dovedit apoi a produce cancer la pensulare îndelungată pe piele sau când este injectat în țesuturi.

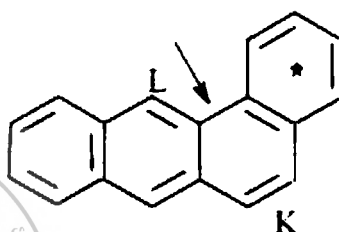


1,2,5,6, - Dibenzoantracenu

Alte hidrocarburi cancerigene au fost izolate din gudroane sau obținute sintetic, dar și prin degradarea unor produși naturali cum sunt acizii biliari.

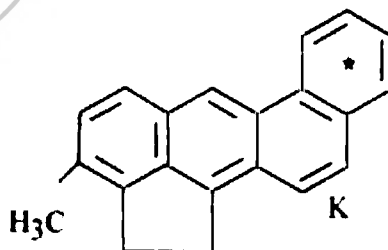
Cea mai importantă acțiune biologică a hidrocarburilor aromatice benzenoide nesubstituite (sau substituite cu resturi hidrocarbonate alifatic) este aceea de a produce cancere ale pielii.

Primele observații de această natură au fost făcute încă de mult (P.Pott, 1775), iar dintre multiplele hidrocarburi studiate s-au dovedit a fi cancerigene, în afară de cele două menționate mai sus și 1,2-benzoantracenu, colantrenul și 6-metilcolantrenul⁵:



1,2 - Benzoantracenu

Colantrenul și 6-metilcolantrenul au cea mai ridicată activitate cancerigenă.



6 - Metilcolantrenul

Aceste hidrocarburi cancerigene apar în mod constant în gazele de combustie ale motoarelor cu ardere internă, la incinerarea deșeurilor, prin arderea țigărilor și chiar la prepararea hranei prin prăjire.

După teoria inițială "electronică" a cancerogenezei (A.Pullman, B.Pullman) există o legătură între acțiunea biologică și distribuția electronilor în molecula hidrocarburilor aromatice.

Se pare că densitatea electronilor p în regiunea 9,10-(mezo)-fenantrenică (regiunea K) și 9,10-(mezo)-antracenică (regiunea L) este esențială pentru cancerogeneză.

Cei mai activi compuși cancerigeni s-a dovedit că au cel puțin o zonă K și nu posedă zone L. Regiunile cele mai sensibile atacului metabolic inițial au fost numite zone M.

Recent s-a subliniat rolul esențial al așa-numitelor regiuni "golf" ("bay regions") din moleculele hidrocarburilor cancerigene (notate cu săgeată în formule). O condiție adițională a acțiunii cancerigene este existența în vecinătatea zonei golf a unui inel benzenic nesubstituit și neanelat suplimentar (notat cu asterisc în formulele de mai sus).

Antracenul și fenantrenul, hidrocarburi inactive, s-a dovedit că pot deveni slab cancerigene prin introducerea unei grupe metil în una din pozițiile 9 sau 10⁶.

Numeroși alți compuși, din clasa agenților de alchilare, dar și din alte clase, au dovedit acțiune cancerigenă: 1,2-dibrometanul, α - și β -naftilaminele, clorometil-metileterul, dar și benzenul.

Agenții foarte variați, care pot determina apariția afecțiunilor maligne, cât și carcinogeneza sunt intens studiate, sperându-se să se identifice mecanismele moleculare ale malignizării și locul unde acestea vor putea fi întrerupte prin terapie.

BIBLIOGRAFIE

1. ZOTA V. - *Chimie farmaceutică*. Ed. Medicală București 1985; 135-161
2. BEDELEANU D.D., MANTA I. - *Biochimie medicală și farmaceutică*. Ed. Dacia Cluj-Napoca 1985; 435-440
3. FELSZEGHY E, ABRAHAM A - *Biochimie*. Ed. Didactică și Pedagogică București 1972; 387-388
4. NENIȚESCU CD - *Chimie organică vol. I* Ed. didactică și Pedagogică București 1974; 356-357
5. BANICIU MD, SARAMEI I - *Hidrocarburi*. Ed. Tehnoplast Company București 1997; 439-441
6. IOVU M - *Chimie organică*. Ed. Didactică și Pedagogică București 1993; 153-154.



Komlótoz (LUPULI STROBULI) kivonatok és illóolaj antinociceptív hatása és akut toxicitása

Csedő Zoltan¹, Feszt Gheorghe¹, Maria T. Dogaru²

Extraktele (1:1) hidroalcoholic (HA) și apoase (A) au fost obținute prin macerare 24 h (I.), 3 zile (II.), 5 zile (III.), uleiul volatil (VO) prin antrenare cu vapori de apă, din conurile de hamei cultivate în perimetrul orașului Sighișoara. Extraktele și VO le-am administrat intraperitoneal la șoareci albi, adulți, masculi (n=190) în dozele de HA I.-III., A I.-III.: 500 mg/kg, 250 mg/kg and VO: 0,45 mg/kg, 0,85 mg/kg, 1,30 mg/kg diluat la 1:9 cu ulei de floarea soarelui neutralizat. Efectul antinociceptiv l-am studiat folosind metoda plăcii încălzite, determinându-se prelungirea timpului de reacție (PTR-%) și efectul antinociceptiv (EAN-%). După eliminarea rezultatelor aberante (FR X), prelucrarea statistică a fost efectuată cu testul t Student one și two tailed (*p<0,01). Toate extraktele (cu excepția A II.-III.) și VO au prezentat EAN semnificativ*. EAN(%) HA I. > HA II.-III. *, AI. > AI II.-III. * EAN cel mai accentuat la HA și A: 500 mg/kg (60') EAN (%) HA > A*; VO: 1,30 mg/kg (90'). EAN (%) HA I. > VO*. Toxicitatea acută (șoareci albi, adulți, masculi n=252) a fost scăzută în cazul extraktelor A I. (5,86 g/kg), HA I. (6,93 g/kg), precum și VO (8,75 mg/kg). Pot fi recomandate în scop terapeutic. Toxicitatea cea mai redusă, precum și EAN cel mai puternic menținut în timp l-au prezentat extraktele HA I. și A I; urmează să se continue cercetarea pe aceste tipuri de extrakte, a căror acțiune se explică prin fitocomplexul conținut, alături de uleiul volatil.

Cuvinte cheie: Humulus lupulus L., extrakte și ulei volatil din conuri de hamei, plante cu efect antinociceptiv

We isolated from the dried strobile of Transylvanian Hops hidroalcoholic (HA) and aqueous (A) extracts (1:1) by macerating 24 h (I), 3 days (II), 5 days (III) and volatile oil (VO) by watersteam distillation and administrated them intraperitoneal to albino mice (n=190) in the doses of HA I.-III., A I.-III.: 500 mg/kg, 250 mg/kg and VO: 0,45 mg/kg, 0,85 mg/kg, 1,30 mg/kg in a dilution of 1:9 in neutralized sunflower oil. We studied their effects with the hot plate method. We determined the reaction time stretch (RTS-%) and antinociceptive effect (ANE-%). Aberrant results were eliminated and statistical significance was evaluated by Student t Test (*p<0,01). Significant* ANE lasting for over 120' was presented by all the extracts (except A II.-III.) and VO. ANE(%) HA I. > HA II.-III. *, AI. > AI II.-III. * Strongest ANE(%) by HA and A: at 500 mg/kg (60') HA > A*; VO: at 1,30 mg/kg (90'). ANE (%) HA I. > VO*. The acute toxicity of each extract and VO (estimated in LD₅₀) performed on albino mice (n=280) is low by A I. (5,86 g/kg), HA I. (6,93 g/kg) and VO (8,75 mg/kg). They could be used in the therapy. The HA I. and A I. hops extracts proved to be the most efficacious and at the least toxic. The active substance might be decayed or volated during the 3 or 5 days macerating time. Besides the VO, the ANE of the hops extracts could be due to a phytocomplex, which is to be studied.

Key words: Humulus lupulus L., extracts and volatile oil from hops strobile, plants with antinociceptive effect

A komló (Humulus lupulus L.) az Urticales (csalánvirágúak) rendjének, a Cannabinaceae (kenderfélék) családnak a tagja. A növény drogja a vadon termő vagy termesztett komló nőivarú egyedeinek kettős bogas fűzervirágzata a Lupuli strobuli (toboz) és az Aetheroleum humuli (a virágzatból nyert illóolaj).

A komlótozban található főbb hatóanyagcsoportok a következők:

1. Gyantaanyagok (12-22%), közülük a legjelentősebb s egyben a komló fő hatóanyaga az a-keserűsav vagy humulon (4-12%); b-keserűsav vagy lupulon (4-6%), egyéb lágygyanták (3-4%), kemény gyantaanyagok

(1,5-2%). Mindkét keserűsav floroglucin származék, könnyen bomlanak, és belőlük izovalériánsav szabadul fel.

2. Cseranyagok (4-8%)

3. Illóolaj (0,5-2%) több mint 40 összetevője közül jelentősebbek a myrcen (27-62%), humulen (3,5-35%), b-cariophyllen (2,7-17%), 2-undecanon (2-17%)

4. Flavonoidok^{1,2,3,4,5,6}

Manapság a termelt komló 96%-át sörfőzésre használják.

A gyógyszerterápiában a komló főleg nyugtató hatású készítmények alkotórésze, de ismeretes fertőzésmegelőző, emésztést elősegítő és ösztrogénszerű^{7,8} hatása is. Szedato-hipnotikus hatása a 2-metil-3-butén-2-ol (0,15% a két éves drogban) vegyületének tulajdonítható. Nem jár másnapos kábultsággal, mint egyes gyógyszerkészítmények.⁹ Főleg más

¹Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Catedra de Farmacodinamie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Csedő Zoltán, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

nyugtató hatású drogokkal társítva (rendszerint Valeriana officinalis, Avena sativa, Passiflora) használatos nyugtalanság, izgatottság, álmatlanság, enyhe depressziók esetén.¹⁰ Ilyen gyógyszerkészítmények pl. a Hovaletten®, Baldriparan®, Somnuvis®, Visinal®, Vivinox®, stb. *Emésztést elősegítő* hatása annak tulajdonítható, hogy a komló ellazítja az emésztőrendszer sima izmait, és a gyomornedvtermelést fokozza. Antibakteriális hatása gyenge, nem tartozik a fő növényi antibiotikumok közé. Gyógyteákban kiegészítő szerként használatos idegrendszeri eredetű gyomor-bél panaszok, étvágytalanság, epebántalmak és ritmuszavarok esetén.¹⁻¹³

Nemkívánatos hatásként a komló okozhat túlérzékenységi reakciót – bőrkiütések megjelenését, bronchus irritációt, idült bronchitist, amit számos komlógyűjtőnél megfigyeltek.¹⁴ Ösztrogénszerű vegyületei miatt (Weiss szerint a száraz drog gramonként ca. 20.571 ng 17 β -ösztradiol ekvív. anyagot tartalmaz)⁴ komlószedő asszonyoknál a menses hamarabb jelentkezhet. E tulajdonsága teszi ellenjavallttá terheseknek és ösztrogénfüggő mellrákban szenvedőknek.¹⁵ Állatkísérletekben megfigyelt toxikus hatásai: hipertermia, nyugtalanság, lihegés, hányinger.¹⁶

Irodalmi adatok szerint a komlótoz illóolaj egyik komponensének, a myrcénnek szignifikáns antinociceptív hatása van.¹⁷ A kapor (Anethum graveolens L.) illóolajtartalmú kivonatainak is van antinociceptív hatása.¹⁸ Kísérleteinkkel arra keressük a választ, vajon kimutatható-e a komlótoz antinociceptív hatása, ha igen, akkor a komlótoz kivonatai vagy illóolaja a hatásosabb.

ANYAG ÉS MÓDSZEREK

Drogként szárított komlótozot (Strobuli lupuli) használtunk, Segesvár környékéről, termesztett állományból gyűjtve. Hat különböző kivonatot készítettünk. A kivonás macerálással történt (*I. táblázat*). A drog: kivonószér arány 1:10.

Táblázat I. A kivonatok elkészítési módja.

Kivonat	Jellege	Macerálás ideje
A	Hidroalkoholos (70° etanol)	24 óra
B	Hidroalkoholos (70° etanol)	3 nap
C	Hidroalkoholos (70° etanol)	5 nap
D	Vizes (deszt. víz)	24 óra
E	Vizes (deszt. víz)	3 nap
F	Vizes (deszt. víz)	5 nap

Az összes kivonatot bepároltuk 1:1 (drog:kivonószér) arányig, az alkoholos oldatokat 50° C-on, hidroalkoholos oldatokat pedig 60° C-on, és 500 g/ttkg valamint 250 g/ttkg dózisban adagoltuk intraperitoneálisan (i.p.) A kontrollcsoportnak fiziológiás konyhasó oldatot fecskendeztünk be 10 ml/ttkg dózisban.

Az illóolajat vízgőz-desztillációval vontuk ki, majd semlegesített és csíráltalanított napraforgó olajban hígítva adagoltuk i.p. 0,45 mg/ttkg, 0,85 mg/ttkg és 1,30 mg/ttkg dózisban. Az illóolaj:oldószer arány 1:9 volt. A kontrollcsoport semlegesített és csíráltalanított napraforgóolajat kapott 8,00 mg/ttkg adagban.

Az egyes kivonatok és az illóolaj antinociceptív hatását felölt, hím fehér egereken (n=190) vizsgáltuk forró lemez (hot plate) teszttel. Az 53° C-os fémlapra helyezett állatok fájdalom válaszában reakcióidejét mértük kezelés előtt, majd kezelés után 60'-, 90'- és 120'-re. Kezelés előtt a minimális expozíciós idő 12", a maximális expozíciós idő 20", kezelés után pedig a maximális expozíciós idő 45" volt. Meghatároztuk csoportonként a négy reakcióidő átlagát és a standard hibát. Az aberráns eredmények kizárása után (Román Gyógyszerkönyv, X. kiadás)¹⁹ egy mintás *t* teszttel értékeltük a reakcióidő megnyúlásának szignifikanciáját, illetve két mintás *t* teszttel a megnyúlás különbségét a kezelt és a kontrollcsoportok között. Összehasonlításképpen meghatároztuk 5,00 mg/ttkg morfin antinociceptív hatását is. Az egyes reakcióidő-megnyúlások alapján számítottuk ki a %-os reakcióidő-megnyúlást és a %-os antinociceptív hatást, az alábbi képletek szerint:

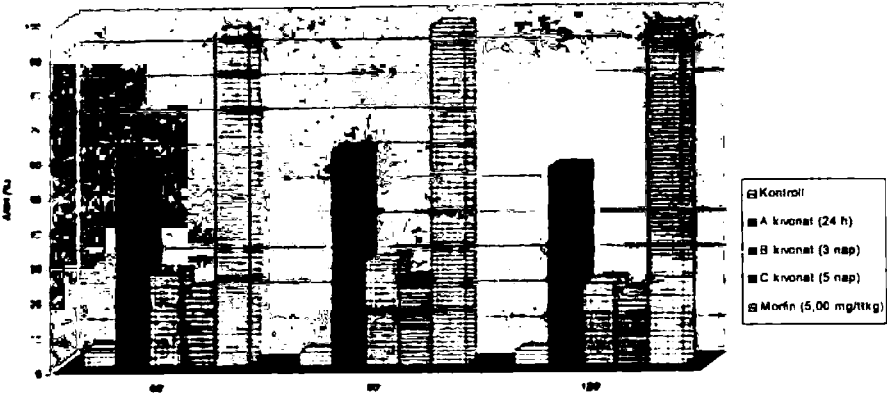
$$RIM(\%) = \frac{TRM - TRI}{TRI} \cdot 100$$

$$ANH(\%) = \frac{TRM - TRI}{45 - TRI} \cdot 100$$

Ahol RIM: reakcióidő megnyúlás, ANH: antinociceptív hatás, TRM: gyógyszeres/kezelés után mért reakcióidő, TRI: kezelés előtt mért reakcióidő.

Az akut toxicitás szempontjából az illóolajat a kivonatok közül csak a kifejezetten antinociceptív hatású <A> és <D> készítményeket vizsgáltuk. Meghatároztuk ezek DL₅₀ értékét a Román Gyógyszerkönyv X. kiadásában előírt módszer szerint.¹⁹ A kísérleteket huszonnégyes (illóolaj) illetve húszas (kivonatok) csoportokra osztott 72±180 felnőtt, hím fehér egéren végeztük, i.p. fecskendezve be a vizsgált kivonatok emelkedő adagjait, az illóolaj esetében 4 mg/ttkg, 10 mg/ttkg, 16 mg/ttkg, az alkoholos és hidroalkoholos kivonatok esetében pedig 2,5 g/ttkg, 5 g/ttkg, 10 g/ttkg, 15 g/ttkg, 20 g/ttkg dózisban. Az állatok ell hullását 48 óra múlva ellenőriztük.

1. Ábra. Hidroalkoholos kivonatok %-os antinociceptív hatása 500 mg/ttkg dózisban



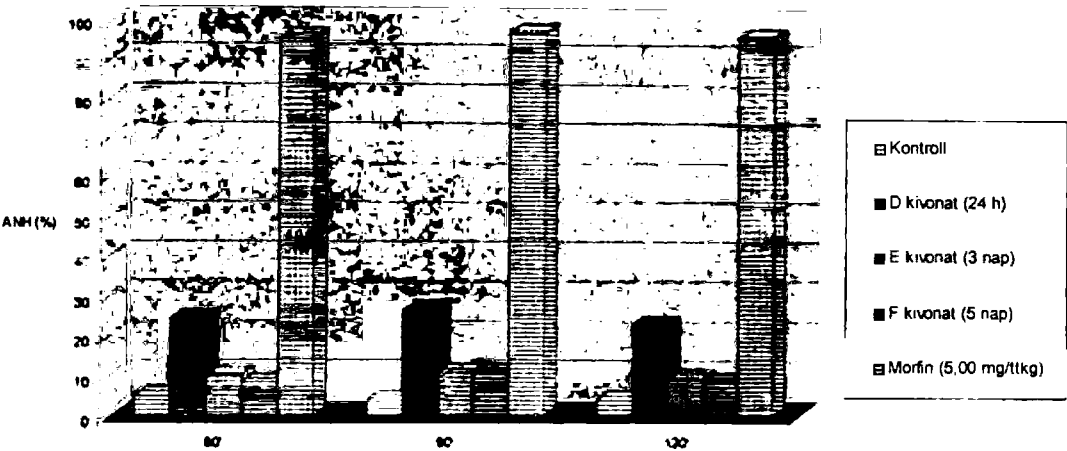
2. Ábra. Hidroalkoholos kivonatok %-os antinociceptív hatása 250 mg/ttkg-os dózisban



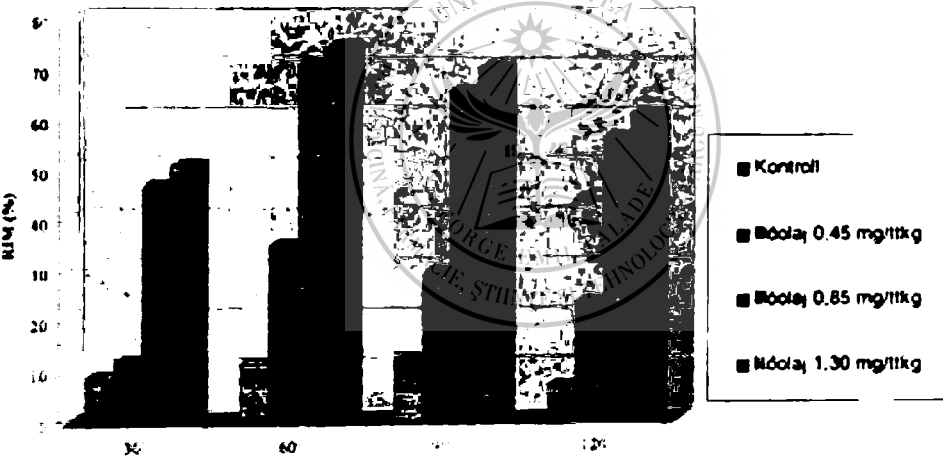
3. Ábra. Vizes kivonatok %-os antinociceptív hatása 500 mg/ttkg dózisban



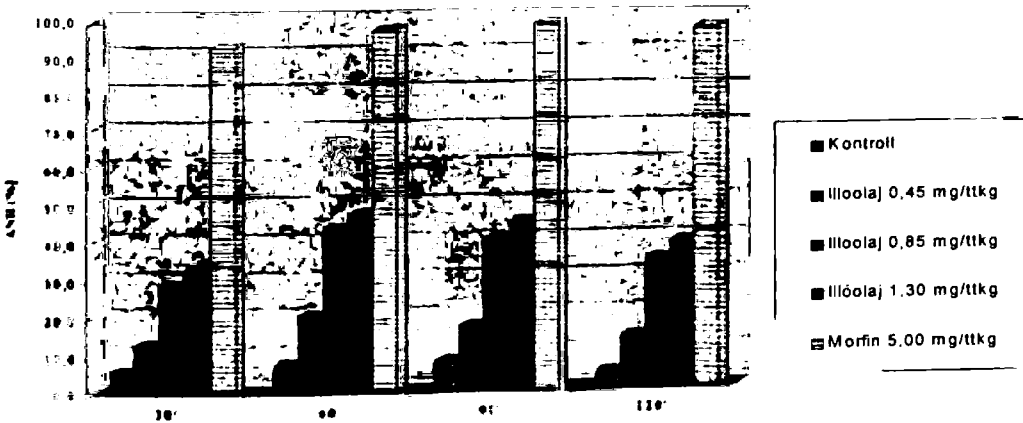
4. Ábra. Vizes kivonatok %-os antinociceptív hatása 250 mg/ttkg dózisban



5. Ábra. Komlótoz illóolaj - reakcióidő %-os megnyúlás (RIM)



6. Ábra. Komlótoz illóolaj %-os antinociceptív hatása (ANH)



EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS

1. A vizsgált hidroalkoholos kivonatok antinociceptív hatását az 1. és 2. ábrák tüntetik föl. Mindkét dózis esetében a maximális hatás a kezelést követő 90'-ben jelentkezik, majd a hatás erőssége fokozatosan csökken. Szembetűnő, hogy a 3 vagy 5 napi macerátumokból (B, C) készített kivonatok hatása lényegesen elmarad a 24 órás macerátuméhoz (A) képest, mindkét dózis esetén arányosan. Mindhárom hidroalkoholos kivonat a kezelést követő 60'-, 90' valamint 120'-re szignifikáns antinociceptív hatásúnak bizonyult ($p < 0,001$).

A vizes kivonatok antinociceptív hatását a 3. és 4. ábrákon szemléltetjük. A hasonló dózisban befecskendezett vizes kivonatok hatása szignifikánsan kisebb az hidroalkoholos kivonatokénál ($p < 0,05$).

Ez esetben is a maximális hatás a kezelést követő 90'-ben jelentkezik, és megfigyelhető, hogy a 3 vagy 5 napi macerátumokból készített kivonatok (E, F) hatása lényegesen elmarad a 24 órás macerátuméhoz (D) képest. A vizes kivonatok közül csupán a 24 órás macerátumból készült D kivonat okozott szignifikáns antinociceptív hatást ($p < 0,01$). Bár a 3 illetve 5 napig macerált E és F kivonatok is megnyújtották a fájdalmi reakcióidőt, ez a megnyúlás nem eredményezett szignifikáns antinociceptív hatást.

Az ábrákon látható, hogy a leghatásosabbnak bizonyuló A hidroalkoholos és D vizes kivonat 500 mg/ttkg-ban elért effektusának mértéke is jelentősen elmarad az 5 mg/ttkg adagban befecskendezett morfin hatásától.

2. Az előállított illóolajnak a fájdalmi reakcióidőre való hatását a II. és III. táblázatok tüntetik föl.

Táblázat II. Komlótoz illóolaj hatása a fájdalmi reakcióidőre (tr).

Csop.	Kezelés	N (aberráns eredmények kizárása után)	TR _I	TRM ₆₀	TRM ₆₀	TRM ₆₀	TRM ₁₂₀
1	Kontroll Semlegesített napraforgó olaj 8 mg/ttkg	8	17,6±0,6	19,1±1,3 *	19,6±1,1 *	19,7±1,6 *	18,8±1,3
2	Komlótoz illóolaj 0,45 mg/ttkg	9	16,5±0,9	20,1±1,9 *	22,3±1,6 **	21,4±1,4 **	20,4±2,1 **
3	Komlótoz illóolaj 0,85 mg/ttkg	9	17,1±0,5	25,1±2,3 **	29,2±2,6 **	28,3±1,8 **	26,7±2,2 **
4	Komlótoz illóolaj 1,30 mg/ttkg	8	17,5±1,1	26,4±2,0 **	30,5±2,8 **	29,8±2,6 **	28,2±2,9 **

Legenda: * $p < 0,02$, ** $p < 0,001$ (szignifikancia TRM vs. TR_I)

Táblázat III. Komlótoz illóolaj hatása a fájdalmi reakcióidőre (tr).

Csop.	Kezelés	N (aberráns eredmények kizárása után)	ΔTRM ₆₀	ΔTRM ₆₀	ΔTRM ₆₀	ΔTRM ₁₂₀
1	Kontroll Semlegesített napraforgó olaj 8 mg/ttkg	8	1,9±0,7	1,9±0,9	2,0±1,2	1,1±0,7
2	Komlótoz illóolaj 0,45 mg/ttkg	9	3,6±1,5 **	5,8±1,3 **	4,8±1,1 **	3,9±1,6 **
3	Komlótoz illóolaj 0,85 mg/ttkg	9	8,0±1,2 **	12,1±1,1 **	11,2±0,9 **	9,3±1,1 **
4	Komlótoz illóolaj 1,30 mg/ttkg	8	7,9±1,8 **	13,0±2,1 **	13,2±1,6 **	11,6±2,0 **

Legenda: ** $p < 0,001$ (szignifikancia kezelt vs. kontroll)

Tablázat IV. A hidroalkohols <A> komlótoz-kivonat akut toxicitása

Adag (g/ttkg)	x	n	%	y	ω	Nω	nωx	nωx ²	nωxy	nωy	nωy ²
20	1,30103	20	90	6,25	0,353	7,06	9,18	11,94	57,40	44,12	275,78
15	1,17609	20	80	5,84	0,490	5,80	11,52	13,54	66,96	56,92	332,50
10	1,00000	20	60	5,25	0,621	12,42	12,42	12,42	65,20	65,20	342,32
5	0,69897	20	40	4,75	0,621	12,42	8,68	6,06	41,22	58,98	280,22
Σ	-	-	-	-	-	41,70	41,80	43,96	230,88	225,22	1330,82

DL₅₀=6,93 g/ttk, Lim. sup. DL₅₀=9,81 g/ttkg, Lim. inf. DL₅₀=4,90 g/ttkg

Legenda: X-adag logaritmus; n-kísérleti állatok száma; %-mortalitás; Y-probit; w-probit súlyozó koeficiens.

Tablázat V. A vizes <D> komlótoz-kivonat akut toxicitása.

Adag (g/ttkg)	X	n	%	Y	ω	Nω	nωx	nωx ²	nωxy	nωy	nωy ²
20	1,30103	20	100	-	-	-	-	-	-	-	-
15	1,17609	20	70	5,52	0,577	11,54	13,47	15,96	74,90	63,70	351,62
10	1,00000	20	60	5,25	0,621	12,42	12,42	12,42	65,20	65,20	342,32
5	0,69897	20	50	5,0	0,637	12,74	8,90	6,22	44,52	63,70	318,50
2,5	0,39794	20	30	4,48	0,578	11,56	4,60	1,82	20,6	51,78	232,00
Σ	-	-	-	-	-	48,26	36,42	36,42	205,22	244,38	1244,44

DL₅₀=5,86 g/ttk, Lim. sup. DL₅₀=9,79 g/ttk, Lim. inf. DL₅₀=3,51 g/ttkg

Legenda: X-adag logaritmus; n-kísérleti állatok száma; %-mortalitás; Y-probit; w-probit súlyozó koeficiens

A II. táblázatból kitűnik, hogy míg a minimális hatásnövekedés észlelhető. Az adagolást követően 60'-re maximális fájdalomi reakcióidő megnyúlás figyelhető meg, a hatás pedig az adagolást követően 90'- és 120'-re fokozatosan csökken.

A 6. ábrán megfigyelhető komlótoz illóolajának %-os antinociceptív hatása (ANH %) a kontrollcsoport valamint az 5,00 mg/ttkg morfínnal kezelt állatcsoport esetében mért értékekhez képest. A szembetűnő a különbség, egyrészt az illóolajnak a kontrollcsoportához viszonyított szignifikáns antinociceptív hatását mutatja. Másrészt látható, hogy a maximális antinociceptív hatást kifejtő 1,30 mg/ttkg dózis nem éri el a morfín hatásának az 50%-át.

3. A kifejezettebb antinociceptív hatású kivonatok akut toxicitását jellemző DL₅₀ értékeket és azok megbízhatósági határait a IV. és V. táblázat tünteti föl. Látható, hogy a <A> hidroalkoholos kivonat DL₅₀ értéke valamivel nagyobb, tehát toxicitása kisebb a <D> vizes kivonathoz viszonyítva.

Tablázat VI. A komlótoz-illóolaj (HUMULI AETHEROLEUM) akut toxicitása

Adag (mg/ttkg)	x	n	%	y	ω	Nω	nωx	nωx ²	nωxy	nωy	nωy ²
4.00	0.602	24	16.66	4.04	0.459	11.016	6.632	3.993	26.794	44.504	179.798
10.00	1.000	24	50.00	5.00	0.637	15.288	15.288	15.288	76.440	76.440	382.200
16.00	1.204	24	83.33	5.97	0.459	11.016	13.264	15.972	79.189	65.765	392.620
Σ	-	-	-	-	-	37.32	35.184	35.253	182.423	186.709	954.618

DL₅₀=8.75 mg/ttkg, Lim. sup. DL₅₀=11.13 mg/ttkg, Lim. inf. DL₅₀=6.88 mg/ttkg

Legenda: X-adag logaritmus; n-kísérleti állatok száma; %-mortalitás; Y-probit; w-probit súlyozó koeficiens.

Az illóolaj DL_{50} értékét és annak megbízhatósági határai az VI. táblázat foglalja magába. A DL_{50} nagysága 8,75 mg/ttkg-nak bizonyult.

Megjegyzendő, hogy mind az illóolaj mind a kivonatok esetében a DL_{50} értéke több mint 10- ill. 20-szorosa az antinociceptív hatást kifejtő dózisoknak, ami arra mutat, hogy terápiás indexük kedvező.

KÖVETKEZTETÉS

1. Minden vizsgált kivonatnak van szignifikáns antinociceptív hatása (kivéve a 3 ill. 5 napig macerált E és F vizes kivonatok).

2. A hidroalkoholos kivonatok hatása meghaladja a vizes kivonatokét.

3. A 24 órás macerálással nyert kivonatok hatása erősebb mint a 3 vagy 5 napig maceráltaké. Ez arra utal, hogy a hatóanyag bomlékony vagy illékony.

5. Az illóolaj befecskendezésével elérhető maximális antinociceptív hatás kisebb mint a hidroalkoholos kivonatok adagolásával elérhető hatás. Ez a tény rámutat arra, hogy az illóolaj mellett más hatóanyagoknak is szerepe van az antinociceptív hatásban.

IRODALOM

- HÄNSEL R, KELLER K, RIMPLER H, SCHNEIDER G - *Hagers Handbuch der Pharmazeutische Praxis*, Bd 5, Drogen E-O, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York-stb 1997:449-58
- WICHTL M (Hrsg.) - *Teedrogen* 2, Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1989:242-245
- FINTELMANN V, MENßEN HG, SIEGERS C-P - *Phytotherapie Manual*, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1989:69
- WEIß RF - *Lehrbuch der Phytotherapie*, 7 Auflage, Hippokrates Verlag, Stuttgart 1991:354-355
- PAHLOW M - *Das grosse Buch der Heilpflanzen*, Graf und Unzer GmbH, München, 1993:169-170
- SCHNEIDER G - *Arzneidrogen*, Wissenschaftsverlag, Mannheim / Wien / Zürich 1990:127
- TUROVA AD - *Lekarsztvenie rasztenija SzSzSzR i ih primenjenje*, Szdatelystvo "Medicina", Moszkva, 1967:107-109
- SCHÄFER F - *Über das ätherische Öl und die östrogenen Substanzen in Hopfen*, Dissertation, Saarbrücken, 1964
- KAMMERER E - *Pflanzliche Sedativa-Hypnotika hat eme Kombination von Baldrian und Hopfen ihre Berechtigungen im moderner Arzneimittelpertoir?*, Z Arzt Fortbild, 1993, 87:405-406
- GERHARD U, LINNENBRINK N, GEORGHIOU C, HOBI V - *Vigilanzmindernde Effekte zweier Pflanzlicher Schlafmittel*, Schweiz Rundsch Med Prax, 1996, 85:473-481
- HALÁSZNÉ ZELNIK, KATALIN - *Humulus lupulus - Komló in Bernáth, J (szerk): Vadon termő és termesztett gyógynövények*, Mezőgazda Kiadó, Budapest 1994:296-306
- HORNOK L (szerk.) - *Gyógynövények termesztése és feldolgozása*, Mezőgazdasági Kiadó, Budapest 1978:265-291
- RICHTER HJ, BOHM M (Hrsg.) - *Pharmazeutisch-Medizinisches Lexikon*, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1989:419
- MEZNAR B, KAJBA S - *Bronhijalni odgovor u hmeljarskih radnika*, Dispanzer za pljučne bolesti in tuberkulozo, Zdravstveni om, Celje 1990, 42:27-29, [Bronchial responsiveness in hops processing workers (abs.)]
- CASTLEMAN M - *Gyógynövény enciklopédia*, Esély Kiadó, Budapest, 1994:238-241
- DUNCAN KL, HARE WR, BUCK WB - *Malignant hyperthermia - like reaction secondary to ingestion of hops in five dogs*, J Am Vet Med Assoc 1997, 210:51-54
- RAO VSN, MEMEZES AMS, VIANA GSB - *Effect of myrcen on nociception in mice*, J Pharm Pharmacol 1990, 42:877-78
- RACZ-KOTILLA ERZSÉBET, ROTARU MAGDA, RACZ G, DOGARU T MARIA - *A kapor (Anethum graveolens L.) fájdalomcsillapító hatása*, Fitoterápia, 1995, 95:80-82
- * * * - *Farmacopeea Română*, Ediția a X-a, Editura Medicală, București, 1993:1151-1158

Caracterizarea fizico-chimică a interacțiunii antibioticelor aminoglicozidice cu ionii Cu^{2+}

Dudutz Gyöngyi¹, Kincses Ajtay Mária², Bedő Katalin

Între microelementele organismului și substanțele medicamentoase apar interacțiuni în cursul tratamentelor în urma cărora se modifică proprietățile farmacocinetice (absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare) și fizico-chimice (stabilitate, solubilizare, aciditate, alcalinitate) ale principiilor active, și metabolismul microelementelor cu multiple consecințe, de ex. apariția carenței de microelement. Scopul prezentei lucrări este urmărirea in vitro a interacțiunilor antibioticelor aminoglicozidice - streptomycină (S), dihidrostreptomycină (DS), kanamicină (K) - cu ionul de Cu^{2+} , cu ajutorul metodelor fizico-chimice. Pentru aprecierea cantitativă a acestor interacțiuni am determinat constantele de formare ale compuşilor rezultați în soluții apoase diluate, aplicând metoda lui Bjerrum bazată pe teoria formării complexelor în trepte, și rapoartele molare de combinare cu ajutorul metodei variațiilor continue a lui Job, bazându-se pe datele furnizate de măsurători potențiometrice. Rapoartele molare de combinare și stabilitatea complexelor rezultați sunt influențate de pH, de structura antibioticului aminoglicozidic, de natura și de orientarea în spațiu a grupărilor hidroxicile, aminice respectiv guanidinice din structura liganzilor. **Cuvinte cheie:** antibiotice aminoglicozidice, complexii ionului Cu^{2+} , constante de formare, rapoarte molare de combinare

The microelements of the organism may interact with therapeutic substances when administered in different diseases, which may result in the modification of the pharmacokinetic properties (absorption, distribution, metabolism, clearance) and physico-chemical characteristics (stability, solubility, acidity, alkalinity) of the active principles; after the treatment deficiency of the microelements may appear. The purpose of the present study is the physico-chemical follow-up of the interactions of aminoglycosidic antibiotics - streptomycin (S), dihydrostreptomycin (DS), kanamycin (K) - and the ion Cu^{2+} . For the quantitative characterization of their interactions we have determined the constants of formation of the resulting products in diluted aqueous solution applying Bjerrum's theory on complex-forming in steps and Job's method of continuous variation for the combination molar ratios, based on data supplied by potentiometrical measurements. The combining molar ratios and the stability of the resulted complexes are influenced by the pH, the structure of aminoglycosidic antibiotics, the nature and spatial orientation of the hydroxyl, amine and guanidine groups of the ligands.

Key words: aminoglycosidic antibiotics, complexes of the ion Cu^{2+} , stability constants, combination molar ratios

Microelementele, dintre care face parte și cuprul, sunt indispensabile în funcționarea normală a organismului, realizează interacțiuni fizico-chimice cu unii bioliganzi și cu medicamentele utilizate în diferite tratamente. Aceste interacțiuni modifică proprietățile fizico-chimice (stabilitatea, solubilitatea, aciditate-alcalinitate, etc.) și farmacocinetice (absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare) ale principiilor active și metabolismul microelementelor.

Între bioligand (de ex. enzimă) și farmakonul utilizat datorită stabilității diferite ale complexelor formați, uneori în urma tratamentului, apare carența de microelement, care trebuie reechilibrată.

Antibioticele aminoglicozidice datorită structurii lor au tendința de a forma complexi cu ionii de Cu^{2+} .^{3,4,5,6}

Scopul prezentei lucrări este evidențierea și caracterizarea interacțiunilor dintre Streptomycină (S), Dihidrostreptomycină (DS), Kanamicina (K) și ionul de cupru cu ajutorul metodelor fizico-chimice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Utilizând măsurători potențiometrice s-a determinat pH-ul unei serii de amestecuri preparate din soluții izomolare (1.10^{-3}M) de an-

¹Disciplina de Industria și Biotehnologia Medicamentului, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Disciplina de Toxicologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Dudutz Gyöngyi, Disciplina de Industria și Biotehnologia Medicamentului, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

tibiotic și de sulfat de cupru conform metodei variațiilor continue a lui Job. Valorile de pH măsurate s-au reprezentat grafic în funcție de fracția molară (Figura 1,2,3).

Pentru a avea o măsură cantitativă a caracterizării complexelor rezultați s-au titrat potențimetric soluțiile $1 \cdot 10^{-3} \text{M}$ de antibiotic aminoglicozidic cu soluție NaOH de aceeași molaritate. Titrările s-au repetat în prezența ionului Cu^{2+} . În soluțiile de titrat raportul molar antibiotic: Cu^{2+} a fost 10:1 respectiv 5:1. Forța ionică constantă s-a asigurat cu KCl $1 \cdot 10^{-2} \text{M}$. Din datele măsurătorilor, utilizând metoda de calcul a lui Bjerrum, bazată pe teoria formării complexelor în trepte, luând în considerare constantele de protonare ale liganzilor studiați,^{1,2} am calculat constantele de formare ale complexelor rezultați în condițiile noastre de lucru.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

De pe curbele din figurile 1-3 pentru punctele care abat de aditivitate corespund rapoartele molare de combinare. Rezultatele obținute în cazul celor trei antibiotice aminoglicozidice studiate sunt cuprinse în tabelul I.

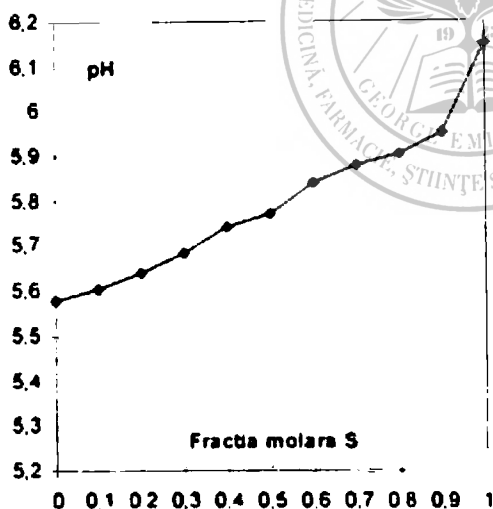


Figura 1. Variația pH-ului în sistemul de S - Cu

Aplicând metoda Bjerrum, efectuând calculele aferente cu ajutorul datelor furnizate de titrări potențimetric s-au obținut valorile necesare trasării curbelor de formare. Logaritmi negativi ai concentrațiilor ligandului liber neangajat în complex și în alte reacții secundare (de ex. protonare) corespunzător diferitelor valori de pH sunt reprezentați în funcție de n (numărul mediu de ligand angajat în complex).

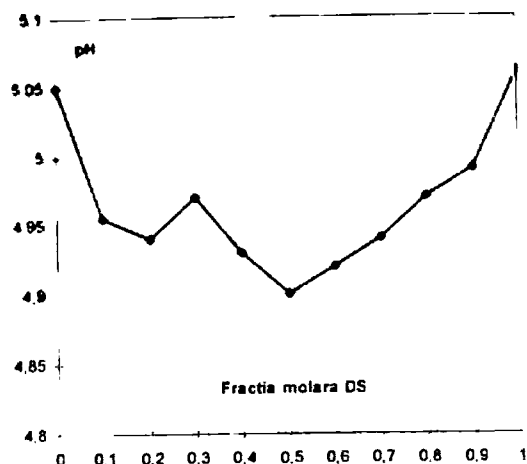


Figura 2. Variația pH-ului în sistemul de DS - Cu amestecat conform studiului Job

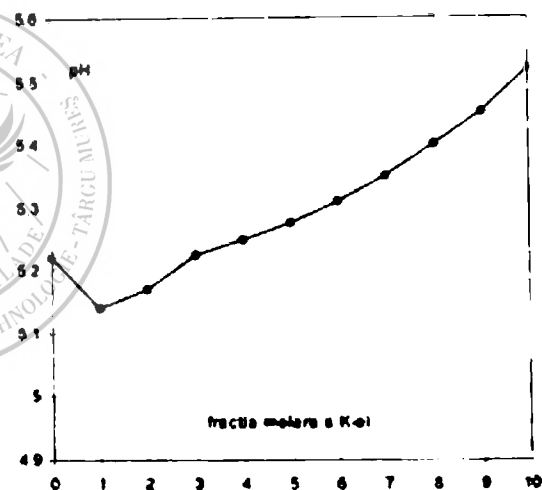


Figura 3. Variația pH-ului în sistemul de K - Cu amestecat conform studiului Job

Tabelul I.

Sistem	Interval de pH	Rapoarte	
		molare	de formare
S : Cu^{2+}	6,00 - 6,25	1:1	$8,41 \cdot 10^3$
	6,25 - 7,50	1:2	$4,51 \cdot 10^3$
	6,75 - 7,00	1:3	$3,49 \cdot 10^3$
	6,75 - 7,25	1:4	$2,24 \cdot 10^3$
DS : Cu^{2+}	4,00	1:1	$5,01 \cdot 10^3$
	4,25 - 4,75	1:2	$2,25 \cdot 10^3$
	6,00 - 6,25	1:3	$6,45 \cdot 10^3$
	6,50	1:4	$3,16 \cdot 10^3$
K : Cu^{2+}	7,50 - 8,25	1:2	$5,16 \cdot 10^3$

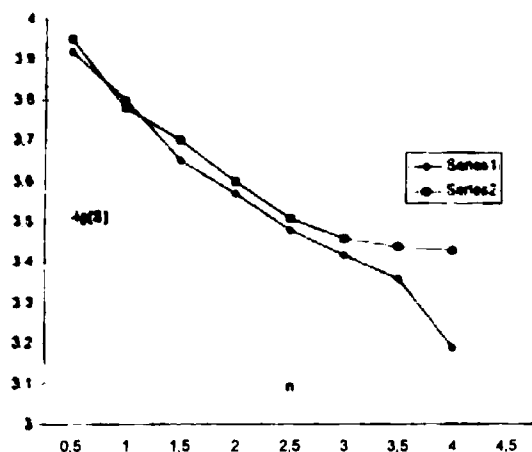


Figura 4 Curbele de formare în sistemul S-Cu

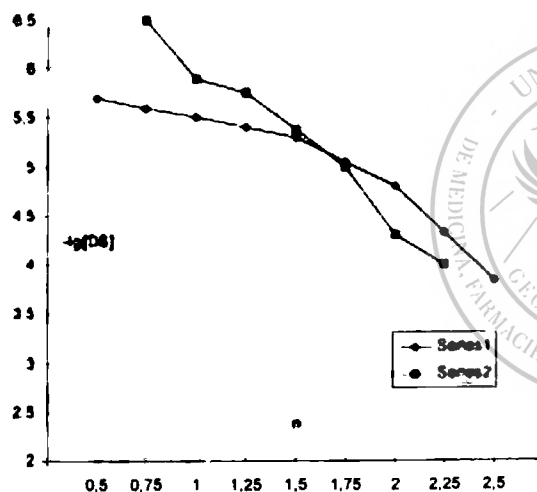


Figura 5. Curbele de formare în sistemul DS-Cu

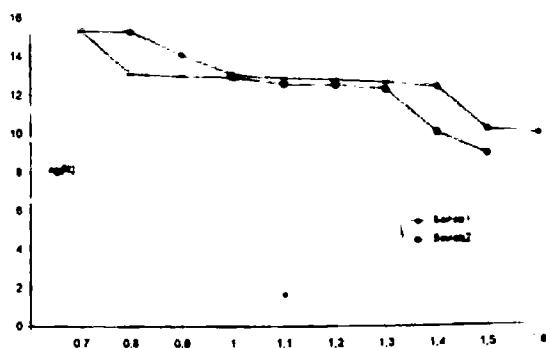


Figura 6 Curbele de formare în sistemul K-Cu

De pe curbele de formare (Figurile 4-6) obținute pentru seriile de măsurători în cazul soluțiilor în care raportul molar de amestecare ligand - Cu^{2+} a fost 10:1 (Series 1) respectiv 5:1 (Series 2) la valorile unde $n = 0,5; 1,5; 2,5$; etc. am citit direct valorile logaritmice ale constantelor de formare. Rezultatele obținute sunt redată în tabelul I.

CONCLUZII

1. În sistemul de aminoglicozid - ion de cupru s-a pus în evidență interacțiune chimică (formare de complecși) în intervalul de pH cuprins între 4,0-8,0.

2. Rapoartele molare de combinare și stabilitatea complecșilor rezultați sunt influențate de pH și de compoziția și structura aminoglicozidelor.

3. Stabilitatea mare a complexului K-Cu ($5,16 \cdot 10^9$) poate fi datorată faptului că molecula K-ei compusă din două aminozaaharuri și un aminociclitol central dispune de mai multe grupări aminice primare cu o aranjare sterică mai avantajoasă din punct de vedere al formării complecșilor decât S și DS.

BIBLIOGRAFIE

- 1 BARBOSA CM, LIMA JL - *Determination of the acidity constants of streptomycin*, Rev Port Farm, 1995; 45:130-136
- 2 GRECU I, DUDUTZ GYONGYI - *Studiul fizico-chimic al interacțiunii dintre acidul boric și unele antibiotice*, Farmacia, 1977; 25:81-88
- 3 NIEBERGALL PJ, HUSSAR DA, CRESSMANN WA, SUGITA ET, DOLUISIO JT - *Metal binding tendencies of various antibiotics*, Pharm. Pharmac., 1996; 26:729-738
- 4 NAGABUSMAN TL, COOPER AB, TURNER WM - *Interactions of vicinal and nonvicinal aminohydroxy group pairs in aminoglycoside-aminocyclitol antibiotics with transition metal cations*, Am Chem Soc, 1978; 40:1030-1039
- 5 PETHŐ G - *Gyógyszervegyületek és biológusilag aktív anyagok fémkomplexei. A fémkomplexe-képződés gyakorlati alkalmazásai*, Brosúra, SOTE, Budapest, 1989
- 6 SOVAGO I, GERGELY A, KISS T - *Critical evaluation of stability constants of metal complexes in solution*, Pure and Appl Chem 1991:628-635

Studiul conținutului în substanțe minerale al extractelor obținute din organele plantei *Rheum palmatum* L. (Polygonaceae)

Fekete Tünde¹, Szentmihályi Klára², Kery Ágnes³, Csédo Carol¹

Autorii au determinat cantitativ 14 substanțe minerale din diferite organe ale plantei medicinale *Rheum palmatum* L. precum și din extractele apoase și alcoolice preparate conform prevederilor FRX, folosind metoda spectrofotometrică ICP-AES. Rezultatele obținute arată conținutul unor cantități însemnate de substanțe minerale importante atât din punct de vedere fiziologic, cât și din punct de vedere farmacologic. Solubilitatea complexelor substanțelor minerale în extractele apoase este mai mare decât în extractele alcoolice (Mg, Mn, Se, Zn). O cantitate însemnată de Ca a trecut în preparatul apos al rădăcinii. Extractele alcoolice conțin cantități relativ mari de Cu, Cr și Ni.

Cuvinte cheie: *Rheum palmatum* L., substanțe minerale, extracte

Content of mineral substances of Rheum palmatum L. herba, folia and radix were measured by ICP –AES technique. 14 micro and macroelement were determined after digestion in teflon vessels. The measurement of mineral substances of plants is important in view of plant physiology and pharmacology as well. It is significant the amount of dissolution of compounds of Mg, Mn, Se and Zn in the course of tea making. Concentration of Ca and K in the drugs (radix) and in the aqueous extracts is very significant. In the alcoholic extracts concentration of Cu, Cr and Ni of petiol and radix were significant.

Key words: *Rheum palmatum* L., mineral substances, extract

Rheum palmatum L.-fam. Polygonaceae, cunoscut la noi sub numele de revent, plantă ierboasă, este originară din platoul central asiatic, Tibet și sud-estul Chinei, unde crește la înălțimi de 2500-3000 de metri. Rădăcinile cu acțiune tonică, stomahică și purgativă, sunt cunoscute din antichitate, atât în regiunile de origine cât și în Europa. Speciile au fost aclimatizate în diferite grădini botanice din Europa abia prin secolul al 18-lea și introduse mai târziu în cultură în Europa, Asia de Est. Numărul țărilor cultivatoare este restrâns și astăzi drogul chinezesc predomină pe piața mondială.¹

Principalii constituenți chimici ai plantei medicinale *Rheum palmatum* L. cu efect fitoterapeutic sunt derivații antracenici, care se găsesc în plantă sub forma oxidată: antrachinone, cât și sub forma redusă: antrone, antranoli respectiv diantrone. Din totalul de 3,4% derivați antrachinonici 40-60 % sunt prezenți sub forma redusă, mai ales în planta proaspătă.² Dintre derivații 1-8 dihidroxiantra-chinonici găsim: aloemodina, crisofanolul, reumemodina, fisfiona și reina sub forma de aglicon, precum și sub

forma de derivați mono-și diglicozidici. Prin hidroliză s-au identificat lângă izo- și heterodiantrone și glicozidele acestor iantrone, așa numitele sennozide izolându-se cele 6 forme ale acestora: A, B, C, D, E și F, considerate cele mai active biologic.³ Din totalul de glicozide antracenice 0,9-1,7% le reprezintă reina. În organele subterane ale speciilor din Japonia s-a descris existența unor stilbene (raponticina), derivat de chromone și de chromanone, de naftol și de fenilbutanonă.^{2,10,11} Principile taninoase apar sub forma unor amestecuri complexe a unor proantocianune și derivați glicozidici ai acidului gallic. *Rheum palmatum* are cca. 11% acid tannic. Partea aeriană a plantei conține și glicozide flavonice, antociani, acizi organici în cantitate de 0,39-0,50 % printre care: acid oxalic, acid malic, acid citric și acid ascorbic, deosebit de bogate în aceștia fiind pețiolul frunzelor. Conținutul de substanțe anorganice ale plantei au fost studiate de Nielson și de Racz.^{12,13}

Pe lângă efectele bine cunoscute ale plantei medicinale *Rheum palmatum* L.,^{4, 5, 6} se cunosc efectele benefice ale plantei în tratamentul ulcerului gastric și duodenal, în hemoragii pancreatice, în afecțiunile hepatice, în afecțiunile cronice renale, în hipertensiune. Caracterul inhibant, respectiv activator asupra activității enzimactice a unor componenți chimici ai plantei este de asemenea cunoscut.^{7,8} Activitatea mutagenică și citotoxică a componentelor stă în atenția multor cercetători.²

¹Catedra de Farmacognozie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

²Centrul de Cercetare de Chimie al Academiei Științifice Ungare, Budapesta, Ungaria

³Universitatea de Medicină "Semmelweis" din Budapesta, Ungaria
Adresă pentru corespondență: Tünde Fekete, Catedra de Farmacologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, Nr 38, Târgu-Mureș

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru determinarea conținutului de substanțe minerale am folosit diferite organe ale plantei medicinale *Rheum palmatum L.*, cultivată într-un mediu mai puțin poluat, în Grădina de plante medicinale UMF Târgu-Mureș.

Organele uscate le-am pulverizat conform prescripțiilor (site, FRX), le-am cântărit cca. 500 mg) în vasele de teflon pentru a le mineraliza cu un amestec de 5 ml de acid azotic și de 2 ml de peroxid de hidrogen. Probele mineralizate le-am trecut cantitativ prin spălare cu apă distilată în baloane cotate de 25 ml. La determinarea cantitativă a elementelor am pregătit diferite diluții.

Prepararea soluțiilor extractive apoase ale organelor de *Rheum palmatum* am efectuat-o având în vedere natura produsului. În cazul organelor subterane am pregătit un decoct: peste produsul vegetal am adăugat apa necesară umectării (3 ml apă distilată pentru fiecare gram de produs vegetal). După 5 min am adăugat cantitatea de apă prevăzută, încălzită la fierbere și am fiert încă 30 de minute. Soluția fierbinte am filtrat-o prin vată și am completat-o la masa prevăzută prin spălare cu apa distilată sau prin stoarcerea reziduului. Din părțile aeriene ale plantei infuzia am obținut-o în felul următor (FRX): produsul vegetal l-am umectat cu 3 ml apă distilată pentru fiecare gram de produs vegetal. După 5 minute am adăugat masa de apă prevăzută, încălzită la fierbere și după 30 de minute de contact am filtrat soluția prin vată și am completat-o la masa prevăzută cu apa distilată prin spălare sau stoarcerea reziduului. Din soluțiile extractive apoase preparate în concentrație de 6 %, obținute în modul prescris, am folosit 10-20 ml pentru determinarea cantitativă a substanțelor minerale prin metoda spectrofotometrică ICP-AES.

Tincturile le-am obținut din organele plantei prin metoda macerării cu alcool 70 de grade (FRX), preparând soluții de 10 %. Pentru determinări cantitative a substanțelor minerale, am luat în lucru câte 20 ml din aceste soluții, și am procedat în modul descris mai sus.

Pentru determinări cantitative am folosit metoda spectrofotometrică ICP-AES, măsurările efectuându-le cu un aparat de tip Atom Scan 25 ICP al firmei Thermo Jarell Ash Corporation. Pentru standardizarea aparatului am folosit soluții standard Merck pentru ICP, care au compoziție asemănătoare și de aceeași matrice cu soluțiile pregătite din probele plantei. Am efectuat calibrări exacte, corectări de sensibilizare și scăderi automate. La fiecare probă am efectuat trei cântăriri paralele. Având

în vedere diluțiile făcute și substanța uscată luată în lucru am calculat factorul de corecție pentru fiecare probă. Metoda ICP-AES necesită probe în stare lichidă. În cazul nostru, pentru determinări cantitative ale substanțelor minerale s-a dovedit a fi optim intervalul de 200-300 nm.

REZULTAT ȘI DISCUȚII

Urmărind datele cuprinse în tabelul I, putem constata că acestea diferă de datele găsite în literatura de specialitate în cazul majorității elementelor studiate de noi.

Tabelul I. Conținutul de substanțe minerale ale organelor plantei medicinale *Rheum palmatum L.* (mg/kg)

Element	Folia et petiol		Herba		Radix et rhizom	
	C	D	C	D	C	D
Al	227,2	10,1	177,93	6,51	36,137	1,68
Ca	11102,5	104,5	18513,25	133,6	4709	34
Co	0,283	0,2	0,44	0,373	0,20	0,04
Cr	5,566	0,532	4,043	0,586	1,177	0,732
Cu	6679	0,094	5,075	0,579	5,291	0,482
Fe	1632,4	14,9	131,85	0,79	40,859	0,934
K	30331	145	41087	1003	13605	258
Mg	3078,25	64,1	4458	33,2	3179	3,9
Mn	279	1,8	231,53	4,87	16,631	0,271
Mo	0,373	0,10	0,603	0,277	0,423	0,06
Na	358,83	6,31	543,99	9,18	210,23	6,88
Ni	5,245	0,41	2,202	0,739	2,969	0,434
Se	20,12	0,5	11,31	1,46	18,01	0,46
Zn	27,657	0,271	30,785	0,583	18,059	0,21

C - concentrația substanței minerale (mg/kg)

D - dispersia

s.l.o. - sub limita de observație

Diferența în conținutul de substanțe minerale a diferitelor organe ale plantei medicinale *Rheum palmatum L.* se explică prin faptul că absorbția micro- și a macroelementelor anticipă fructificarea și de aceea organele superioare ale plantei s-au dovedit a fi mai bogate în aceste elemente (Mg, Mn, Fe, Cr, Co în frunze și petiol). Asemănător datelor din literatura de specialitate am depistat cantități mari de calciu în organele superioare (conținutul mare de oxalat de

calciu a frunzelor era cunoscut). În *Rheum palmatum* am găsit cantități remarcabile de potasiu, mai ales în organele superioare. Tot în aceste organe am reușit să determinăm cantități însemnate de Zn și de Se, ceea ce am putut remarca și în organele subterane. Comparând rezultatele obținute la recoltele a mai multor ani, conținutul de substanțe minerale a aceluiași organ diferă cantitativ, elementele fiind prezente însă în aceeași ordine de mărime.

Tabelul II. Conținutul de substanțe minerale al extractelor apoase la plantei medicinale *Rheum palmatum* L. (mg/kg)

Element	Folia et petiol		Herba		Radix et rhizom	
	C	D	C	D	C	D
Al	50,2	0,75	41,707	0,66	15,334	0,311
Ca	348	6,23	238,55	4,15	1031	9,3
Co	s.l.o.		s.l.o.		s.l.o.	
Cr	0,26	0,032	0,14	0,019	0,244	0,061
Cu	2,2	0,078	3,507	0,164	3,863	0,085
Fe	27,1	0,56	21,642	0,426	1,881	0,354
K	21440	265	29229	653	10860	278
Mg	1025,2	5,67	1266,2	17,10	1264,90	0,2
Mn	86,5	4,35	100,38	2,37	11,921	0,302
Mo	0,12	0,21	0,216	0,091	0,259	0,114
Na	182,2	32,10	340,30	21,04	105,36	12,26
Ni	2,63	0,065	1,99	0,338	1,987	0,205
Se	12,56	0,321	9,877	0,161	9,2	0,069
Zn	21,32	0,054	23,682	0,066	14,85	0,22

C - concentrația substanței minerale (mg/kg)

D - dispersia

s.l.o. - sub limita de observație

Tabelul II cuprinde cantitățile de substanțe minerale depistate în soluțiile apoase ale diferitelor organe ale plantei medicinale *Rheum palmatum* L. Solubilitatea complexelor substanțelor minerale studiate s-a dovedit destul de mare, majoritatea elementelor fiind regăsite în aceste preparate într-un procent ridicat (Mg, Mn, K, Se, Zn în extractele organelor aeriene se regăsesc cca. 30%). Aceste valori prezintă însă variații largi de la un organ la altul: 5-8,5% Se; 28-40% Mg; 36-62% Mo și 34-75% Ni. Extractele apoase ale plantei conțin cantități foarte mici de calciu și de fier. Trebuie remarcată și concentrația mare de Zn și de Se a acestor preparate.

Tabelul III. Conținutul de substanțe minerale al extractelor alcoolice al plantei *Rheum palmatum* L. (mg/kg)

Element	Folia et petiol		Herba		Radix et rhizom	
	C	D	C	D	C	D
Al	5,59	0,264	7,4	0,752	5,87	0,527
Ca	62	1,131	64,03	2,288	226,193	3,79
Co	s.l.o.	-	s.l.o.	-	s.l.o.	-
Cr	0,53	0,08	1,876	0,141	0,43	0,078
Cu	3,31	0,050	1,5	0,135	3,679	0,074
Fe	7,336	0,387	14,62	0,369	2,774	0,086
K	15624	179	20769	543	11664	181
Mg	866	0,79	183,93	3,21	834,34	0,06
Mn	2,789	0,054	4,841	0,086	2,291	0,044
Mo	0,237	0,163	0,933	0,253	s.l.o.	-
Na	107	16,52	222,63	17,25	287,18	6,62
Ni	2,233	0,141	1,297	0,155	2,75	0,102
Se	2,17	0,032	0,267	0,069	1,552	0,105
Zn	7,758	0,292	2,49	0,192	3,547	0,147

C - concentrația substanței minerale (mg / kg)

D - dispersia

s.l.o. - sub limita de observație

Tincturile (Tabelul III) preparate din organele plantei medicinale *Rheum palmatum* L. conțin cantități neglijabile de substanțe minerale, ceea ce denotă slaba solubilitate a complexelor acestora în soluții alcoolice: Mn: 2-17%; Mo: 12 -17%; Ca: 0,5-4% ; Fe: 2-8%; Zn: 5-25 %; Se: 0,2-0,9%. Concentrația de Ni în extractele alcoolice ale organelor subterane este mare (63%), ceea ce ar putea indica poluarea solului și totodată o oarecare impurificare a preparatului. Studiind datele obținute, putem remarca faptul că raportul dintre substanțele minerale importante din punct de vedere fiziologic (Na/K, Ca/Mg, Zn/Cu, Fe/Cu) se găsește în general între limitele optime atât în organele plantei, cât și în extrasele apoase ale acestora.

CONCLUZII

Din punct de vedere fitoterapeutic extractele apoase obținute din organele plantei medicinale *Rheum palmatum* L. sunt mai avantajoase deoarece complexele substanțelor minerale studiate sunt mai solubile în aceste soluții decât în extractele alcoolice.

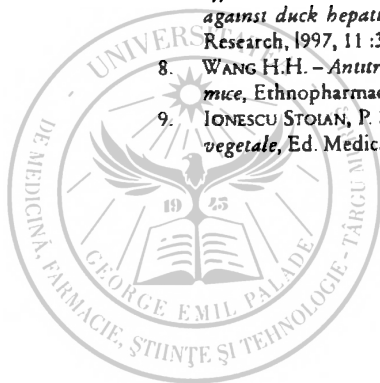
Cantități mari de Mg, Se, Mn și de Zn am regăsit atât în extractele apoase ale organelor superioare, cât și în cele subterane. Ținând cont de distribuirea acestor micro și macroelemente în diferite organe putem spune, că absorbția acestora de organe precedă fructificarea.

Solubilitatea unor metale fiind mare, ca: Al, Ni, presupune un examen toxicologic al acestor preparate. Dacă avem în vedere conținutul de substanțe minerale al diferitelor organe printr-o proporționare corespunzătoare a acestora în preparate fitoterapeutice am putea întregi efectul terapeutic propriu-zis, chiar dacă acestea se găsesc de ordinul microgramelor într-un ceai ce conține în compoziția sa și Rheum palmatum.

Paralel cu analiza fitochimică a plantei recomandăm și examinarea solului pentru eliminarea impurificării cauzată de mediul ambiant. Nu în ultimul rând aceste determinări ale substanțelor minerale au o importanță deosebită în perfecționarea unei kemotaxonomii numerice organice.

BIBLIOGRAFIE

1. HANSEL R., KELLER K., RIMPLER H., SCHNEIDER, G. (HRSg) - *Hangers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis* - 6 Springen Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - London - Paris, 1994 :411-430.
2. TANG W., EISENBRAND G., - *Chinese Drugs of Plant Origin Chemistrz, Pharmacology and Use in Traditional and Modern Medicine*, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1992 :855-871
3. ZWAGING, J. H. - *Sennoside content of Rheum palmatum*, Planta Med. (Planta Medica, 1972, 21 (May), p:254-263.
4. VALNET, J. - *Traitement des Maladies par les legumes, les fruit et les cereales* (Ed. Garamond Jun. București), 1997, p:224-226.
5. PEIGEN X., LIYI H., LIWEI W. - *Ethnopharmacologic study of Chinese rhubarb*, J. - Ethnopharmacol. 1984 May, 10 (3), p: 275 -293
6. CHIRIKDJIAN J. J., KOPP B., BERAN H. - *Laxative action of a new anthraquinone glycoside from Rhubarb roots*, Planta Med., 1983, 48 (May), p :34-37.
7. CHUNG T. H., KIM J. C., LEE C. Y. et colab. - *Potential antiviral effects of Terminalis chebula, Sanguisorba officinalis, Rubus coreanus and Rheum palmatum against duck hepatitis B virus (DHBV)*, Phytotherapy Research, 1997, 11 :3 (May), p:179-182.
8. WANG H.H. - *Antitrichomonal action of emodin in mice*, Ethnopharmacol, 1993, 40 (2), p:111-116.
9. IONESCU STOLAN, P. SAVOPOL E. - *Extrakte farmaceutice vegetale*, Ed. Medicală, București, 1977 p :404-413.



Studiul conținutului în substanțe minerale ale plantei medicinale *Calendula officinalis* L.

Fekete Tünde¹, Szentmihályi Klára², Kéry Ágnes³, Csedő Carol¹

Autorii au determinat cantitativ 14 substanțe minerale din diferite organe ale plantei medicinale *Calendula officinalis* L., precum și din extractele apoase și alcoolice (FR X.), folosind metoda spectrofotometrică ICP-AES. Datorită sensibilității metodei am reușit să determinăm cantități de ordinul micro- și nanogramelor din aceste substanțe existente în organele plantei, și totuși atât de importante atât din punct de vedere al fiziologiei plantei, cât și din punct de vedere farmacologic. Se poate constata că solubilitatea complexelor substanțelor minerale este mai mare în general în soluții extractive apoase, decât în soluții extractive alcoolice. Excepție prezintă Cr, Cu, și Ni, a căror complexe sunt mai solubile în preparate alcoolice. Solubilitatea complexelor metalelor grele este foarte scăzută în ceaiuri, ceea ce prezintă un avantaj pentru aceste preparate. Cuvinte cheie: *Calendula officinalis* L., substanțe minerale, extract

Content of mineral substances of Calendula officinalis L. herba, fructus and flowers were measured by ICP-AES technique. 14 elements were determined after digestion in teflon vessels. The measurement of mineral substances of plants is important in view of plant physiology and pharmacology as well. Significant amount of Cu, Mg, Se, and Zn were detected in Calendula herba, flores cum calycibus and fructus. In the course of tea making, concentration of mineral substances Cu, K, Mg, Mn and Zn is significant dissolution of compounds of these elements. In the alcoholic extracts concentration of Ni and Zn of herba, Cr, Cu, Ni of herba and flores cum calycibus were significant. Insignificant dissolution of compounds of some elements (Al, Cr, Ni) in teas are favourable in pharmacological aspect.

Key words: *Calendula officinalis* L., mineral substances, extract

C*alendula officinalis* L. - fam. Compositae (Asteraceae), cunoscută la noi sub numele de gălbenele, este o plantă ierboasă, a cărei tulpină ajunge la 60 cm, frunzele au o așezare ramificată, spre vârfuri se lătesc, cele din partea anterioară a plantei sunt subțiri, acoperite pe suprafața lor cu peri, ușor denticulate, flori galbene aurii sau galben roșiatice, dispuse în capitule, fructele sunt lungi, achene, încârligite și țepoase. Plantă originară din vestul Asiei, din nord-vestul Africii, de pe meleagurile Mediteraneene, se cultivă în estul Europei, în Cehia, în Germania, în Balcani, adesea ca plantă decorativă, din iunie până în octombrie².

Produsul este format fie din capitule florale, fie numai din florile lingulate ale speciei *Calendula officinalis*.³ Spectrul de substanțe active pe care îl conține planta se caracterizează printr-un conținut mare de terpenoide. Sunt prezente saponozide sub forme de oleanoliglicozide

precum și alcoolii triterpenici. Saponozidele reprezintă 2–10% din cantitatea totală de substanță uscată. În petale se formează derivații de 3-hidroxiciglicozidici ai acidului D-glucuronic, iar saponinele din rădăcină se leagă la 3-OH cu o β-D-gucoză. Carotinoidele (1,5%) sunt reprezentate de: lycopin, care determină culoarea portocalie a florilor; florile de culoare galbenă conțin xantofile (3%), ca violaxantina, auroxantina, cis-luteoxantina, cis-flavoxantina. Din totalitatea acestora 88–92 % reprezintă luteina și zeaxantina. Dintre substanțele active remarcăm și flavonoidele (0,3–0,9 %): petalele conțin flavonoliglicozide a căror aglicon este izoramnetina respectiv cvercetina, precum și izoramnetina liberă. Dintre cumarinele prezente în plantă putem aminti scopoletina, umbeliferona și esculetina. *Calendula officinalis* mai conține și steroli (0,06–0,08%): pe când sitosterolul predomină în celulele tinere, stigmasterolul se găsește în celulele țesuturilor mai bătrâne, iar substanțele de culoare roșie a florilor conțin în cantitate de 1%, diferite esteri ai colesterolului. Alantoina se găsește în flori în cantitate de cca. 0,136–0,147%, iar în rădăcină este prezentă în cantitate de 0,107%. S-a

¹Catedra de Farmacognozie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Centrul de Cercetări Chimice al Academiei Științifice Ungare, Budapesta, Ungaria

³Universitatea de Medicină "Semmelweis" din Budapesta, Ungaria
Adresa pentru corespondență: Tünde Fekete, Catedra de Farmacognozie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

identificat prezența uleiurilor volatile în cantitate de 0,2-0,3%, din care 66,67% se găsesc în petale tubulare. Circa 66% din componente volatile sunt descrise în literatura de specialitate, majoritatea reprezentând alcooli sescviterpenici (α -cadinolul fiind componentul principal) și sescviterpenlactone: "calendulin" (3%). Planta mai conține polizaharide: pectine (9,67%), hemiceluloză (5,92%), polizaharide solubile (14,75%), constituite din arabinoză, ramnoză și galactoză; uleiuri grase (25% în fructe) și acizi grași (dintre care "calendula acizi" în cantitate de 60 %); substanțe amare (19%), gume (2,5%), ceruri (3,5%), acid malic (7%).^{1,2,3} Literatura de specialitate se ocupă foarte des de efectele fitoterapeutice ale plantei medicinale *Calendula officinalis*. Se poate constata că efectul terapeutic al plantei se datorează substanțelor citoprotective. Intern se pot folosi ceaiurile preparate din gălbenele pentru vindecarea ulcerelor gastrice și duodenale.⁴ Extern este utilizat în cazul unor afecțiuni dermatologice (ulceroase, purulente), în tratamentul unor răni greu vindecabile, în tratamentul unor dureri articulare și musculare, pentru tratamentul unor suprafețe varicoase. În tratamentul unor afecțiuni ginecologice este eficace mai ales în combinație cu *Achillea millefolium*. Extractul uleios al plantei are efect cicatrizant și epitelizant.⁵ Literatura de specialitate amintește de efectele imunostimulatoare ale polizaharidelor plantei, de efectul antiviral, anti-HIV, citotoxic, uterotoncic ale extractelor de *Calendula officinalis*.^{2,5,6,7}

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru determinarea conținutului de substanțe minerale am folosit diferite organe ale plantei medicinale *Calendula officinalis* L., cultivată într-un mediu mai puțin poluat, la Văleni, județul Mureș.

Organele uscate ale plantei medicinale *Calendula officinalis* le-am pulverizat conform prescripțiilor (sita, FR X.), le-am cântărit (cca.500 mg) în vase de teflon pentru a le mineraliza cu un amestec de 5 ml de acid azotic 65 % și de 2 ml de peroxid de hidrogen. Probele mineralizate le-am trecut cantitativ prin spălare cu apă distilată în baloane cotate de 25 de ml. Pentru determinarea cantitativă a elementelor am pregătit diferite diluții.

În vederea determinării conținutului de substanțe minerale al preparatelor plantei medicinale *Calendula officinalis* L., din toate organele plantei am pregătit extracte apoase (soluții 6%, FR X.), și extracte alcoolice cu alcool de 70 de grade (soluții 10%, FR X.).

Pentru obținerea probelor am luat în lucru câte 10 ml, respectiv 20 ml din soluțiile extractive pe care, după o evaporare prealabilă le-am mineralizat cu acid azotic 65%, respectiv cu un amestec de acid azotic de 65% și peroxid de hidrogen. În continuare am procedat în modul descris mai sus.

Determinările cantitative ale substanțelor minerale le-am efectuat prin metoda spectrofotometrică ICP-AES, măsurătorile fiind efectuate cu spectrofotometrul de tip Atom Scan 25 ICP al firmei Thermo Jarrell Ash Corporation, în care se excită plasma de argon de 8000-1000 grade Kelvin, prin inducție de un generator (27, 12 Mhz) de o capacitate de 2 kw frecvența de radio. Sistemul optic este alcătuit de un monocromator de vacuum de tip Czerny-Turner și de doi fotomultiplicatori (R 427 și R 889), o grilă optică: 2400 și 1200 linii/mm. Intervalul de sesizare: 160-850 nm. Puterea de separare: 0,008 nm – 0,04 nm. Pentru standardizarea aparatului am folosit soluții standard Merck pentru ICP-AES, care au compoziții asemănătoare și de aceeași matrice cu soluțiile pregătite din probele plantei. Am efectuat două calibrări exacte, am programat un timp de integrare de trei ori trei secunde, corectări de sensibilizare și scăderi automate. Pentru fiecare probă am efectuat trei cântăriri paralele. Spectrofotometrul ICP-AES necesită probe în stare lichidă. În cazul nostru s-a dovedit a fi optim intervalul de 200-300 nm.^{9,12}

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Studiind conținutul de substanțe minerale ale diferitelor organe ale plantei medicinale *Calendula officinalis* L. (Tabelul I-III), se poate constata, că elementele cu o deosebită importanță fiziologică (Cu, Fe, Mn, Mg și Zn), sunt prezente în cantități caracteristice fiecărei organ. Cantități foarte diferite și totodată foarte mari am putut măsura din Ca, K și Na. Cantitatea de substanțe minerale diferă de la o perioadă de vegetație la alta, dar poate fi caracteristică. Valorile obținute în cazul florilor (Tabelul I) sunt asemănătoare celor găsite în literatura de specialitate, excepție prezentând substanțele minerale Se, Mg, Zn, și K găsite în concentrații mari, neîntâlnite de noi în literatură de specialitate.¹⁰ Determinarea cantității de seleniu prezintă și pentru noi un pionierat. Tabelul III confirmă importanța deosebită pe care o are pentru conținutul de micro și macroelemente a plantei, vârsta acesteia, și schimbarea concentrației acestor substanțe minerale în organele plantei în cursul diferitelor

perioade de vegetație. Se poate constata din rezultatele obținute, că absorbția microelementelor anticipă fructificarea; de aceea, după cum observăm și din datele obținute, conținutul de substanțe minerale al plantelor tinere este mai bogat decât a celor dezvoltate (K, Ca, Mg, Fe, Mn). În cursul maturizării plantei poate să crească conținutul de substanțe minerale a diferitelor organe, (de exemplu în cazul semințelor: Zn, Mn, Cu, Mg, Ca). Specificitatea conținutului de substanțe minerale a unor specii este cunoscută. Variația unora dintre elemente se poate pune pe seama mediului ambiant sau pe seama necesarului de nutriție al plantei, considerații la care nu putem da răspunsuri unanime.

Tabelul I. Conținutul de substanțe minerale ale florilor de *Calendula officinalis* L. (mg/kg)

Element	Flores sine calycibus		Flores cum calycibus	
	C	D	C	D
Al	21,78	3,89	83,767	2,19
As	2,532	0,743	s.l.o.	-
Ca	4426,3	52,1	7366,2	46,7
Cd	0,302	0,099	s.l.o.	-
Co	s.l.o.	-	s.l.o.	-
Cr	0,982	0,066	1,574	0,564
Cu	22,809	0,431	19,194	0,33
Fe	312,67	0,57	159,96	3,06
Hg	1,009	0,327	1,466	0,662
K	30397	886	32416	273
Mg	2058,6	20,7	4109,5	28
Mn	13,747	0,492	32,931	0,136
Mo	0,904	0,789	s.l.o.	-
Na	5222,6	69,9	4622,9	12,5
Ni	1,459	0,603	3,361	0,836
Pb	7,02	3,087	s.l.o.	-
Se	124,7	4,5	233,7	2,9
Ti	6,498	0,056	1,237	0,212
V	0,58	0,217	s.l.o.	-
Zn	39,433	0,873	58,463	0,288

C - concentrația substanței minerale (mg/kg)

D - dispersia

s.l.o. - sub limita de observație

Se pot observa diferențe foarte mari în conținutul de substanțe minerale între petale și floarea totală (Tabelul I), cea din urmă conținând cantitate dublă de Mg, Mn, Se și de Zn.

Tabelul II. Conținutul de substanțe minerale ale organelor uscate ale plantei *Calendula officinalis* L. (mg/kg)

Element	Flores cum calycibus		Herba		Fructus	
	C	D	C	D	C	D
Al	83,767	2,194	75,299	1,336	25,873	0,843
As	s.l.o.	-	s.l.o.	-	s.l.o.	-
Ca	7366,2	46,7	7355,25	48,2	3798,5	17,9
Cd	s.l.o.	-	s.l.o.	-	s.l.o.	-
Co	s.l.o.	-	s.l.o.	-	s.l.o.	-
Cr	1,574	0,564	1,327	0,816	4,38	0,802
Cu	19,194	0,33	20,015	0,468	10,174	0,627
Fe	159,96	3,06	162,18	5,52	86,882	0,864
Hg	1,466	0,662	1,277	0,461	1,497	0,558
K	32416	273	33414	683	10043	247
Mg	4109,5	28	4117	23,7	2444,5	10,6
Mn	32,931	0,136	36,195	0,721	22,68	0,539
Mo	s.l.o.	-	s.l.o.	-	1,026	0,824
Na	4622,9	11,5	4754,1	122,5	395,66	4,23
Ni	3,361	0,836	3,43	0,414	2,683	0,487
Pb	s.l.o.	-	s.l.o.	-	s.l.o.	-
Se	233,7	2,9	84	4,52	150,2	5,8
Ti	1,237	0,212	1,311	0,147	s.l.o.	-
V	s.l.o.	-	s.l.o.	-	s.l.o.	-
Zn	58,463	0,288	65,804	0,516	26,526	0,392

C - concentrația substanței minerale (mg/kg)

D - dispersia

s.l.o. - sub limita de observație

Din extractele apoase și alcoolice obținute din diferitele organe ale plantei medicinale *Calendula officinalis* L. am determinat 13 substanțe minerale. Studiind tabelul IV observăm cantități remarcabile de Mg, Se și de Zn și în extractul apos al organelor aeriene ale plantei. De asemenea, și cantitatea de Cu și de Mn este mare în preparatele organelor aeriene față de cele găsite în flori și fruct. La fel și cantitatea de

Tabelul III. Conținutul de substanțe minerale ale organelor plantei medicinale *Calendula officinalis* L. în diferite perioade de vegetație (mg/kg)

Element	Radix	Herba	Herba (patru săptăm)	Flores	Petale	Fructus
Ca	5450	22500	31100	9130	5380	6500
Co	1,33	1,21	<1,2	< 1,2	< 1,2	< 1,2
Cr	2,13	1,65	1,50	< 1,5	< 1,5	< 1,5
Cu	9,51	8,02	7,5	11,30	7,71	8,68
Fe	955	646	1530	125	203	44,3
K	34000	53700	60400	36100	34500	13700
Mg	888	2770	4300	2900	1980	2320
Mn	39,1	48,7	71,8	39,7	13,8	22,2
Mo	1,62	1,47	1,39	<1,3	<1,3	<1,3
Na	1810	5280	4290	1440	3250	2090
Ni	6,25	3,17	2,46	< 2,5	< 2,5	< 2,5
Se	< 19	< 19	< 19	< 19	< 19	< 19
Zn	17,0	19,4	21,6	27,3	12,5	21,8

C – concentrația substanței minerale (mg/kg); D – dispersia; s.l.o. – sub limita de observație

 Tabelul IV. Conținutul de substanțe minerale ale extractelor apoase ale organelor plantei medicinale *Calendula officinalis* L. (mg / kg)

Element	Herba		Flores sine calycibus		Flores cu m calicibus		Fructus	
	C	D	C	D	C	D	C	D
Al	18,325	0,733	20,636	0,648	11,646	0,763	11,07	0,397
Ca	2030,3	52,3	289,855	2,445	1259,9	19,3	811,08	10,85
Co	s.l.o.	-	s.l.o.	-	0,248	0,15	s.l.o.	-
Cr	0,189	0,165	0,318	0,308	2,47	0,183	s.l.o.	-
Cu	10,559	0,254	6,09	0,365	6,402	0,51	3,346	0,158
Fe	19,447	0,117	18,809	0,588	49,053	0,632	9,44	0,111
K	21399	151	9138,35	225,7	13779	469	12011	476
Mg	2402,95	23,7	292,795	6,42	1137	23,5	414,05	6,76
Mn	11,43	0,038	1,496	0,034	10,085	0,1	1,42	0,083
Mo	0,31	0,293	0,432	0,354	0,651	0,115	s.l.o.	-
Na	3597	67,6	1373,6	9,4	2176,6	55,7	1009,2	9,6
Ni	1,257	0,747	0,708	0,061	2,716	0,061	s.l.o.	-
Se	12,48	0,24	1,846	0,071	7,094	0,165	1,546	0,054
Zn	26,538	0,388	14,054	0,262	16,251	0,391	5,169	0,395

C – concentrația substanței minerale (mg/kg); D – dispersia; s.l.o. – sub limita de observație

Ca este semnificativă în extractul apos obținut din părțile aeriene, pe când cantitatea de Fe și de Mo măsurate în extractele apoase ale florilor totale este de reținut.

Tabelul V. Conținutul de substanțe minerale ale extractelor alcoolice ale plantei medicinale *Calendula officinalis* L. (mg/kg)

Element	Herba		Flores sine calycibus		Flores cum calycibus	
	C	D	C	D	C	D
Al	7,25	0,445	9,73	0,144	7,121	0,273
Ca	543,63	7,64	499,204	9,08	396,7	2,3
Co	0,144	0,12	1,157	0,095	0,058	0,045
Cu	16,893	0,206	10,065	0,188	12,732	0,086
Fe	8,297	0,129	20,605	0,443	18,737	0,118
K	29638,4	598,5	21555,45	221,5	18756	200
Mg	673,26	34,21	135,02	9,55	447,651	8,92
Mn	2,285	0,07	2,992	0,062	2,35	0,011
Mo	0,211	0,197	1,777	0,312	1,085	1,157
Na	2775,74	25	2768,15	23	2761,4	19
Ni	5,025	0,3	1,299	0,226	1,093	0,116
Se	2,575	0,016	1,894	0,028	1,894	0,08
Zn	23,371	0,225	16,243	4,24	14,513	0,79
Cr	0,97	0,242	24,864	3,232	86,003	0,076

C – concentrația substanței minerale (mg/kg)

D – dispersia

s.l.o. – sub limita de observație

Asemănător preparatelor apoase cantități remarcabile de Zn trece în preparatele alcoolice ale organelor plantei medicinale *Calendula officinalis*. Solubilitatea sărurilor de Cu și de Ni s-a dovedit mai mare în soluții alcoolice decât în cele apoase. K de asemenea prezintă valori mari în aceste soluții alcoolice. În timp ce Co și Cr nu întotdeauna prezintă valori sesizabile în soluții apoase, în extracte alcoolice este prezent în cantități măsurabile. Am găsit cantități apreciabile de Se în diferite organe ale plantei și tot atunci am reușit să obținem preparate cu conținut de seleniu în cantități mult peste limita de sesizare a acestuia, ceea ce ar putea avea o importanță deosebită din punct de vedere terapeutic, dacă luăm în considerare rolul fiziologic al acestui microelement.

În cazul soluțiilor extractive apoase putem constata, că de la 5% (Se) până la 50% (Mg, Cu, Ni, Zn) sunt prezenți în aceste preparate

substanțele minerale față de prezența lor în organele uscate ale plantei. O treime din cantitatea găsită în organele uscate a trecut în preparate (Ca, Fe, Mn).

Tabelul VI. Solubilitatea substanțelor minerale ale organelor plantei medicinale *Calendula officinalis* L. (%)

Element	Flores cum calycibus		Herba	
	Extract apos	Extract alcoolic	Extract apos	Extract alcoolic
Al	14	65	24,3	5,3
Ca	17	8	31	9
Co	-	-	-	-
Cr	16	-	14	-
Cu	32	90	52	87,7
Fe	30	2,5	12	6,6
K	42,5	64,7	64	88
Mg	24,5	1,4	51,7	11
Mn	35	8,5	31,6	7,6
Mo	-	-	-	-
Na	81	59	79,4	57,5
Ni	80	3,3	36,6	3,4
Se	3	0,8	15	3
Zn	45,4	41	40,3	36,7

Analizând tabelul VI, putem constata că în general complexele substanțelor minerale studiate sunt mai puțin solubile în alcool decât în apă, ceea ce se explică prin prezența substanțelor minerale în concentrații mai mici în tincturi.

Tabelul VII. Raportul dintre substanțele minerale esențiale ale plantei medicinale *Calendula officinalis* L.

Raporturi elementare	Flores cum calycibus			Herba		
	Drog	Extract apos	Extract alcoolic	Drog	Extract apos	Extract alcoolic
Na / K	1 : 7	1 : 3,6	1 : 7,6	1 : 7	1 : 4,5	1 : 10
Ca / Mg	2 : 1	1,2 : 1	1 : 1	2 : 1	1 : 1	1,5 : 1
Zn / Cu	3 : 1	4 : 1	1 : 1	3 : 1	2,5 : 1	1,4 : 1
Fe / Cu	8 : 1	3 : 1	1,5 : 1	8 : 1	2 : 1	1 : 2

Solubilitatea fiecărei substanțe minerale prezintă o anumită legitimitate în cazul fiecărui organ al plantei (Tabelul VI). Examinând tabelul solubilității putem spune că solubilitatea complexelor organice ale substanțelor minerale în soluțiile extractive apoase variază între 16% (Cr) și 80% (Ni), iar în soluții extractive alcoolice solubilitatea acestora se găsește între valorile de 0,8% (Se) și de 90% (Cu, K).

Având în vedere importanța deosebită a raporturilor dintre unele elemente în fiziologia umană, nu este indiferentă relația dintre ele în preparatele farmaceutice, dacă ne gândim la o eventuală influențare a medicației administrate (Tabelele VII).

CONCLUZIE

Urmărind conținutul de substanțe minerale al diferitelor organe ale plantei medicinale *Calendula officinalis* L. și al extractelor acestora putem spune, că din punct de vedere fitoterapeutic extractele apoase sunt mai avantajoase, deoarece complexele substanțelor minerale studiate prezintă o solubilitate mai mare decât în extractele alcoolice. Cantități relativ mari de Mg, Mn, Se, am regăsit în extractele apoase ale organelor aeriene ale plantei. Soluția extractivă apoasă a fructelor se remarcă printr-un conținut semnificativ de Cu. Complexele de Ca sunt mult mai solubile în soluții extractive apoase, decât în cele alcoolice, pe când K și Zn prezintă concentrații mai mari în soluții extractive alcoolice.

Solubilitatea relativ mare a unor elemente ce prezintă o oarecare impuritate (Al, Ni) presupune un examen toxicologic al acestor preparate. Paralel cu analiza fitochimică a plantei recomandăm și examinarea solului pentru eliminarea unor impurificări cauzate de mediul ambiant.

Dacă avem în vedere conținutul de substanțe minerale ale diferitelor organe precum și solubilitatea acestora, printr-o proporționare justă a acestora în preparate fitoterapeutice (ceaiuri, tincturi) am putea întregi efectul terapeutic propriu-zis al acestor preparate. Determinările cantitative a substanțelor minerale din plantele medicinale au importanță deosebită și în perfecționarea unei kemotaxonomii numerice organice.

BIBLIOGRAFIE

1. ISAAC O - *Calendula officinalis* L. - Die Ringelblume - Portret einer Arzneipflanze, Zeitschrift für Phytotherapie, 1994, 16:357-370
2. HANSEL K, KELLER K, RIMPLER H, SCHNEIDER G (Hrsg) - *Hangers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis* - 6 Springen Verlag, Berlin-Heidelberg-New York - London - Paris, 1994:601 - 611
3. MATEROVA I, GRANCAIOVA Z - *Phytochemical overview of the components of Calendula officinalis L. and their therapeutic evaluation*, Cesk-Farm, 1992, 41:173 - 176
4. OCIOZYNSKA I, NARTOWSKA J, STRZELECKA H - *Studies on chemical composition of Calendula officinalis L. inflorescence*, Herba - Pol, 1977, 23:191-199
5. KLOUCHEK POPOVA E, POPOV A, PAVLOVA K, KRUSTEVA S - *Influence of the physiological regeneration and epithelization using fractions isolated from Calendula officinalis*, Acta Physiol Pharmacol Bulg, 1982, 8:63-67
6. BOUCAUD - MATRE Y, ALGERNON O, RAYNAUD J - *Cytotoxic and antitumoral activity of Calendula officinalis extracts*, Pharmazie, 1988, 43:220 - 221
7. KALVATCHEV Z, WALDER R, GARZANO D - *Anti - HIV activity of extracts from Calendula officinalis flowers*, Biomed - Pharmacother, 1997, 51:176-180
8. LENCHES O, KISS B - *Kerti körömvirág - Calendula officinalis L., Olaj, szappan, kozmetika*, 1996, 45:153 - 155
9. WINGE RK, PETERSON VJ, FASSEL VA - *Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy : prominent lines*, Appl Spectrosc, 1979, 33 :206 - 219
10. RACZ G, BODON J, TÖLGYESI GY - *Chemotaxonomical and biochemical observation in the course of the determination of the mineral content of 41 plant species*, Herba Hung, 1978, 17:32 - 39
11. CHAKURSKI I, MATEV M, STEFANOV G, KOICHEV A, ANGELOVA I - *Treatment of duodenal ulcers and gastroduodenitis with a herbal combination of Symphitum officinalis and Calendula officinalis with and without antacids A*, Vutr - Boles 1981, 20:44-47
12. BENTON J - *A mikroelemek meghatározásának műszerei - analitikai módszerei*, Kémiai Közlemények, MTA, Bp, 1988, 70:255-273
13. XXX Farmacopeea Română Ediția a X-a

Studiul conținutului în substanțe minerale ale plantei medicinale

Silybum marianum (L.) Gaertner

Fekete Tünde¹, Szentmihályi Klára², Kery Ágnes³, Csedo Carol¹

Autorii au determinat cantitativ 14 substanțe minerale din diferite organe ale plantei medicinale *Silybum marianum* (L.) Gaertn., precum și din extractele apoase și alcoolice obținute conform prescripțiilor din FRX din diferite organe, folosind metoda spectrofotometrică ICP-AES. Rezultatele obținute ne arată cantități însemnate de micro și macroelemente importante atât din punct de vedere al fiziologiei plantei, cât și din punct de vedere farmacologic. Am constatat că în preparatele apoase solubilitatea complexelor acestor substanțe minerale este mai mare decât în preparatele alcoolice. Excepție prezintă cuprul și zincul în unele preparate. Solubilitatea complexelor metalelor grele este foarte scăzută în ceaiuri, ceea ce prezintă un avantaj pentru aceste preparate.

Cuvinte cheie: *silybum marianum*, substanțe minerale, extracte

Content of mineral substances of lady's thistle (Silybum marianum L.) herba, fruits and flowers were measured by ICP-AES technique. 14 elements were determined after digestion in teflon vessels. The measurement of mineral substances of plants is important in view of plant physiology and pharmacology as well. Significant amount of Mg, Se and Zn were detected in lady's thistle herba, fructus and flowers. In the course of tea making, concentration of elements Cu, Mg, Mn and Se is significant dissolution of compounds of these elements. In the alcoholic extracts concentration of Cu and Zn of herba were significant. Insignificant dissolution of compounds of some elements (Al, Cr, Ni) in teas are favorable in pharmacological aspect.

Key words: *silybum marianum*, mineral substances, extract

Interesul crescut față de plantele medicinale explică creșterea numărului lucrărilor științifice ce studiază principiile active ale plantelor medicinale și clarifică totodată și mecanismele de acțiune ale componentelor.¹

Lucrarea de față prezintă studiul unor componente anorganice și anume a unor micro și macroelemente în diferite organe ale plantei medicinale *Silybum marianum* (L.) Gaertner, precum și în extractele apoase și alcoolice ale acestor organe.

Silybum marianum (L.) Gaertner, sin. *Cardus marianum* L., cunoscută în limba populară sub numele de armurariu, plantă erbacee din familia Asteraceae, este originară din zona mediteraneană (Africa de Nord, Asia Mică, America de Sud), la noi în țară fiind numai cultivată. Din punct de vedere terapeutic sunt valorificate frunzele și fructele, cunoscute sub denumirea de Cardui marie fructus.²

Componentul principal al fructelor plantei medicinale *Silybum marianum* este silimarina (1,5-3%), care este un amestec a silibinei, a silicristinei și a silidianinei.^{3,4} S-au identificat între componenți și forme de 3-dezoxiderivați a silicristinei și a silidianinei (silimonina), a izosilicristinei, a izosilibinei: neosilihermmina-A și neosilihermmina-B; 2,3-dehidrosilibina precum și pentamere ale silibinei (silinomere) tot din fruct. Părțile aeriene ale plantei conțin flavonoizi: taxifolina, cvercetina, dihidro-kemferolul, kemferolul, apigenina, narigenina, eridictiolul, crisoeriolul și ^{5,6} - dihidroxicromona, precum și dehidrodiconiferil-alcoolul. Continutul de uleiuri grase al fructelor este de 20-30%, componentul principal fiind acidul linoleic (50-60%). Alți componenți sunt: acidul oleic (20-35 %), acidul palmitic (9 %), acidul linolenic (1,44%), acidul stearic (5%), acidul arachidonic (3%), și acidul behenianic (3%). În fruct sunt prezenți: toxiferolul (38%) și steroli (630mg%), dintre care colesterolul, campesterolul, stigmasterolul și sitosterolul s-au dovedit esențiali. Între alte componente s-au mai izolat proteine (25-30%) și mucilagii (5%). În primul rând fructele plantei sunt utilizate în terapia ficatului. Silimarina stă la baza produsului realizat de industria de medicamente indigenă: Silimarina, precum și a preparatului Nattermann: Legalon.⁷

¹Catedra de Farmacognozie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

²Centrul de Cercetare de Chimie al Academiei Științifice Ungare, Budapesta, Ungaria

³Universitatea de Medicină "Semmelweis" din Budapesta, Ungaria
Adresă de corespondență: Tünde Fekete, Catedra de Farmacognozie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, Nr 38, Târgu-Mureș

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru determinarea conținutului în substanțe minerale am folosit diferite organe ale plantei medicinale *Silybum marianum* L., cultivată într-un mediu mai puțin poluat, în Grădina de plante medicinale al UMF Târgu-Mureș.

Probele prealabil uscate și pulverizate (sitele cof. FRX), le-am cântărit (cca. 500mg) în vase de teflon pentru a le mineraliza cu un amestec de 5 ml de acid azotic (65%) și de 2 ml de peroxid de hidrogen. Probele mineralizate le-am trecut cantitativ prin spălare cu apă distilată în baloane cotate de 25 ml. La determinarea cantitativă a elementelor am pregătit diferite diluții.

Din toate organele studiate am pregătit extracte apoase (soluții 6%, FRX) și extracte alcoolice (soluții 10%, FRX) cu alcool 70 grade. Câte 10 respectiv 20 de ml din extracte i-am folosit pentru evaporare, după care i-am mineralizat cu acid azotic 65%, respectiv cu un amestec de acid azotic 65% și peroxid de hidrogen. Probele mineralizate le-am pregătit pentru determinări cantitative în modul prescris anterior.

La determinări cantitative am folosit metoda spectrofotometrică ICP-AES, măsurătorile fiind efectuate cu spectrofotometrul de tip Atom Scan 25 ICP (al firmei Thermo Jarrell Ash Corporation) în care se excită plasma de argon de 8000-10000 (grade Kelvin) prin inducție de către un generator (27,12 Mhz) de o capacitate de 2 kw frecvență de radio. Sistemul optic este alcătuit de un monocromator de vacuum de tip Czerny-Turner și de doi fotomultiplicatori (R 427 și R 889), o grilă optică 2400 și 1200 linii pe mm. Intervalul de sesizare: 160-850 nm. Puterea de separare: 0,008 nm/0,04 nm. Pentru standardizarea aparatului am folosit soluții standard Merck pentru ICP-AES, care au compoziții asemănătoare și de aceeași matrice cu soluțiile pregătite din probele plantei. Am efectuat două calibrări exacte, am programat un timp de trei ori trei secunde, corecții de sensibilizare și scăderi automate. La fiecare probă am efectuat trei cântăriri paralele. Spectrofotometrul ICP-AES necesită probe în stare lichidă. În cazul nostru s-a găsit a fi optim intervalul de 200-300 nm, la care am sesizat cel mai bine substanțele minerale studiate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În cazul fiecărei probe am determinat cantitativ conținutul a 14 substanțe minerale: Al, Ca, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Se, și Zn. Cantitățile măsurate prin metoda ICP-AES sunt cuprinse în tabelul I.

Tabel I. Conținutul de substanțe minerale ale organelor plantei medicinale *Silybum marianum* (L.) Gaertner

Element	Herba		Fructus		Flores	
	C	D	C	D	C	D
Al	61,481	4,028	20,379	3,724	60,338	2,115
Ca	19912,75	291,1	5885,25	65,2	6388,75	82,6
Co	0,249	0,024	0,14	0,059	s.l.o.	-
Cr	0,303	0,025	0,688	0,155	1,00	0,546
Cu	13,986	0,585	18,61	0,342	10,964	0,355
Fe	78,784	0,834	56,974	1,157	84,995	0,298
K	71332	1816	4829,1	36,2	21492	101
Mg	2692,5	20,4	2875,75	37,7	2375,5	20,4
Mn	20,595	0,233	23,247	0,296	18,954	0,239
Mo	0,485	0,025	s.l.o.	-	0,568	0,091
Na	1879,3	29,6	76,731	1,216	365,53	7,05
Ni	2,285	0,171	1,203	0,401	1,461	0,285
Se	196,4	5,00	76,56	4,89	145,6	1,9
Zn	36,736	1,119	37,639	0,345	38,08	129

C - concentrația substanței minerale (mg/kg)

D - dispersia

s.l.o. - sub limita de observație

Studiind conținutul substanțe minerale ale diferitelor organe ale plantei medicinale *Silybum marianum* L. Gaertner, se poate constata că elementele cu o deosebită importanță fiziologică ca de exemplu: Cu, Fe, Mn, Mg și Zn sunt prezente în cantități caracteristice fiecărui organ. Cantități foarte diferite și totodată foarte mari am putut măsura pentru Ca, K și Na. Valoarea acestora diferă de la o perioadă de dezvoltare la alta, dar poate fi caracteristică (după cum am observat și în literatura de specialitate) distribuirea acestor substanțe minerale în cursul dezvoltării plantei în diferite procese biologice. Părțile aeriene ale armurariului conțin cantități foarte mari de Ca, K, Na, Se, Zn, și Ni, iar Cu, Mg, și Mn se concentrează în fruct.

La aprecierea extractelor apoase putem constata că solubilitatea complexelor substanțelor minerale studiate arată diferențe foarte mari (Tabelul II).

Tabel II. Conținutul de substanțe minerale al extractelor apoase la plantei medicinale *Silybum marianum* L. (mg/kg)

Element	Herba		Fructus		Flores	
	C	D	C	D	C	D
Al	28,373	0,292	4,721	1,463	8,483	0,268
Ca	6316,85	26	647,66	13,54	850,94	166
Co	0,688	0,98	0,101	0,061	s.l.o.	-
Cr	0,313	0,171	s.l.o.	-	0,298	0,181
Cu	5,118	0,128	10,887	0,109	4,2	0,123
Fe	12,893	0,23	7,519	0,091	8,909	0,128
K	25316	570	2759,7	2,7	11847	166
Mg	1783,8	89,6	526,685	7,43	2476,51	21,6
Mn	11,342	0,105	1,553	0,028	3,7	0,042
Mo	0,247	0,117	0,301	0,108	0,45	0,172
Na	612,455	18,31	158,19	4,3	724,735	18,6
Ni	0,649	0,147	0,997	0,125	0,67	191
Se	9,596	0,126	4,807	0,014	7,801	0,148
Zn	11,06	1,234	2,246	0,184	7,368	0,088

C - concentrația substanței minerale (mg/kg)
D - dispersia
s.l.o. - sub limita de observație

Tabel III. Conținutul de substanțe minerale al extractelor alcoolice al plantei medicinale *Silybum marianum* L. (mg/kg)

Element	Herba		Fructus		Flores	
	C	D	C	D	C	D
Al	6,8	0,34	1,807	0,054	2,25	0,407
Ca	934,64	5,28	205,24	1,56	77,55	6,5
Co	0,123	0,048	0,077	0,054	s.l.o.	-
Cr	0,2	0,19	s.l.o.	-	0,182	0,064
Cu	7,261	0,09	7,199	0,096	3,937	0,055
Fe	6,787	0,07	2,255	0,07	3,576	0,74
K	4913,655	675	2721,23	24,95	7362,46	82,5
Mg	897,7	0,06	359,95	7,36	400,168	6,8
Mn	1,978	0,03	0,44	0,022	0,577	0,015
Mo	0,133	0,103	0,197	0,031	0,256	0,125
Na	194,568	31,1	77,117	1,64	118,088	1,573
Ni	2,356	0,696	0,982	0,072	0,67	0,1
Se	2,085	0,096	0,481	0,06	1,326	0,029
Zn	29,241	0,229	1,75	0,125	5,916	0,092

C - concentrația substanței minerale (mg/kg)
D - dispersia
s.l.o. - sub limita de observație

Putem spune că din cantitățile găsite în plantă, cam o treime se regăsesc în extractele apoase din substanțele minerale. Putem remarca cantitatea mare de Mg, care poate trece în infuziile obținute din tulpina și din florile plantei, cu o valoare deosebită în stările carentiale de magneziu. Putem constata că cele mai semnificative cantități de substanțe minerale se regăsesc în preparatele apoase obținute din părțile aeriene ale plantei. În preparatele apoase ale fructelor am găsit cantități scăzute de K, comparativ cu cele existente în plantă, cantități ce ar putea influența foarte mult activitatea inimii.

Extractele alcoolice ale diferitelor organe ale plantei medicinale *Silybum marianum* L. conțin cantități relativ mici de substanțe minerale (Tabelul III). Numai cuprul și zincul prezintă o concentrație mai mare în aceste extracte. Tincturile conțin cantități infime de Fe, iar Ni apare într-o cantitate destul de mare, datorită unei eventuale poluări.

Studiind datele obținute putem remarca faptul că raportul dintre elementele importante din punct de vedere fiziologic (Na:K;Ca:Mg; Zn:Cu; Fe:Cu) este între limitele optime atât în plantă cât și în extractele acesteia, excepții prezentând extractele apoase și alcoolice ale fructelor.

CONCLUZII

Studiind conținutul de substanțe minerale ale plantei medicinale *Silybum marianum* (L.) Gaertn. și a extractelor sale, se observă că din punct de vedere fiziologic extractele apoase se dovedesc a avea efecte terapeutice mai însemnate. Solubilitatea complexelor substanțelor minerale în aceste extracte este mai mare decât în preparate alcoolice. S-au găsit cantități considerabile de Mg, Se și de Zn atât în plantă cât și în extractele apoase ale acesteia. Proprietatea manganofilă a plantei demonstrează cantitatea însemnată de Mn care s-a găsit în plantă, mai ales în părțile aeriene. Este indicat examenul toxicologic al preparatelor fiindcă datele ne justifică solubilitatea mare a complexelor metalelor grele în preparate apoase. Față de datele din literatura de specialitate am reușit să depistăm o cantitate destul de însemnată de Se, ceea ce ne sugerează importanța deosebită pe care ar putea-o avea aceste preparate în creșterea imunității organismului. Ținând seama de cantitățile de substanțe minerale determinate putem recomanda obținerea de preparate farmaceutice din organele plantei în vederea

întregirii tratamentului de bază, urmărind și completarea carențelor minerale. Paralel cu analiza plantei recomandăm și examinarea solului din punct de vedere al substanțelor minerale, analiză ce ar putea da răspuns în cazul unei impurificări cauzate de mediul ambiant.

BIBLIOGRAFIE

1. BROWN, D. J.- PHYTOTHERAPY - *Herbal medicine meets clinical science*, National-Association of Retail Drug-gists Jurnal, 1966 (May), 118:41-51.
2. WICHL M., - *Tee drogen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1989 :331-335.
3. SZILAJTIS, OBLIEGO, R., KOWALAWSKA, K. - *Spectrophotometric method for determination of flavone lignans and silybin in crude drug and its preparations from Silybum marianum L. (Gaertn.)*, Herba Polonica, 1984, 30 (1) :27-34.
4. AWANG D. - *Milk thistle*, Can. Pharm. J., 1993, 126 (Okt) :403-422.
5. SCHNEIDER, G. - *Arzneidrogen*, Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zurich, 1990 :124-132.
6. KHAFAGY S. M., SALAM N.A., HAMID R. A. - *Constituents of Silybum marianum (L.) Gaertn. (Compositae)*, Sci.Pharm., 1981, 38 (Apr.) :377-381.
7. GRAUDS, C. - *Milk thistle - potential lifesaver*, Pharm. Times (Pharmacy Times), 1996, 62 (mar) :95-105.



Studiul comparativ al conținutului în flavonoizi a frunzelor diferitelor specii de *Corylus*

Foriș Izabella¹, Dusa Silvia¹, Csedő Carol²

În lucrare sunt prezentate rezultatele obținute la studiul calitativ și cantitativ al flavonoidelor prezente în frunzele speciilor de *Corylus avellana* și *Corylus colurna*. Determinarea cantitativă a flavonoidelor și materiilor tanante s-a efectuat spectrofotometric.

În urma determinărilor s-a ajuns la concluzia că frunzele speciei *Corylus avellana* conțin cantități mai ridicate de flavonoide și materii tanante decât frunzele speciei *Corylus colurna*. Cu maturizarea frunzelor se observă o creștere a conținutului de materii tanante.

Cuvinte cheie: flavonide, *corylus avellana*, *corylus colurna*

The work presents the results obtained after a qualitative and quantitative study of the flavonoids present in the leaves of *Corylus avellana* and *Corylus colurna* species. The spectrophotometric method was used for the quantitative determination of the flavonoids and of the tanning materials. These determinations led to the conclusion that the leaves of *Corylus avellana* have a richer content of flavonoids and tanning materials than the leaves of *Corylus colurna*. As the leaves mature, an increase in tanning material content can be noticed.

Key words: flavonoids, *corylus avellana*, *corylus colurna*

Alunul - *Corylus avellana* și alunul turcesc - *Corylus colurna*, plante indigene la noi în țară, nu sunt pe deplin exploatare ca și drog vegetal. Se folosește ca înlocuitor a două droguri: *Hamamelidis folium* și *Hamamelidis cortex*, care pot fi impurificate sau falsificate cu frunze sau scoarță de alun datorită compoziției asemănătoare.²

Substanțe active: *Coryli folium* poate fi inclus în clasa substanțelor cu conținut în flavonoide și materii tanante.¹

Acțiune farmacologică: există numeroase cercetările care se ocupă cu studiul farmacologic al extractelor vegetale cu conținut bogat în flavonoide, care au pus în evidență proprietățile lor antiinflamatoare, antiseptice, antimicrobiene, antiulcerigene, antispastice și chiar antitumorale. Extractele acestor plante se aplică în dermatologie pentru tratamentul unor leziuni, ulceratii, în tratamentul edemului inflamator în boli de prostată (hiperplazia benignă de prostată), iar unii autori recomandă chiar ca și remedii antidizenterice și antimicrobiene, precum și în stări febrile ale unor manifestări gripale.

MATERIAL ȘI METODĂ

În scopul comparării conținutului de flavonoide și materii tanante prezente în frunzele speciilor de *Corylus avellana* și *Corylus colurna*, în 1997 s-au recoltat frunze în lunile de vară, din mai până în septembrie, din două în două săptămâni, de pe aceleași plante. Drogurile uscate și mărunțite corespunzător s-au supus analizei cantitative.

S-au preparat extracte metanolice după metoda stabilită^{4,5} a fi optimă pentru extracția flavonoidelor: metanol de 70%, temperatura de extracție 60°C, timp de extracție 35 minute în aparat cu refrigerent cu reflux.

Extractele astfel obținute s-au supus determinării cantitative a flavon-glicozidelor prezente, determinării flavonoidelor totale obținute printr-o hidroliză acidă și determinării materiilor tanante.

Dozarea flavonoidelor totale obținute prin hidroliză acidă se realizează în urma hidrolizei flavon-glicozidelor prezente prin fierbere cu acid clorhidric și metenamină, după care se extrag cu acetat de etil și se dozează spectrofotometric, prin complexare cu $AlCl_3$.

Reactivi necesari:

- soluție de metanol 70%,
- Hexametilentetramină: 50 mg/10 ml apă bidistilată, proaspăt preparată,
- sol. $AlCl_3$ (0,2g/100 metanol cu 5% acid acetic),
- sol. CH_3OH cu 5% acid acetic,

¹Disciplina de Chimie Analitică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Disciplina de Farmacognosie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Foriș Izabella, Disciplina de Chimie Analitică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38, Târgu-Mureș

- Acetat de etil saturat în apă: (250 ml. Acetat de etil + 25 ml apă - se agită 3' într-o pâlnie de separare apoi după 3' se separă),

- HCl 25% (67,6% ml sol. 37% se diluează la 100 ml cu apă distilată).

Mod de lucru

0,5 g de drog, cu dimensiunea particulelor între 315-250 mm, s-au supus extracției cu 20 ml metanol 70% în aparat cu refrugerent cu reflux timp de 35 de minute; extractul se concentrează la 5 ml, din acesta o parte se folosește la dozarea flavonoidelor totale și o parte la dozarea flavon-glicozidelor.

Se iau 2 ml de extract și se hidrolizează adăugând 1 cm³ hexametilentetramină proaspăt preparată, 2 cm³ sol. HCl 25% și 20 cm³ acetonă, se fierb într-un aparat cu refrigerent cu reflux, 30 de minute; după răcire se filtrează în balon cotat de 100 ml și se aduce la semn cu acetonă. 20,0 cm³ din această soluție se aduc într-o pâlnie de separare, se adaugă 20 cm³ apă și se extrage 1×15 cm³ și 3×10 cm³ acetat de etil saturat cu apă.

2 ml din extract se supun dozării spectrofotometrice, fără hidroliză în scopul determinării flavon-glicozidelor.

Pentru determinarea spectrofotometrică se iau două baloane cotate de 25 cm³, se prepară proba și un martor în felul următor:

- *proba (P)*: într-un balon de 25 ml se iau 2 ml de filtrat se adaugă 3 ml de soluție AlCl₃ și se completează la semn cu metanol acidulat,

- *martor (M)*: într-un balon cotat de 25 ml se iau 2 ml extract și se completează la semn cu metanol acidulat.

După 30 minute se fotometrează proba față de martor la $\lambda = 420$ nm în cuvă de 1 cm.

Rezultatele s-au exprimat în hiperozidă știind care are absorbanța specifică $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 500$ la lungimea de undă $\lambda = 420$ nm.

S-au efectuat din fiecare probă 5 determinări paralele.

Materii tanante s-au determinat prin metoda pulberii de piele; polifenolii neadsorbiți pe pulberea de piele formează cu acidul fosfowolframic un compus colorat, fotometrabil.

Reactivi necesari:

- Reactiv Folin: la 10,00 g wolframat de sodiu se adaugă 8,0 ml H₃PO₄ 85% și 75,0 ml apă, se încălzește pe baia de apă 3 h, într-un aparat prevăzut cu refrigerent cu reflux, se lasă în repaus 12 h, apoi se filtrează.

- soluție Na₂CO₃ 38% în apă.

- soluție standard de pirogalol, 0,05 g pirogalol proaspăt sublimat (p.t.=133 °C), se dizolvă într-un balon cotat de 100 ml în apă distilată.

Din această soluție se diluează 5 ml la 100 (2,5 mg%). Stabilitatea soluției este de 24 h, se păstrează ferit de lumină.

Tehnica de lucru

2,00 g de drog mărunțit corespunzător, se extrag cu 150 ml apă pe baia de apă, se filtrează.

Soluția A: - 5 ml de soluție extractivă se diluează cu apă la 25 ml

- *Proba fără pulbere de piele*: se iau 5 ml din soluția A și se diluează la 25 ml. Se iau 2 ml din aceasta și se adaugă 1 ml reactiv Folin și 17 ml de Na₂CO₃. Se agită și după 120 secunde se citește absorbanța A₁, față de apă distilată la lungimea de undă 725 nm, în cuvă de 1 cm.

- *Proba cu pulbere de piele*: se iau 10 ml din soluția A, se adaugă 1,000 g pulbere de piele, se agită 60 de minute și se filtrează. 5 ml de filtrat se diluează la 25 ml cu apă distilată. Se iau 2 ml din aceasta și se tratează în modul descris mai sus, se determină absorbanța A₁.

- *Proba standard*: se iau 2 ml din soluția standard (2,5 mg%) și se procedează ca și în cazurile anterioare, apoi se citește absorbanța A₂.

Calcularea rezultatelor se face după următoarea formulă:

$$\text{materii tanante}\% = \frac{4,2 \times 3,125 \times \Delta A}{m \times A_1}$$

- unde:

4,2 = este un factor de corecție, datorat faptului că s-a utilizat ca și substanță de referință pirogalolul;

3,125 = factor de diluție;

DA = A₁ - A₂;

m = cantitatea de drog cântărită în g.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele obținute la dozarea flavonoidelor sunt trecute în tabelul 1 și 2, iar cele obținute la dozarea materiilor tanante sunt trecute în tabelele 3 și 4.

Pentru a putea compara rezultatele, flavonoidele totale și cele glicozidate s-au exprimat în hiperozidă.

Analizând conținutul în flavonoide și materii tanante a frunzelor celor două specii *Corylus avellana* și *Corylus columnae* se observă că frunzele speciei *Corylus avellana* conțin cantități mai mari de flavonoide și materii tanante, după cum arată și graficul din figura 2.

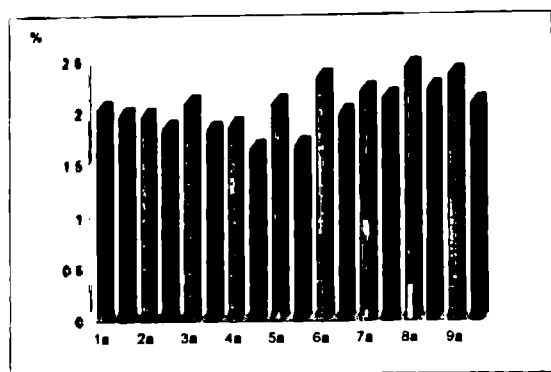


Figura 1. Diferențele de concentrație obținute în urma hidrolizei acide

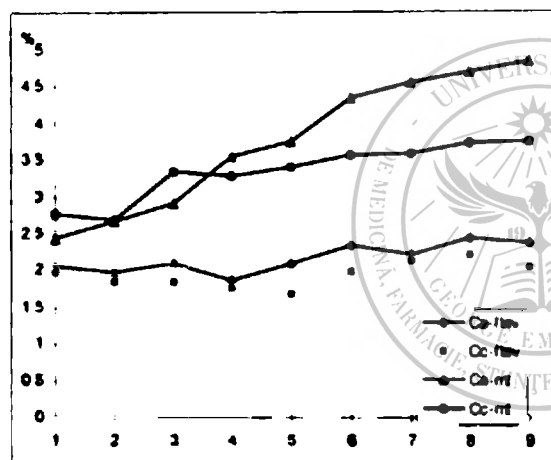


Figura 2. Variația conținutului de flavonoide și materii tanante în timp în frunzele celor două specii urmărite

La analiza cromatografică a flavonoidelor prezente în extractele frunzelor celor două specii, s-au putut identifica numai flavon-glicozide, nu și agliconi. Prin dozarea comparativă a agliconilor obținuți prin hidroliză acidă și flavon-glicozidelor se poate urmări eficiența metodei de extracție, dacă în cursul extracției se produce hidroliză sau nu.

După cum se poate observa din rezultatele obținute la dozarea flavon-glicozidelor se obțin concentrații mai mici decât la dozarea flavonoidelor totale, ceea ce denotă faptul că poate exista o cantitate redusă de agliconi sau o parte din glicozide în timpul extracției se hidrolizează (Figura 1).

Tabelul I. Rezultatele obținute pentru frunzele de *Corylus avellana*

Nr. crt.	Data recoltării	% hiperozidă flavonite totale	% Hiperozidă
1.	19.05.97	2,04 ± 0,023	1,90 ± 0,003
2.	02.06.97	1,96 ± 0,012	1,86 ± 0,022
3.	06.06.97	2,09 ± 0,011	2,00 ± 0,011
4.	30.06.97	1,87 ± 0,001	1,75 ± 0,021
5.	15.07.97	2,09 ± 0,022	1,90 ± 0,002
6.	29.07.97	2,34 ± 0,014	2,23 ± 0,003
7.	12.08.97	2,21 ± 0,021	2,15 ± 0,029
8.	28.08.97	2,44 ± 0,015	2,34 ± 0,009
9.	16.09.97	2,37 ± 0,002	2,16 ± 0,012

Tabelul II. Rezultatele obținute pentru frunzele de *Corylus colurna*

Nr. crt.	Data recoltării	% hiperozidă flavonite totale	% Hiperozidă
1.	19.05.97	1,98 ± 0,002	1,71 ± 0,009
2.	02.06.97	1,85 ± 0,023	1,75 ± 0,011
3.	06.06.97	1,84 ± 0,006	1,59 ± 0,020
4.	30.06.97	1,76 ± 0,023	1,53 ± 0,018
5.	15.07.97	1,68 ± 0,002	1,49 ± 0,022
6.	29.07.97	1,99 ± 0,011	1,75 ± 0,017
7.	12.08.97	2,14 ± 0,001	2,07 ± 0,025
8.	28.08.97	2,22 ± 0,006	2,09 ± 0,010
9.	16.09.97	2,10 ± 0,005	1,73 ± 0,021

Tabelul III. Conținutul în materii tanante ale frunzelor de *Corylus avellana*

Nr. crt.	Data recoltării	% materii tanante
1.	19.05.97	2,43 ± 0,0104
2.	02.06.97	2,66 ± 0,0032
3.	06.06.97	2,92 ± 0,0110
4.	30.06.97	3,55 ± 0,0276
5.	15.07.97	3,75 ± 0,0183
6.	29.07.97	4,35 ± 0,0208
7.	12.08.97	4,54 ± 0,0079
8.	28.08.97	4,69 ± 0,0007
9.	16.09.97	4,83 ± 0,0024

Tabelul IV. Conținutul în materii tanante ale frunzelor de *Corylus colurna*

Nr Crt	Data recoltării	% materii tanante
1.	19.05.97	2,77+0,0067
2.	02.06.97	2,69+0,0109
3.	06.06.97	3,35+0,0179
4.	30.06.97	3,27+0,0047
5.	15.07.97	3,41+0,0097
6.	29.07.97	3,56+0,0064
7.	12.08.97	3,58+0,0202
8.	28.08.97	3,72+0,0227
9.	16.09.97	3,76+0,0132

Diferența de concentrație între glicozidele hidrolizate și nehidrolizate este mică.

În urma comparării conținutului în flavonoide, respectiv materii tanante a frunzelor celor două specii de *Corylus* se pot trage următoarele concluzii:

- flavonoidele prezente în frunzele celor două specii sunt cu preponderență glicozide flavonice;

- conținutul lor în agliconi flavonici este scăzut;

- în urma extracției cu metanol 70%, 35 min., la temperatura de fierbere se extrag glicozidele;

- *Corylus avellana* conține cantități ușor mai mari de flavonoide și de materii tanante decât specia *Corylus colurna*.

S-a urmărit variația conținutului de flavonoide, respectiv materii tanante în frunzele celor două specii în funcție de data recoltării:

- flavonoidele prezintă o variație în timp, fără a exista însă o corelație netă cu maturizarea frunzelor, aceste variații apar probabil datorită condițiilor de mediu, după cum se poate vedea din figura 2.

- conținutul în materii tanante crește cu maturizarea frunzelor.

BIBLIOGRAFIE

1. HÄNSEL R, HÖRHAMMER L - *Verleichende Untersuchungen über die Flavonglycoside der Betulaceen*, Archiv der Pharmazie, 1954, Bd:287/59, 117-122
2. HÖRHAMMER L, HÄNSEL R, ENDRES W - *Zur Kenntnis Flavonglycoside aus Betulaceen*, Archiv der Pharmazie, 1956, 289:61, vol. 6:316
3. FORIS IZABELLA, DUȘA SILVIA, POCSAI Zs - *Optimizarea metodelor de separare cromatografică*, Congresul Național de Farmacie, Iași, 8-10 oct 1998, vol. rez II-397
4. FORIS IZABELLA, POCSAI Zs - *Optimizarea extracției flavonglicozidelor și materiilor tanante din Coryli Follum*, Conferința Națională de Farmacie, rezumat în Revista de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, vol. 42, Supliment 1996:76
5. SAMU Zs, BÉKÉSI K., FORIS IZABELLA, NYIREDY Sz- *HPLC determination and MPLC isolation of myricitrin from Corylus avellana*, Al 22-lea Simpozion Internațional de Cromatografie, Roma, 13-18 sept, 1998

Influența verapamilului asupra efectului antinociceptiv al unor extracte vegetale

Szőcs Dora, Maria T. Dogaru, Feszt Gheorghe

Extractele hidroalcoolice obținute din *Ballota nigra*, *Calamintha clinopodium*, *Leonurus villosus*, precum și unii blocanți ai canalelor de calciu (verapamil) au demonstrat o acțiune analgezică în testul plăcii încălzite (hot plate test) pe șoareci preselecționați. Asocierea extractelor cu verapamilul demonstrează un sinergism de acțiune între acest blocant de calciu și extractele de *Ballota nigra*. Aceste rezultate demonstrează, în cazul extractului de *Ballota nigra*, un mecanism al acțiunii analgezice mediat parțial prin intermediul opioidelor endogene.

Cuvinte cheie: analgezie, verapamil, extracte hidroalcoolice, *Ballota nigra*, *Calamintha clinopodium*, *Leonurus villosus*

In experiments performed on albino mice with the hot plate test, as well as verapamil as the aqueous and hydroalcoholic extracts of Ballota nigra, Calamintha clinopodium, Leonurus villosus, exerted antinociceptive action. In case of combined administration, verapamil enhanced synergically only the effect of Ballota extracts. These results sustain the conclusion that endogenous opioid mechanisms may have a role in the antinociceptive effect of Ballota extracts, which is partially antagonised by naloxone.

Key words: analgesia, verapamil, hydroalcoholic extracts, *Ballota nigra*, *Calamintha clinopodium*, *Leonurus villosus*

Într-o lucrare anterioară¹ am studiat efectul antinociceptiv al unor extracte apoase și hidroalcoolice obținute din trei specii de plante (*Ballota nigra*, *Calamintha clinopodium*, *Leonurus villosus*) aparținătoare familiei Lamiaceae. În cadrul acestor cercetări am pus în evidență că acțiunea antinociceptivă, îndeosebi a extractelor de *Ballota nigra*, este diminuată semnificativ prin naloxonă, sugerând participarea unui mecanism opioid endogen în producerea efectului.

Din literatura de specialitate se cunoaște că în mecanismul de acțiune al opioidelor este implicată diminuarea influxului de Ca^{2+} în celula nervoasă (McFadzean 1988, North 1993, Way și colab. 1998) și în concordanță cu acest fapt există o serie de date experimentale atestând influența sinergică a unor blocanți ai canalelor calciului, printre care a verapamilului, asupra efectului analgetic al morfinei și altor opioide (Baeyens și colab. 1988, Benedek și colab. 1984, Carta și colab. 1990, Szikszay și colab. 1986, Feszt și colab. 1992, Godfraind și colab. 1987). Unii au pus în evidență chiar efectul antinociceptiv propriu al unor antagoniști ai calciului (Del Pozo și colab. 1987).

Pornind de la aceste considerente ne-am propus ca în experiențele de față să cercetăm interacțiunea verapamilului cu extractele celor trei specii studiate din familia Lamiaceae, folosind ca metodă analgezimetrică testul plăcii încălzite (Simionovici și colab. 1983).

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele au fost efectuate pe șoareci albi, masculi, repartizați în loturi de câte 10-50, urmărind timpul de reacție (exprimat în secunde) de la introducerea animalelor pe placa încălzită la 53°C până la apariția durerii manifestate prin lîngerea labei. La determinarea timpului de reacție inițial au fost luate în experiență numai animalele la care acest timp nu depășise 15 sec; după aplicarea tratamentului cu verapamil și extractele cercetate, în sine respectiv în asociere, timpul de reacție medicamentos s-a cronometrat la 30 respectiv 60 de minute după tratament, timpul maxim de expunere fiind limitat la 45 de sec.

Verapamilul (substanță pură dizolvată în ser fiziologic) a fost injectată în doză de 10 mg/kg c pe cale s.c. înaintea administrării de extracte vegetale. Extractele apoase respectiv hidroalcoolice liofilizate ale drogurilor cercetate s-au administrat subcutanat în următoarele doze: *Ballota nigra*-0,128, 0,256, 0,512 g/kg corp,

Leonurus villosus 0,100, 0,200, 0,400 g/kg corp, *Calamintha clinopodium* 0,128, 0,256, 0,512 g/kg corp. Loturile martore au fost injectate cu ser fiziologic. Fiecare tratament s-a făcut cu un volum de 0,1 ml/10 g corp de soluție.

Efectul antinociceptiv s-a exprimat atât prin prelungirea timpului de reacție cât și procentual, luând ca analgezie 100% prelungirea timpului de reacție la 45 de secunde. S-a calculat eroarea standard a valorilor medii, iar evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut cu testul *t* Student.

REZULTATE

După cum reiese din tabelele 1, 2, 3, verapamilul în doza utilizată a manifestat o acțiune analgetică semnificativă față de placebo, corespunzând la 20,6% la 30 de minute, respectiv 18,5% la 60 de minute după tratament. Efectul antinociceptiv al extractelor studiate a fost influențat în mod diferit prin asocierea cu verapamil.

Efectul antinociceptiv al extractelor de *Ballota nigra*, dependent de doză, a fost influențat sinergic prin asocierea cu verapamil, creșterea eficacității fiind statistic semnificativă doar în patru cazuri (fie la 30, fie la 60 minute după administrare) (Tabelul 1).

În cazul extractelor de *Calamintha clinopodium* creșterea efectului analgezic prin verapamil a fost observată doar la doza cea mai mică a extractului apos, la 30 de minute după administrare (Tabelul 2).

Asocierea cu verapamil a extractelor de *Leonurus villosus* nu a modificat semnificativ efectul antinociceptiv (Tabelul 3).

DISCUȚII

Rezultatele experimentale prezentate demonstrează faptul că în testul plăcii încălzite, atât verapamilul cât și extractele vegetale cercetate au exercitat acțiune antinociceptivă, dar în condițiile asocierii cu verapamil numai efectul extractelor de *Ballota* a prezentat o creștere sinergică semnificativă, cel al extractelor de *Calamintha* și *Leonurus* rămânând practic neinfluențat.

Această cercetare ne sugerează o concluzie concordantă cu datele noastre experimentale anterioare, după care naloxona a redus semnificativ efectul antialgic al extractelor de *Ballota*, practic neinfluențând acțiunea celorlalte două specii.

La interpretarea rezultatelor menționate reamintim că naloxona este un antagonist al opioidelor, iar în mecanismul de acțiune al acestora un rol important i se atribuie și

Tabelul 1. Influența verapamilului asupra efectului antinociceptiv a extractelor de *Ballota nigra*

Grupe	Substanțe și doze administrate mg/kg c	N	Timp de reacție inițial (sec) M±ES	Diferențe la		Efect antinociceptiv (%)		Semnificația diferențelor (față de extract)	
				30 min sec, M±ES	60 min sec, M±ES	30 min	60 min	30 min p	60 min p
1	Placebo	50	10,3±0,3	1,8±0,4	1,6±0,5	5,0	4,6		
2	Verapamil 10	30	10,5±0,3	7,1±1,1	6,4±0,9	20,6	18,5		
3	EA 128	10	11,3±0,5	5,9±1,8	9,7±1,4	17,5	28,8		
4	Verapamil +EA 128	10	11,3±0,7	5,5±0,6	12,4±0,9	17,5	36,8	NS	NS
5	EA 256	10	11,7±0,7	8,5±1,4	13,4±1,2	25,5	40,2		
6	Verapamil +EA 256	10	11,7±0,6	10,6±1,4	18,1±1,2	31,8	54,3	NS	<0,02
7	EA 512	10	10,6±0,4	10,0±1,2	18,7±1,0	29,0	54,4		
8	Verapamil +EA 512	10	11,4±0,6	14,4±1,4	19,7±2,1	42,8	58,6	<0,05	NS
9	EHA 128	10	8,7±1,4	9,7±1,4	16,0±1,8	26,7	44,0		
10	Verapamil +EHA 128	10	10,1±0,8	13,8±0,8	18,3±2,1	39,5	52,4	<0,05	NS
11	EHA 256	10	11,1±1,7	11,1±1,7	16,9±2,9	35,1	49,8		
12	Verapamil +EHA 256	10	10,4±0,3	14,5±3,0	19,6±1,6	43,3	56,6	NS	NS
13	EHA 512	10	11,4±2,4	11,9±2,4	14,1±1,7	35,4	42,0		
14	Verapamil +EHA 512	10	10,3±0,5	14,5±1,8	19,7±0,9	41,8	56,8	NS	<0,01

Tabelul II. Influența verapamilului asupra efectului antinociceptiv a extractelor de Calamintha clinopodium

Grupe	Substanțe și doze administrate	N	Timp de reacție inițial (sec) M±ES	Diferențe la		Efect antinociceptiv (%)		Semnificația diferențelor (față de extract)	
				30 min sec, M±ES	60 min sec, M±ES	30 min	60 min	30 min p	60 min p
1	Placebo	50	10,3±0,3	1,8±0,4	1,6±0,5	5,0	4,6		
2	Verapamil 10	30	10,5±0,3	7,1±1,1	6,4±0,9	20,6	18,5		
3	EA 128	10	11,6±0,6	4,5±1,3	6,4±2,2	12,7	18,1		
4	Verapamil +EA 128	10	9,8±0,6	9,8±1,3	3,9±1,0	27,8	26,1	<0,001	NS
5	EA 256	10	12,6±0,7	8,6±2,4	5,3±2,2	26,5	16,3		
6	Verapamil +EA 256	10	10,6±0,8	10,8±2,4	4,8±1,4	31,4	27,9	NS	NS
7	EA 512	10	11,4±0,7	10,7±2,6	8,7±2,0	31,8	25,9		
8	Verapamil +EA 512	10	10,2±0,5	11,8±2,2	5,3±1,7	33,9	31,9	NS	NS
9	EHA 128	10	11,6±0,6	3,3±1,1	2,8±1,5	9,9	8,4		
10	Verapamil +EHA 128	10	9,7±0,5	6,7±1,2	1,2±0,6	19,0	17,3	NS	NS
11	EHA 256	10	11,4±1,7	4,6±1,4	2,3±0,9	13,7	6,8		
12	Verapamil +EHA 256	10	9,5±0,5	7,2±1,3	0,0±0,6	20,3	12,7	NS	NS
13	EHA 512	10	11,1±0,9	7,5±1,0	6,0±1,3	22,1	17,7		
14	Verapamil +EHA 512	10	9,1±0,4	9,9±1,9	2,5±1,0	27,6	20,6	NS	NS

Tabelul I. Influența verapamilului asupra efectului antinociceptiv a extractelor de Ballota nigra

Grupe	Substanțe și doze administrate mg/kg c	N	Timp de reacție inițial (sec) M±ES	Diferențe la		Efect antinociceptiv (%)		Semnificația diferențelor (față de extract)	
				30 min sec, M±ES	60 min sec, M±ES	30 min	60 min	30 min p	60 min p
1	Placebo	50	10,3±0,3	1,8±0,4	1,6±0,5	5,0	4,6		
2	Verapamil 10	30	10,5±0,3	7,1±1,1	6,4±0,9	20,6	18,5		
3	EA 100	10	10,2±0,6	2,2±1,2	1,8±0,7	6,3	5,2		
4	Verapamil +EA 100	10	10,2±0,3	4,5±0,8	3,7±1,0	12,9	10,6	NS	NS
5	EA 200	10	12,4±0,4	5,4±1,5	5,4±1,1	16,6	16,6		
6	Verapamil +EA 200	10	10,5±0,4	7,5±1,3	5,6±1,7	21,7	16,2	NS	NS
7	EA 400	10	12,1±0,4	7,4±1,4	8,7±1,6	22,5	26,4		
8	Verapamil +EA 400	10	10,0±0,7	9,6±1,7	6,1±1,6	27,4	17,4	NS	NS
9	EHA 100	20	9,9±0,4	5,4±0,9	4,4±0,8	15,4	12,5		
10	Verapamil +EHA 100	10	9,8±0,5	5,7±0,9	3,8±0,5	16,2	10,8	NS	NS
11	EHA 200	20	9,8±0,3	9,7±1,1	9,9±1,2	27,7	28,2		
12	Verapamil +EHA 200	10	9,4±0,4	8,1±1,7	6,7±1,2	22,7	18,8	NS	NS
13	EHA 400	20	9,3±0,3	14,1±1,2	12,1±1,9	29,5	34,0		
14	Verapamil +EHA 400	10	9,9±0,5	11,3±1,4	8,7±1,4	32,2	24,8	NS	NS

diminuării influxului de calciu în celula nervoasă,^{2,3,4} în timp ce verapamilul, un blocant al canalelor de calciu de tip L influențează sinergic acțiunea antialgică a opioidelor.^{5,6,7,8,9,10,11,13} De notat că membrana neuronală conține canale calcice de diferite tipuri,⁷ în special de tip N, P, Q, L, al căror blocanți selectivi pot avea deopotrivă efect antinociceptiv.^{12,14}

În sensul celor spuse mai sus, faptul că naloxona a diminuat, iar verapamilul – un blocant al canalelor calcice de tip L – a intensificat efectul antinociceptiv al extractelor de Ballota pledează pentru participarea unor mecanisme opioide endogene în producerea efectului antialgic al acestora, pe lângă alte modalități de acțiune. Rolul acestora este susținut și de faptul că naloxona n-a antagonizat complet efectul antialgic, iar sinergismul cu verapamil a fost semnificativ îndeosebi la anumite doze ale extractelor. Spre deosebire de Ballota, în cazul extractelor de Calamintha și Leonurus efectul antinociceptiv – de intensitate mai mică – se datorește îndeosebi unor modalități de acțiune în care nu sunt implicate mecanisme opioide. Rezultatele experimentale susțin deci ideea că acțiunea antialgică a celor trei specii studiate nu are la bază un mecanism unitar.

CONCLUZII

În testul plăcii încălzite,¹⁵ atât verapamilul cât și extractele apoase și hidroalcoolice obținute din speciile de Ballota nigra, Calamintha clinopodium, Leonurus villosus au exercitat acțiune antinociceptivă. În condițiile asocierii cu verapamil însă numai efectul extractelor de Ballota a prezentat o creștere sinergică semnificativă. Acest rezultat pledează în mod indirect pentru rolul unor mecanisme opioide în acțiunea antialgică a extractelor de Ballota nigra, acțiune care poate fi antagonizată parțial de naloxonă.

BIBLIOGRAFIE

1. SZÓCS DÓRA, GH FESZT, MARIA T DOGARU - Contribuții la cercetarea efectului antinociceptiv și al mecanismului de acțiune a unor plante din familia Lamiaceae (sub tipar)
2. MCFADZEAN I - The ionic mechanism underlying opioid actions, *Neuropeptides* 1988, 11:173-180
3. NORTH RA - Opioid actions on membrane ion channels, In: Opioids, (Herz A, Ed) *Handb Exp Pharmacol* vol. 104, Springer, Berlin Heidelberg New York, 1993:773-798
4. WAY WL, FIELDS HL, WAY EL - Opioid analgesics and antagonists, In: Basic and Clinical Pharmacology (Katzung BG ed) 7th edition, Appleton and Lange, Stamford, 1998:496-515
5. BAEYENS MJ, DEL POZO E - Interactions between calcium channel blockers and non-cardiovascular drugs: interactions with drugs acting at the neuromuscular or the CNS level, *Pharmacol Toxicol*, 1998, 62:59-63
6. BENEDEK G, SZIKSZAY M - Potentiation of thermoregulatory and analgesic effects of morphine by calcium antagonists, *Pharmacol Res Commun* 1984, 16:1009-1018
7. BOSSU JL - Canaux calciques du système nerveux central, *Pathol Biol*, 1993, 41:137-142
8. FESZT GH, LUPȘA R, RADULY E - Influența unor antagoniști de calciu asupra efectului antinociceptiv al unor opioide, *Revista de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș*, 1992, 38:74-80
9. GODFRAND T, MILLER H, WİBO M - Calcium antagonism and calcium entry blockade, *Pharmacol Rev* 1987, 38:321-416
10. SZIKSZAY M, SNYDER RF, LONDON ED - Interactions between verapamil and morphine on physiological parameters in rats, *J Pharmacol Exp Ther* 1986, 238:192-197
11. CARTA F, BIANCHI M, ARGENTON S, ET AL - Effect of nifedipine on morphine-induced analgesia, *Anesth Analg*, 1990, 70:493-498
12. DEL POZO E, CARO G, BAEYENS JM - Analgesic effects of several calcium channel blockers in mice, *Eur J Pharmacol* 1987, 137:155-160
13. DOGARU MT - Cercetări farmacodinamice privind efectele plantelor medicinale din familia Labiatae asupra sistemului nervos central, Teză de doctorat, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, 1993
14. MILJANICH GP, RAMACHANDRAN J - Antagonists of neuronal calcium channels: structure, function, and therapeutic implications, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995, 35:707-734
15. SIMIONOVICI M, CÂRSTEA A, VLĂDESCU C - Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor, Ed Med, București 1983

Contribuții la cercetarea efectului antinociceptiv și al mecanismului de acțiune a unor plante din familia Lamiaceae

Szőcs Dora, Feszt Gheorghe, Maria T. Dogaru

Extracțele apoase și hidroalcoolice ale celor trei plante studiate au exercitat efect antinociceptiv statistic semnificativ în funcție de doză, specia cea mai activă dovedindu-se *Ballota nigra*, urmată de *Calamintha clinopodium* și *Leonurus villosus*, atât în ce privește potența cât și intensitatea efectului. Durata acțiunii a fost lungă în special în cazul extractelor de *Ballota nigra*. Naloxona în doză de 1 mg/kg corp i.p. a influențat în mod diferit efectul antinociceptiv al extractelor. Antagonismul a fost mai evident în cazul speciei *Ballota nigra*, dar nici în acest caz nu a suprimat complet efectul antinociceptiv. În mecanismul producerii acțiunii antinociceptive a extractelor de *Ballota nigra* un mecanism opioidergic endogen poate avea un rol semnificativ, pe lângă alte mecanisme centrale și periferice, având la bază probabil creșterea endorfinelor și enkefalinelor în organism. În cazul extractelor de *Leonurus villosus* și *Calamintha clinopodium* componenta opioidergică a mecanismului de acțiune este de o importanță mai mică.
Cuvinte cheie: analgezie, testul plăcii încălzite, naloxona, extracte vegetale

From the three plants whose aqueous and hydroalcoholic extracts exerted a dose dependent antinociceptive effect, the most active was Ballota nigra, followed by Leonurus villosus and Calamintha clinopodium concerning as well the potency as the intensity of the effect. The duration of the antinociceptive action was long, especially in the case of Ballota nigra extracts. Naloxone in 1 mg/kg dose i.p. influenced differently the antinociceptive effect of the extracts. The antagonism was most striking in the case of Ballota nigra, but neither in this case did completely suppress the antinociceptive action. In the mechanism of action of Ballota nigra extracts, an endogenous opioid mechanism could have a significant role beside other central and peripheral mechanisms, probably by increasing the release of endorphins and enkefalins in organism. The opioid component of the action in the case of Leonurus villosus and Calamintha clinopodium is not so important.

Key words: analgesia, Hot plate test, naloxone, vegetal extracts

In terapia actuală, pe lângă alte medicamente se utilizează pe o scară tot mai largă preparate vegetale, fitoterapiei revenindu-i un rol crescând în practica medicală. În ce privește analgezicele, făcând abstracție de cele opioide, se cunosc relativ puține medicamente care provin din regnul vegetal. Totuși, în anii din urmă, cercetările fitofarmacologice au pus în evidență mai multe droguri dotate cu acțiune antialgică-antinociceptivă la animale de experiență (Okpanyi și colab. 1989, Rao și colab. 1990, Gorski și colab. 1993, Rácz-Kotilla și colab. 1982, 1989).

Printre drogurile vegetale cu potențial antialgic se remarcă unele specii din familia Lamiaceae, selecționate și studiate de Dogaru.¹ Autoarea a demonstrat mai multe tipuri de efecte central - deprimante ale extractelor acestor plante, inclusiv acțiunea antialgică. În

cercetarea de față am ales pentru studierea acțiunii analgezice 3 specii de plante aparținătoare familiei Lamiaceae: *Ballota nigra*, *Leonurus villosus*, *Calamintha clinopodium*, din care am preparat extracte apoase și hidroalcoolice. Urmărind scopul de a contribui la mecanismul acțiunii antinociceptive, am studiat influența unui antagonist opioid - naloxonă - asupra efectului extractelor studiate. Naloxona și congenerii săi inhibă acțiunile analgezicelor blocând receptorii opioizi (Martin 1967, Sawynok și colab. 1979, Gonzalez și colab. 1988).

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele au fost efectuate pe șoareci albi, masculi, repartizați în loturi de câte 10-50, utilizând ca metodă de analgezimetrie testul plăcii încălzite ("hot plate" test).

După determinarea timpului de reacție inițial, luând în experiență numai acele animale la care acest timp nu depășește 15 sec, s-a

aplicat tratamentul cu extractele cercetate respectiv placebo, în sine sau în asociere cu naloxonă, iar la 30 respectiv 60 de minute după tratament s-a cronometrat timpul de reacție medicamentos.

Timpul de reacție (exprimat în secunde) a fost determinat de la introducerea animalelor de experiență pe placa încălzită la 53°C până la apariția durerii manifestate prin lingerea labei.

Efectul antinociceptiv s-a exprimat prin prelungirea timpului de reacție; pe de altă parte s-a calculat efectul antinociceptiv procentual, luând ca analgezie completă (100%) prelungirea timpului de reacție la 45 sec (Simionovici și colab. 1983).¹

S-a calculat eroarea standard a valorilor medii și la evaluarea statistică a rezultatelor s-a aplicat testul *t* Student.

Extractele apoase respectiv hidroalcoolice liofilizate ale drogurilor cercetate au fost administrate subcutanat într-un volum de 0,1 ml/10 g corp în următoarele doze: *Ballota nigra* 0,128, 0,256, 0,512 g/kg corp, *Leonurus villosus* 0,100, 0,200, 0,400 g/kg corp, *Calamintha clinopodium* 0,128, 0,256, 0,512 g/kg corp.

Naloxona s-a injectat intraperitoneal în doză de 1 mg/kg corp cu 5 minute înaintea medicației antialgice. Loturile martore au fost injectate cu ser fiziologic.

REZULTATE

După cum reiese din tabelele I, III, V, extractele cercetate au exercitat acțiune antinociceptivă de intensitate dependentă de doză, prezentând deosebiri în funcție de drog și mediul de extracție utilizat. Acțiunea cea mai marcată au manifestat-o extractele de *Ballota nigra*, prezentând la toate dozele diferențe semnificative față de placebo. Efectul antinociceptiv al extractelor de *Leonurus*

villosus a fost de asemenea statistic semnificativ cu excepția extractului apos administrat în doză mică. În cazul extractelor de *Calamintha clinopodium* un efect statistic semnificativ s-a constatat doar la dozele cele mai mari, intensitatea efectului fiind asemănătoare celei consemnate la extractele de *Leonurus*. În cazul speciilor *Ballota nigra* și *Leonurus villosus* extractele hidroalcoolice au fost mai active, în timp ce la *Calamintha clinopodium* extractul apos a fost mai eficient decât cel hidroalcoolic.

Premedicația cu naloxonă (în doză de 1 mg/Kg corp) a influențat în măsură diferită efectul antinociceptiv al drogurilor studiate (v. tabelele II, IV, VI). Acțiunea extractelor de *Ballota* s-a micșorat foarte semnificativ în urma asocierii cu naloxonă deși nu a fost antagonizată complet. În cazul speciei *Leonurus*, naloxona a diminuat efectul antinociceptiv numai la 60 de min de la administrarea extractelor, cu excepția celei mai mici doze din extractul hidroalcoolic. În ce privește *Calamintha*, naloxona n-a influențat efectul extractelor apoase dar a redus semnificativ acțiunea celor hidroalcoolice administrate în doze mari.

DISCUȚII

Experiențele de față confirmă eficacitatea antinociceptivă a drogurilor studiate, extractele de *Ballota* dovedindu-se cele mai eficace.

În ce privește mecanismul de acțiune, studiul interacțiunii cu naloxonă a furnizat date relevante. Diminuarea efectului antialgic prin naloxonă indică participarea unor mecanisme opioide endogene, deoarece în doza folosită naloxona blochează selectiv receptorii opioizi.^{3,4,5} Rolul acestor mecanisme poate avea o pondere mai mare în cazul extractelor de *Ballota* și al extractului hidroalcoolic de *Calamintha*, nefiind semnificativ la celelalte

Tabelul I. Efectul antinociceptiv al extractelor obținute din *Ballota nigra*

Grupe	Substanțe și doze administrate mg/kg c	N	Timp de reacție inițial (sec) M±ES	Diferențe la		Efect antinociceptiv (%)		Semnificația diferențelor (față de lotul martor)	
				30 min sec. M±ES	60 min sec. M±ES	30 min	60 min	30 min p	60 min p
1	Placebo	50	10,3±0,3	1,8±0,4	1,6±0,5	5,0	4,6		
Extracte apoase (EA)									
2	128	10	11,3±0,5	5,9±1,8	9,7±1,4	17,5	28,8	<0,02	<0,001
3	256	10	11,7±0,7	8,5±1,4	13,4±1,2	25,5	40,2	<0,001	<0,001
4	512	10	10,6±0,4	10,0±1,2	18,7±1,0	29,0	54,4	<0,001	<0,001
Extracte hidroalcoolice (EHA)									
5	128	10	8,7±1,4	9,7±1,4	16,0±1,8	26,7	44,0	<0,001	<0,001
6	256	10	11,1±1,7	11,1±1,7	16,9±2,9	35,1	49,8	<0,001	<0,001
7	512	10	11,4±2,4	11,9±2,4	14,1±1,7	35,4	42,0	<0,001	<0,001

Tabelul II. Influența naloxonei asupra efectului antinociceptiv al extractelor de *Ballota nigra*

Grupe	Substanțe și doze administrate mg/kg c	N	Timp de reacție inițial (sec) M±ES	Diferențe la		Efect antinociceptiv (%)		Semnificația diferențelor (față de extract)	
				30 min sec, M±ES	60 min sec, M±ES	30 min	60 min	30 min p	60 min p
1	Placebo	50	10,3±0,3	1,8±0,4	1,6±0,5	5,0	4,6		
2	Naloxonă	50	10,5±0,3	0,9±0,5	1,2±0,4	2,7	3,4		
3	EA 128	10	11,3±0,5	5,9±1,8	9,7±1,4	17,5	28,8		
4	Naloxona +EA 128	10	10,8±0,6	2,1±0,4	2,7±1,3	6,1	7,9	NS	<0,01
5	EA 256	10	11,7±0,7	8,5±1,4	13,4±1,2	25,5	40,2		
6	Naloxona +EA 256	10	11,0±0,4	3,2±1,0	2,3±0,8	9,4	6,8	<0,01	<0,001
7	EA 512	10	10,6±0,4	10,0±1,2	18,7±1,0	29,0	54,4		
8	Naloxonă +EA 512	10	10,4±0,4	5,0±0,9	2,9±0,9	14,4	8,4	<0,01	<0,001
9	EHA 128	10	8,7±1,4	9,7±1,4	16,0±1,8	26,7	44,0		
10	Naloxonă +EHA 128	10	12,0±0,5	3,1±1,0	2,0±1,1	9,4	6,1	<0,01	<0,001
11	EHA 256	10	11,1±1,7	11,1±1,7	16,9±2,9	35,1	49,8		
12	Naloxonă +EHA 256	10	11,6±0,5	2,8±0,6	2,4±0,7	8,4	7,2	<0,001	<0,001
13	EHA 512	10	11,4±2,4	11,9±2,4	14,1±1,7	35,4	42,0		
14	Naloxonă +EHA 512	10	12,0±0,7	2,9±0,8	2,5±1,4	8,8	7,6	<0,01	<0,001

Legendă: EA = extract apos; EHA = extract hidroalcoolic.

Tabelul III. Efectul antinociceptiv al extractelor obținute din *Lenours villosus*.

Grupe	Substanțe și doze administrate mg/kg c	N	Timp de reacție inițial (sec) M±ES	Diferențe la		Efect antinociceptiv (%)		Semnificația diferențelor (față de lotul martor)	
				30 min sec, M±ES	60 min sec, M±ES	30 min	60 min	30 min p	60 min p
1	Placebo	50	10,3±0,3	1,8±0,4	1,6±0,5	5,0	4,6		
Extracte apoase (EA)									
2	100	10	10,2±0,6	2,2±1,2	1,8±0,7	6,3	5,2	NS	NS
3	200	10	12,4±0,4	5,4±1,5	5,4±1,1	16,6	16,6	<0,02	<0,01
4	400	10	12,1±0,4	7,4±1,4	8,7±1,6	22,5	26,4	<0,001	<0,001
Extracte hidroalcoolice (EHA)									
5	100	20	9,9±0,4	5,4±0,9	4,4±0,8	15,4	12,5	<0,01	<0,01
6	200	20	9,8±0,3	9,7±1,1	9,9±1,2	27,7	28,2	<0,001	<0,001
7	400	20	9,3±0,3	14,1±1,2	12,1±1,9	29,5	34,0	<0,001	<0,001

extracte studiate. Dar faptul că naloxona nu a inhibat complet acțiunea antinociceptivă a extractelor studiate sugerează ideea că în producerea efectului intervin și diferite alte mecanisme (centrale și periferice), având pondere variabilă de la un drog la altul.

În ce privește natura presupusului mecanism opioidergic, cunoștințele^{1,6-11} referitoare la substanțele active ale drogurilor studiate (ulei volatil, lactone sescviterpenice, flavonozide, acizi fenolici) nu justifică

presupunerea unei acțiuni agoniste la nivelul receptorilor opioizi. Este însă verosimil că extractele, mai ales cele hidroalcoolice de *Ballota* și *Calamintha*, produc o activare a mecanismelor opioidergice endogene prin creșterea eliberării peptidelor opioide (enkefaline, endorfine), iar naloxona inhibă legarea acestor peptide de receptorii opioizi.

Tabelul IV. Influența naloxonei asupra efectului antinociceptiv al extractelor de *Lenours villosus*

Grupe	Substanțe și doze administrate mg/kg c	N	Timp de reacție inițial (sec) M±ES	Diferențe la		Efect antinociceptiv (%)		Semnificația diferențelor (față de extract)	
				30 min sec, M±ES	60 min sec, M±ES	30 min	60 min	30 min p	60 min p
1	Placebo	50	10,3±0,3	1,8±0,4	1,6±0,5	5,0	4,6		
2	Naloxona 1	50	10,5±0,3	0,9±0,5	1,2±0,4	2,7	3,4		
3	EA 100	10	10,2±0,6	2,2±1,2	1,8±0,7	6,3	5,2		
4	Naloxonă +EA 100	10	12,2±0,4	2,7±0,9	-1,6±0,8	8,0	4,9	NS	<0,05
5	EA 200	10	12,4±0,4	5,4±1,5	5,4±1,1	16,6	16,6		
6	Naloxonă +EA 200	10	11,6±0,5	3,9±1,8	-0,1±1,3	11,7	0,3	NS	<0,01
7	EA 400	10	12,1±0,4	7,4±1,4	8,7±1,6	22,5	26,4		
8	Naloxonă +EA 400	10	11,4±0,5	7,3±1,2	4,2±1,0	21,7	12,5	NS	<0,05
9	EHA 100	20	9,9±0,4	5,4±0,9	4,4±0,8	15,4	12,5		
10	Naloxonă +EHA 100	10	10,0±0,6	5,1±1,5	4,0±1,2	14,6	14,5	NS	NS
11	EHA 200	20	9,8±0,3	9,7±1,1	9,9±1,2	27,7	28,2		
12	Naloxonă +EHA 200	20	10,5±0,4	5,1±0,7	4,8±0,6	14,5	13,7	<0,01	<0,001
13	EHA 400	20	9,3±0,3	14,1±1,2	12,1±1,9	29,5	34,0		
14	Naloxonă +EHA 400	10	8,8±0,4	11,2±1,2	6,6±0,9	30,9	18,2	NS	<0,02

Tabelul V. Efectul antinociceptiv al extractelor obținute din *Calamintha Clinopodium*

Grupe	Substanțe și doze administrate mg/kg c	N	Timp de reacție inițial (sec) M±ES	Diferențe la		Efect antinociceptiv (%)		Semnificația diferențelor (față de lotul martor)	
				30 min sec, M±ES	60 min sec, M±ES	30 min	60 min	30 min p	60 min p
1	Placebo	50	10,3±0,3	1,8±0,4	1,6±0,5	5,0	4,6		
Extracțe apoase (EA)									
2	128	10	11,6±0,6	4,5±1,3	6,4±2,2	12,7	18,1	NS	NS
3	256	10	12,6±0,7	8,6±2,4	5,3±2,2	26,5	16,3	<0,01	NS
4	512	10	11,4±0,7	10,7±2,6	8,7±2,0	31,8	25,9	<0,001	<0,001
Extracțe hidroalcoolice (EHA)									
5	128	10	11,6±0,6	3,3±1,1	2,8±1,5	9,9	8,4	NS	NS
6	256	10	11,4±1,7	4,6±1,4	2,3±0,9	13,7	6,8	NS	NS
7	512	10	11,1±0,9	7,5±1,0	6,0±1,3	22,1	17,7	<0,001	<0,01

Tabelul VI. Influența naloxonei asupra efectului antinociceptiv al extractelor din *Calamintha Clinopodium*

Grupe	Substanțe și doze administrate mg/kg c	N	Timp de reacție inițial (sec) M±ES	Diferențe la		Efect antinociceptiv (%)		Semnificația diferențelor (față de extract)	
				30 min sec, M±ES	60 min sec, M±ES	30 min	60 min	30 min p	60 min p
1	Placebo	50	10,3±0,3	1,8±0,4	1,6±0,5	5,0	4,6		
2	Naloxonă	50	10,5±0,3	0,9±0,5	1,2±0,4	2,7	3,4		
3	EA 128	10	11,6±0,6	4,5±1,3	6,4±2,2	12,7	18,1		
4	Naloxonă +EA 128	10	10,0±0,5	3,0±1,4	3,9±1,0	8,6	11,1	NS	NS
5	EA 256	10	12,6±0,7	8,6±2,4	5,3±2,2	26,5	16,3		
6	Naloxonă +EA 256	10	9,8±0,5	4,8±1,2	4,8±1,4	13,6	13,6	NS	NS
7	EA 512	10	11,4±0,7	10,7±2,6	8,7±2,0	31,8	25,9		
8	Naloxonă +EA 512	10	7,9±0,4	5,8±0,9	5,3±1,7	15,6	14,3	NS	NS
9	EHA 128	10	11,6±0,6	3,3±1,1	2,8±1,5	9,9	8,4		
10	Naloxonă +EHA 128	10	10,0±0,4	2,0±0,8	1,2±0,6	5,7	3,4	NS	NS
11	EHA 256	10	11,4±1,7	4,6±1,4	2,3±0,9	13,7	6,8		
12	Naloxonă +EHA 256	10	11,2±0,4	0,5±0,6	0,0±0,6	15,0	0,0	<0,02	<0,05
13	EHA 512	10	11,1±0,9	7,5±1,0	6,0±1,3	22,1	17,7		
14	Naloxonă +EHA 512	10	10,0±0,6	2,4±0,9	2,5±1,0	6,8	7,1	<0,01	<0,05

CONCLUZII

Extracțele plantelor studiate au exercitat efect antinociceptiv statistic semnificativ în funcție de dozele administrate. Atât sub aspectul potenței cât și al intensității efectului, cel mai activ s-a dovedit *Ballota nigra*, urmat de *Leonurus villosus* și *Calamintha clinopodium*.

În ce privește desfășurarea în timp a acțiunii, se remarcă durată lungă a efectului antinociceptiv, în special la extracțele de *Ballota nigra*.

Naloxona în doză de 1 mg/kg corp i.p. a influențat în mod diferențiat acțiunea antinociceptivă a extracțelor. Antagonismul a fost cel mai evident în cazul extracțelor de *Ballota nigra*, dar nici în acest caz nu a suprimat complet efectul antinociceptiv.

În mecanismul producerii acțiunii antinociceptive a extracțelor de *Ballota nigra* un mecanism opioid endogen poate avea un rol semnificativ, pe lângă alte modalități de acțiune centrale și periferice. Mecanismul opioidergic are la bază foarte probabil creșterea eliberării de endorfine și enkefaline în organism.

În cazul extracțelor de *Leonurus villosus* și *Calamintha clinopodium* componenta opioidergică a mecanismului de acțiune este de o importanță mai mică.

BIBLIOGRAFIE

1. DOGARU MT - Cercetări farmacodinamice privind efectele plantelor medicinale din familia Labiatae asupra sistemului nervos central, Teză de doctorat, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, 1993

2. SIMIONOVICI M, CÂRSTEA A, VLĂDESCU C - *Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor*, Ed Med, București 1983
3. GONZALEZ JP, BROGDEN RN - *Naltrexone*, Drugs 1988, 35:192-213
4. MARTIN WR - *Opioid antagonists*, Pharmacol Rev, 1967, 19:463-521
5. SAWYER J, PINSKY C, LA BELLA FS - *Minireview on the specificity of naloxone as an opiate antagonist*, Life Sci 1979, 25:1621-1632
6. CIULEI I, GRIGORESCU EM, URSULA STANESCU - *Plante medicinale, fitochimie și fitoterapie*, Ed Medicală, București 1993
7. GORSKI F, CORREA CR, FILKO VC ET AL - *Potent antinociceptive activity of a hydroalcoholic extract of Phyllanthus corcovadensis*, J Pharm Pharmacol, 1993, 45:1046-1049
8. OKPANYI SN, SCHIRPKE R-VON PACZENSKY UND DICKSON D - *Antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkung unterschiedlicher Pflanzenextrakte und deren Kombination in Tiermodell*, Arzneimittelforschung 1989, 39:698-703
9. RAO VSN, MEMEZES AMS, VIANA GSB - *Effect of myrcene on nociception in mice*, J Pharm Pharmacol 1990, 42:877-878
10. RACZ-KOTILLA E, ROTARU M, RACZ G, DOGARU M - *Efectul antinociceptiv al mărarului (Anethum graveolens L)*, Revista Medicală 1989, 35:191-194
11. RACZ-KOTILLA E, DOGARU MT, JÓZSA I, RACZ G - *Acțiunea extracțelor de Ballota nigra și Calamintha clinopodium Spem - asupra sistemului nervos central la soareci*, Note botanice, Ed 1983, 17:57

Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor. Sisteme chimice de livrare

Tókéş Béla

Prospectarea medicamentelor bazată pe retrometabolism include două metode distincte în vederea îmbunătățirii indicelui terapeutic al medicamentului. Una din ele este concepția sistemelor chimice de livrare. Aceasta este definită ca o moleculă biologic inactivă care se transformă în câteva etape în medicamentul activ și totodată înlesnește livrarea acestuia la o anumită țintă, situs sau organ, pe baza unei activități enzimatică predictibile. Autorul prezintă clasificarea acestor sisteme și aduce numeroase exemple din acest domeniu.

Cuvinte cheie: retrometabolism, sisteme chimice de livrare

The retrometabolism based drug design approaches include two distinct methods to improve the therapeutic index of a drug. One is the general concept of chemical delivery systems (CDS). A CDS is defined as a biologically inert molecule that requires several steps in its conversion to the active drug and that enhances drug delivery to a particular target site or organ, based on predictable enzymatic activation. The author presents a classification of these systems and provides many examples for this domain.

Key words: retrometabolism, chemical delivery systems

După cum am arătat în nota anterioară,¹ în cadrul abordării sistemelor chimice de livrare (CDS), pentru a converti medicamentul într-o formă de precursor inactiv, în molecula sa sunt introduse două tipuri de grupări bioscindabile: (1) un traser organotrop (targeting, T), răspunzător de fixarea specifică pe țintă; (2) funcții modificatoare ($F_1, \dots, F_n$) care pot servi drept lipofilizanti, protejează unele funcții sau reglează unele proprietăți moleculare adecvate pentru a preveni conversiile metabolice premature, neașteptate. Se observă că ideea CDS a evoluat din conceptul de "prodrug" (precursor, profarmacon), dar în final diferă esențial de acesta.^{2,3} Profarmaconii conțin una sau mai multe grupări F pentru o livrare protejată sau intensificată, dar ei nu conțin funcții T. Sistemele chimice de livrare vor fi activate și transformate în medicamentul dorit printr-o metabolizare prospectată, la locul de acțiune, fără să aibă loc nici un alt proces metabolic. Aceste sisteme pot fi împărțite în câteva clase:⁴

(1) sisteme chimice de livrare fizico-chimico-enzimatic,

(2) sisteme chimice de livrare trasoare organotrope activate enzimatic,

(3) sisteme chimice de livrare de tipul ancorelor tranzitorii.

SISTEME CHIMICE DE LIVRARE FIZICO-CHIMICO-ENZIMATICE

În această abordare, medicamentul este modificat pe cale chimică, în vederea introducerii unor funcții protectoare și a grupării T. După administrare, CDS-ul rezultat este distribuit în tot corpul. În urma unor reacții enzimatică previzibile are loc îndepărtarea funcțiilor protectoare și modificarea grupării T, ajungându-se astfel la o formă a precursorului ($T'D$), încă inactivă, dar cu proprietăți fizico-chimice mult modificate. În timp ce acești intermediari sunt eliminați în mod continuu din "restul corpului", procesele de intrare-ieșire la compartimentul țintă nu sunt aceleași din cauza prezenței unei membrane specifice sau a altor bariere de distribuție, și ele vor realiza o concentrație specifică compartimentului, permițând elaborarea medicamentului activ numai la locul de acțiune. De exemplu, bariera hemato-encefalică (blood-brain-barrier, BBB) poate fi considerată ca o membrană biologică, permeabilă pentru mulți compuși lipofili, dar nu și pentru molecule hidrofile. Astfel, dacă un CDS lipofil pătrunde în creier și aici se transformă într-o moleculă hidrofilă, se poate admite că această localizare centrală se va concentra aici, nemaiputându-se ieși. Aceleași conversii au loc și în restul corpului, dar produșii sunt eliminați periferic în mod continuu.

În principiu, multe grupări pot servi drept funcții în compoziția unor asemenea sisteme. Una, descoperită relativ recent de Bodor și

colaboratorii, se bazează pe sistemul redox 1,4-dihidrotrigonelină/trigonelină și s-a dovedit a fi cea mai utilă drept trasor organotrop cerebral (Figura 1).^{5,6} Această grupare intră în compoziția sistemului de coenzime omniprezent în organism NAD^+/NADH .

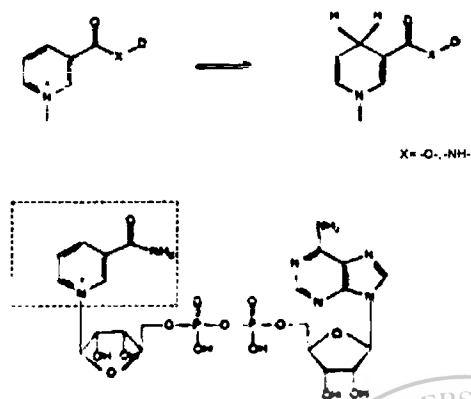


Figura 1. Sistemul redox trigonelină/1,4-trigonelină. Prezența sa în NAD^+ .

În acest caz, forma lipofilă (T) este transformată "in vitro" în forma cuaternară hidrofilă (T^+). Produsul T^+ este localizat în creier, dar este eliminat ușor din restul corpului. După un timp relativ scurt, medicamentul D, fixat în forma inactivă T^+D , va fi prezent practic numai în creier, asigurându-se o eliberare cerebral-specifică (Figura 2).

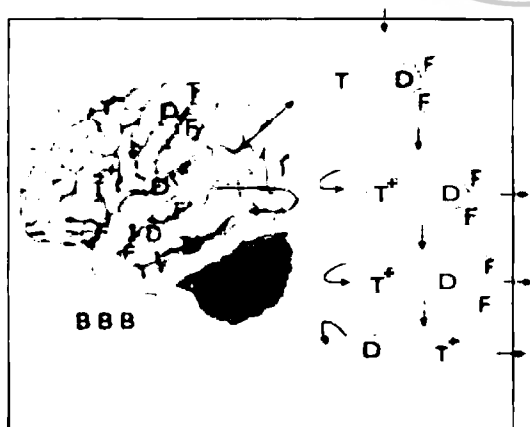


Figura 2. Schema CDS-ului fizico-chimico-enzimatic și a trecerii barierei hemato-encefalice.

Din numeroasele exemple din acest domeniu,^{7,8} amintim sistemul chimic de livrare al

estradiolului (Figura 3). Coeficienții $\lg P$ și $\lg D$ ilustrează modificările semnificative în proprietățile de repartitie ($\lg P > 0$: lipofil; $\lg D < 0$: hidrofil).

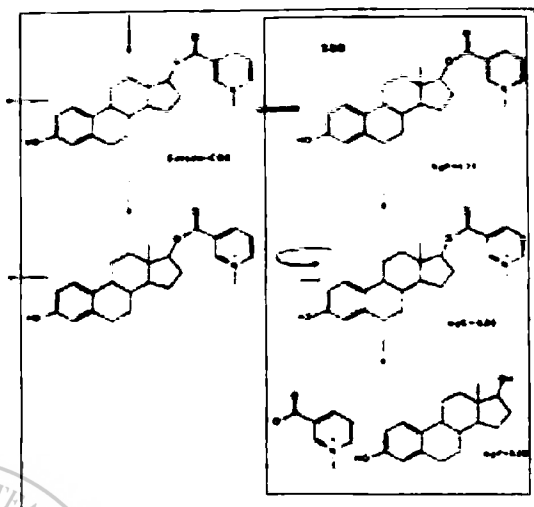


Figura 3. Livrarea prin BBB la țintă a estradiolului.

Mai recent, Bodor și colab.^{9,10,11} au publicat livrări reușite, cu aceeași destinație (creier), ale analogilor encefalinei și ale hormonilor furnizori de tirotropină (TRH), folosindu-se de o abordare combinată. Transportul unor astfel de peptide prin BBB este o problemă și mai complexă, deoarece enzimele BBB "recunosc" și degradează repede majoritatea neuro-peptidelor naturale.¹²

În strategia *împachetării moleculare*, o abordare fizico-chimico-enzimatică complexă,¹³ unitatea peptidică din sistemul de livrare este înglobată într-o moleculă voluminoasă, dominată de grupări lipofile modificatoare care divizează penetrarea BBB și previne recunoașterea neuropeptidei de către peptidaze.

Prin urmare, un sistem de livrare a peptidelor împachetate pentru o localizare cerebrală, va conține următoarele componente majore (Figura 4): funcția redox T; o funcție spațială S compusă din aminoacizi aleși strategic pentru eliminarea în momentul oportun (împreună cu ea însăși) a grupării T încărcate; gruparea lipofilă voluminoasă L, grefată printr-o legătură esterică sau printr-un ajustor A C-terminal pe un carboxil terminal, pentru creșterea solubilității lipidice și pentru mascarea naturii peptidice a moleculei.

Pentru a realiza livrarea, printr-un astfel de sistem complex, este de primă importanță asigurarea desfășurării reacțiilor enzimatică în ordinea imaginată. Prima etapă trebuie să fie conversia funcției T în așa fel încât să permită fixarea pe țintă. Aceasta trebuie urmată de îndepărtarea funcției L pentru a se forma un precursor direct al peptidei, legată deocamdată de gruparea T încărcată. Schimbarea grupării T-S conduce în final la peptida activă. Figura 4 prezintă un sistem prospectat pentru livrarea unui analog TRH la SNC.

SISTEME CHIMICE DE LIVRARE TRASOARE ORGANOTROPE, ACTIVATE ENZIMATIC

Acest tip de CDS se bazează pe conversia enzimatică a sistemului numai la locul de acțiune datorită distribuției diferențiale a unor enzime în organism. Dacă anumite enzime specifice sunt prezente numai în zona locului de acțiune prospectată, utilizarea lor într-un sistem imaginat strategic, poate conduce la o specificitate deosebită. În urma administrării, sistemul chimic

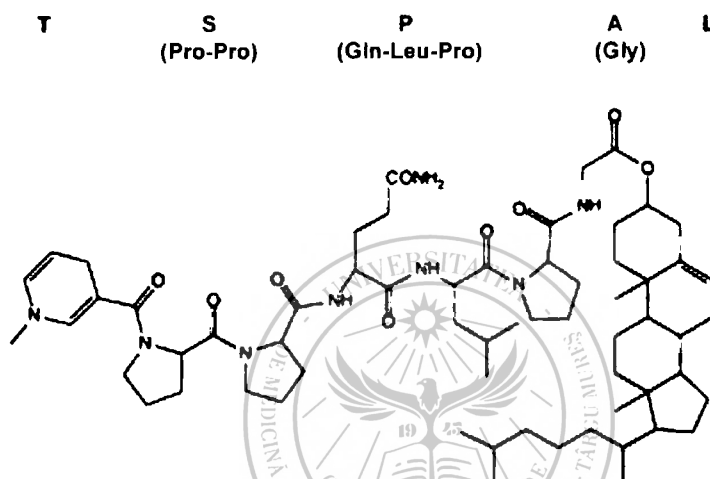


Figura 4 Schema "impachetării moleculare"

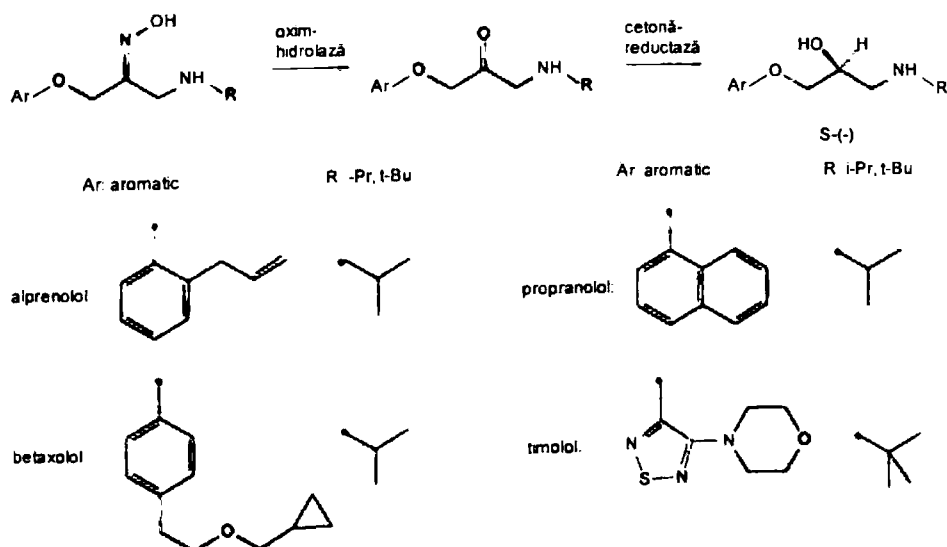


Figura 5. Activarea secvențială a oximelor în livrarea situs- și stereospecifică în ochi a antagoniștilor β - andrenergici.

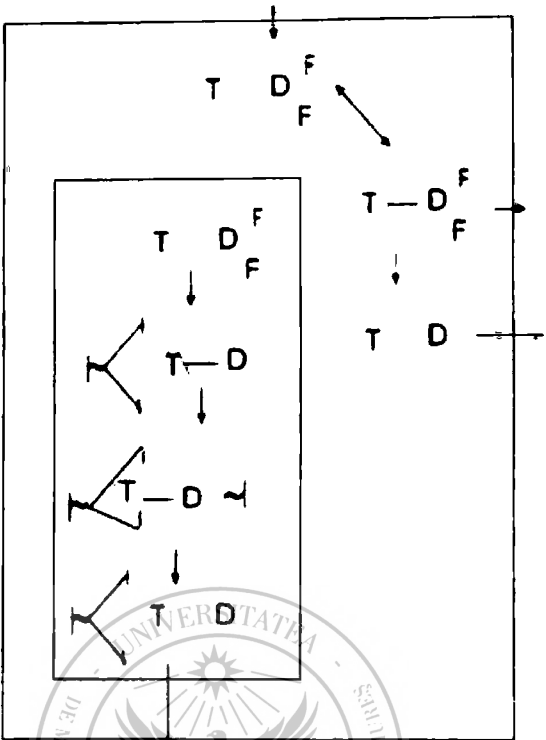


Figura 6. Schema abordării CDS prin ancorare tranzitorie

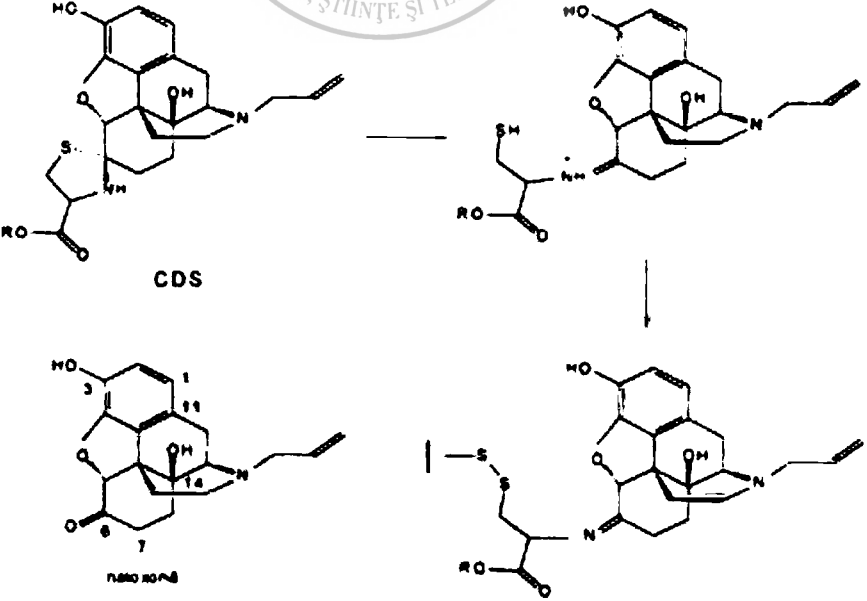


Figura 7. CDS al naloxonei bazat pe spirotriazolidină

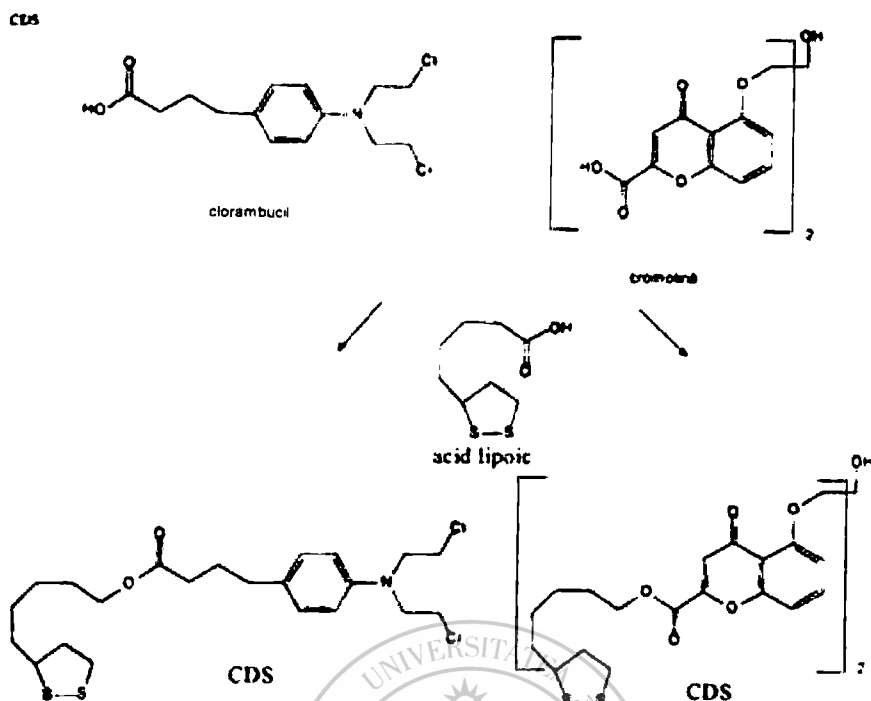


Figura 8. CDS al clorambucilului și al cromolinei bazate pe acidul lipoic

de livrare se distribuie în tot corpul. În timp ce în restul corpului acest sistem este eliminat continuu, fără să producă nici un efect farmacologic, la țintă - și numai aici - unde enzimele necesare sunt prezente predominant sau se găsesc în exclusivitate, reacțiile enzimatice transformă acest sistem în medicamentul activ. Desigur, funcționarea sistemului depinde de existența unor astfel de enzime.

Procedeul poate fi exemplificat prin livrarea în ochi a unor agenți β -adrenergici blocați, cu scopul scăderii presiunii intraoculare.^{14,15,16,17,18} Procesul metabolic cuprins în această livrare se poate generaliza, probabil, pentru toate cetonele lipofile - precursori ai β -amino-alcoolilor.¹⁹ De aceea, funcția cetonică a fost considerată identică cu gruparea T. În cazul producerii epinefrinei în ochi (corpul iris-ciliar fiind compartimentul țintă), esterul lipofil al adrenalinei - și nu adrenalona - este compusul care se reduce și formează farmaconul activ.

Această abordare se poate extinde și asupra celorlalți β -agoniști și - în acest mod - se lărgeste aria posibilităților de a produce antagoniști β -adrenergici, utili în oftalmologie, din cetonele corespunzătoare.²⁰ Fac excepție esterii cetofenolilor care în soluții apoase se descompun formând fenolii corespunzători. Pentru stabilizarea lor, aceștia au fost transformați în oxime sau

metoxime. Oximele și cetonele sunt inactive; ele sunt reduse enzimatic - numai în ochi - în alcooli S(-) β -adrenergici blocați, conform concepției țintă - și stereospecificității^{17,21,22,23,24} (Figura 5).

SISTEME CHIMICE DE LIVRARE DE TIPUL ANCORELOR TRANZITORII

Aceste sisteme se bazează pe formarea reversibilă de legături covalente între unitatea livrată și o anumită grupare a receptorului țintă. Funcția T va suferi o modificare care favorizează ancorarea agentului activ (Figura 6).

În cadrul acestei abordări a fost elaborat un CDS al naloxonei, un antagonist de opiu, cu scopul combaterii dependenței de acesta. Eficiența sistemului se bazează pe faptul că grupările prezente în structura receptorilor opioizi permit formarea reversibilă de punți disulfurice cu compușii tiolici sau derivații lor, ceea ce conduce tranzitoriu la blocarea receptorului.^{25,26,27} Au fost studiate mai detaliat sistemele bazate pe derivați ai spirotizolidinei, compuși folosiți și în formarea altor sisteme în vederea eliberării controlate a unor agenți endrogeni, cum sunt hidrocortizona și progesterona.^{28,29,30}

Deoarece în poziția 6 a scheletului morfinic se pot face modificări chimice fără scăderea activității, ciclul de spirotizolidină a fost grefat pe acest atom de carbon. Deschiderea ciclului a permis ancorarea oxidativă a agentului livrat

printr-o punte disulfurică formată din grupările SH (Figura 7). Blocarea receptorului este reversibilă: compușii tiolici endogeni vor regenera gruparea SH a receptorului. Pentru aceasta se impune, desigur, și necesitatea unei conformații adecvate.

Ținând cont de faptul că sistemele bazate pe spirothiazolidină se acumulează și în țesuturile pulmonare, a fost sugerată folosirea unui mecanism similar pentru elaborarea unor sisteme chinuce de livrare cu această destinație. Deoarece acidul lipoic, o coenzimă netoxică prezentă în reacțiile de transfer acilic și de oxidare, oferă și posibilitatea formării punții disulfurice, a fost propus drept grupare T pentru livrarea selectivă - sub formă de esteri - a chlorambucilului, un agent antineoplazic, și a chromolinei, o bischromonă folosită în profilaxia astmatismului (Figura 8). Lipofilia crescută a sistemelor realizate influențează de asemenea pozitiv biodisponibilitatea acestor compuși cu o hidofilie relativ ridicată, iar ancorarea lor în țesuturile pulmonare asigură o eliberare treptată, prelungită a combinației active.³¹

BIBLIOGRAFIE

1. Tokes B - Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor. I. Principiile de bază ale prospectării bazate pe retrometabolism și livrare la țintă, *Revista de Medicină și Farmacie - Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle*, 1998:44
2. BUNDGAARD H - *Design of Prodrugs*. Elsevier Science, Amsterdam, 1985
3. BODOR N, KAMINSKI JJ - *Prodrugs and site-specific chemical delivery systems*, *Annu Rep Med Chem*, 1987, 22:303-313
4. BODOR N - *Retrometabolic approaches to drug targeting*, In: NIDA Research Monograph Series, Vol.154, *Membranes and Barriers: Targeted Drug Delivery*, Rockville, 1995:1-27
5. BODOR N, BREWSTER ME - *Problems of delivery of drugs to the brain* *Pharmacol, Ther*, 1983, 19:337-386
6. BODOR N, FARAG HH - *Improved delivery through biological membranes. 11. A redox chemical drug-delivery system and its use for brain specific delivery of phenylethylamine*, *J Med Chem*, 1983, 26:313-318
7. BODOR N, MCCOMACK J, BREWSTER ME - *Improved delivery through biological membranes. 26. Synthesis and distribution of brain-selective estrogen delivery systems*, *Int J Pharm*, 1987, 35:47-59
8. BREWSTER ME, ESTES KS, BODOR N - *Improved delivery through biological membranes. 32. Synthesis and biological activity of brain-targeted delivery systems for various estradiol derivatives*, *J Med Chem*, 1988, 31:244-249
9. BODOR N, PROKAI L, WU W-M, FARAG HH, JONNALDA GADDA S, KAWAMURA M, SIMPKINS J - *A strategy for delivering peptides into the central nervous system by sequential metabolism*, *Science*, 1992, 257:1698-1700
10. PROKAI L, TATRAI K, PROKAI L, BODOR N - *Brain targeted delivery of a leucine-enkephalin analogue by retrometabolic design*, *J Med Chem*, 1996, 39:4775-4782
11. PROKAI L, ONYANG X-D, WU W-M, BODOR N - *Chemical delivery systems to transport a pyroglutaryl peptide to the central nervous system*, *J Am Chem Soc*, 1994, 116:2643-2644
12. BROWNLESS J, WILLIAMS CH - *Peptidases, peptides and the mammalian blood-brain barrier*, *J Neurochem*, 1993, 60:793-803
13. BODOR N, PROKAI L - *Molecular packaging peptide delivery to the central nervous system by sequential metabolism*, In: *Peptide-based Drug Design: Controlling Transport and Metabolism*, Am Chem Soc, Washington, 1995:317-337
14. EL-KOUSSI A, BODOR N - *Formation of propranolol in the iris-ciliary body from its propranolol ketoxime precursor - a potential antiglaucoma drug*, *Int J Pharm*, 1989, 53:189-194
15. BODOR N - *Designing safer ophthalmic drugs*, In: *Trends in Medicinal Chemistry 1988, Proceeding of the Xth International Symposium on Medicinal Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, 1989:145-164
16. BODOR N - *Retrometabolic drug design concepts in ophthalmic target-specific drug delivery*, *Adv Drug Delivery Rev*, 1995, 16:21-38
17. PROKAI L, WU W-M, SOMOGYI G, BODOR N - *Ocular delivery of the β -adrenergic antagonist alprenolol by sequential bioactivation of its ketoxime analog*, *J Med Chem*, 1994, 38:2018-2020
18. BODOR N, FARAG HH, SOMOGYI G, WU W-M, BARROS MDC, PROKAI L - *Ocular-specific delivery of tolmetol by sequential bioactivation of its oxime and ketoxime analogs*, *J Ocul Pharmacol*, 1997, sub tipar (comunicare personală)
19. BODOR N, VISON G - *Formation of adrenalone in the iris-ciliary body from adrenalone diesters*, *Exp Eye Res*, 1984, 38:621-626
20. REDDY IK, BODOR N - *In vitro evaluation of a controlled-release site-specific disubstituted tert-butylone chemical delivery system for the eye*, *J Pharm Wsci*, 1994, 83:450-453
21. BODOR N, EL-KOUSSI A, KANO M, NAKAMURO T - *Improved delivery through biological membranes. 26. Design synthesis and pharmacological activity of a novel chemical delivery system for β -adrenergic blocking agents*, *J Med Chem*, 1988, 31:100-106
22. SIMAY A, PROKAI L, BODOR N - *Oxidation of aryloxy-b-amino alcohols with activated dimethylmetoxide. A novel C-N oxidation facilitated by neighboring group effect*, *Tetrahedron*, 1989, 45:4091-4102
23. POLGAR P, BODOR N - *Minimal cardiac electrophysiological activity of alprenoxime, a site-activated ocular β -blocker, in drugs*, *Life Sci*, 1995, 56:1207-1213
24. BODOR N, PROKAI L - *Site and stereospecific ocular drug delivery by sequential enzymatic bioactivation*, *Pharm Res*, 1990, 7:723-725
25. SMITH JR, SIMON EJ - *Selective protection of stereospecific enkephalin and opiate binding against inactivation by N-ethylmaleimide: evidence for two classes of opiate receptors*, *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1980, 77:281-284
26. JOSEPH DB, BIDLAK JM - *The c-opioid receptor expressed on the mouse lymphoma cell line R1.1 contains a sulfhydryl group at the binding site*, *Eur J Pharmacol*, 1996, 267:1-6
27. SHARESTANIFAR M, WANG WZ, HOWELLS RD - *Studies on inhibitor of m and d opioid receptor binding by dithiothreitol and N-ethylmaleimide*, *J Biol Chem*, 1996, 271:5505-5512
28. SCHUBERT WM, MOTOYANA Y - *An example of SN1 cleavage of a sulfide*, *J Am Chem Soc*, 1965, 87:5507-5508
29. BODOR N, SLOAN KB, LITTLE RJ, SELK SH, CALDWELL L - *Soft drugs. 4. 3-Spiro-thiazolidines of hydrocortisone and its derivatives*, *Int J Pharm*, 1982, 10:307-321
30. BODOR N, SLOAN KB - *Soft drugs. 5. Thiazolidine-type derivatives of progesterone and testosterone*, *J Pharm Sci*, 1982, 71:514-520
31. SAAH M, WU W-M, EBERST K, MARVANYOS E, BODOR N - *Design, synthesis and pharmacokinetic evaluation of a chemical delivery system for drug targeting to lung tissue*, *J Pharm Sci*, 1996, 85:496-504

Determinarea efectului antibacterian al Polifenolatului de zinc de Morus sp.

Virginia Dan¹, Alexandru Monea¹, Marioara Monea², Monica Sabău³

Scopul lucrării a fost acela de a determina activitatea antibacteriană a polifenolatului de zinc de Morus sp. inclus în meticeluloză mucilag. Pentru determinarea efectului antibacterian au fost utilizate două metode: metoda antibiogramelor (difuzimetrică) și metoda includerii în medii solide. Rezultatele acestui studiu au indicat că polifenolatul de zinc de Morus sp. inhibă aproape în toate cazurile dezvoltarea unui spectru larg de microorganisme. Bazăți pe aceste rezultate favorabile obținute in vitro ne propunem testarea acestui preparat în caz de inflamații ale parodontiului de înveliş și susținere a dintelui.

Cuvinte cheie: activitate antimicrobiană, polifenilat de zinc, gingivite, periodontite

The purpose of this study was to determine the antimicrobial activity of zinc polyphenol obtained from Morus sp. Two methods were used: antibiogramic and inclusion in solid media. The results of this study indicate that zinc polyphenol inhibits the growth of a large spectrum of bacteria. Based upon the encouraging results obtained in vitro, we intend to continue our research by testing this agent in patients with gingivitis and periodontitis.

Key words: antimicrobial activity, zinc polyphenol, gingivitis, periodontitis.

Așa cum spunea Hipocrate: "A dobândi vindecarea este mai presus de orice în știința medicală, mai multe căi însă duc spre acest scop, iar noi trebuie s-o alegem pe cea mai puțin vătămătoare."

La fel ca în cazul atâtor boli, tentativele terapeutice adresate parodontopatiilor s-au orientat în două direcții distincte: chimioterapia și fitoterapia. Medicamentele chimioterapice au fost și sunt indispensabile menținerii stării de sănătate a omului dar, în ultimul timp, întrebuintarea lor a devenit atât de frecventă încât au apărut complicații grave și neașteptate. Utilizarea excesivă a medicamentelor chimioterapice este o caracteristică a zilelor noastre deoarece bolnavii au impresia că șansele de vindecare sunt direct proporționale cu numărul și diversitatea medicamentelor ingerate, fie că sunt recomandate de medic, fie din proprie inițiativă. În condițiile în care putem vorbi de o adevărată poluare medicamentoasă, tot mai multe somități ale lumii medicale recomandă reducerea consumului de medicamente la strictul necesar și

revalorificarea unor mijloace terapeutice tradiționale, naturale¹.

Desigur, nu se pune problema renunțării la medicament ci doar a încercării de a găsi situațiile în care fitoterapia dă rezultate la fel de bune, dar fără efecte adverse locale sau generale.

În cazul bolii parodontale: unele forme răspund foarte bine la un tratament complex, medical-chirurgical, dar majoritatea sunt forme rebele care au o evoluție progresivă, greu de încetinit.

Evident că rolul primordial al plăcii dentare microbiene în etiologia parodontopatiilor^{1,2} direcționează o mare parte din eforturile cercetătorilor înspre găsirea unei asociații de antibiotice^{3,6} cu acțiune specifică asupra microbilor cauzali, dar cunoscute fiind efectele administrării pe termen lung a acestor medicamente, considerăm deosebit de atractivă alternativa găsirii unor extracte vegetale care să ducă la atenuarea simptomatologiei și încetinirea evoluției bolii.⁴

Primele încercări în acest sens au vizat componenta inflamatorie a bolii și, în consecință, au apelat la plante deja consacrate în arsenalul antiinflamator, sedativ și astringent. S-au folosit băi bucale cu infuzii de frunze de mușetel, salvie, sunătoare și chiar urzică, însă efectele nu au fost pe măsura așteptărilor.

Rezultate mai bune pare să dea Polifenolatul de zinc de MORUS sp., ce reprezintă un extract

¹Clinica de Odontologie și Parodontologie Nr 1, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina de Farmacologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Disciplina de Epidemiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Virginia Dan, Clinica de Odontologie și parodontologie Nr 1, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

vegetal obținut prin precipitarea compușilor polifenolici dintr-un extract total hidroalcoolic de MORUS sp. cu o soluție de acetat de zinc.

Lucrarea de față încearcă să-și aducă contribuția la ameliorarea formei de prezentare și a modului de administrare în vederea îmbunătățirii prognosticului bolii parodontale.

MATERIAL ȘI METODĂ

Prepararea extractului total de MORUS sp.

Drogul uscat (frunze) și mărunțit se extrage prin macerare cu alcool etilic de 50° timp de două ore.

Se adaugă apoi apă fiartă la temperatura de fierbere și se infuzează. Se lasă în contact până extractul este aproape rece, se filtrează. Lichidul filtrat se evaporă sub vid, pe baie de apă, la temperatura 70°C, până la atingerea unei diluții de 1:1, adică 1gr de drog uscat corespunde 1 ml de extract.

Extractul astfel preparat este adus la un pH neutru (dacă este necesar) și este sterilizat prin tindalizare, de 3 ori la interval de 24 de ore, la temperatura de 50°C. Extractul astfel pregătit este steril și se folosește pentru testări bacteriologice prin diferite metode. În lucrarea de față noi am utilizat metoda includerii extractului în mediile de cultură a bacteriilor.

Bacteriile aplicate pe mediile de cultură corespund după scara Brown I, unei diluții de 1/9.

Rezultatele s-au citit după 24 de ore timp în care mediile de cultură au fost ținute la termostat pe care le putem vedea în tabelul I.

Din acest tabel se observă că extractul total de MORUS sp. în concentrație de 5% nu a avut nici un efect antibacterian asupra speciilor microbiene menționate, iar în concentrație de 10% s-a observat un efect antibiotic destul de marcat asupra speciei SALMONELLA - GC - 96 și un efect antibacterian marcat asupra speciei Shigella flexneri.

Tabelul I. Efectul antibacterian al unui extract de MORUS sp. (prin metoda diluțiilor în mediul de cultură).

Microorganismul	Concentrația extractului în mediul de cultură	
	5%	10%
Staphylococcus aureus haemolyticus	+	+
Streptococcus pyogenes - gr.A	+	+
Shigella flexneri	+	steril
Pseudomonas aeruginosa	+	+
Salmonella GC-96	+	±
Escherichia coli	+	+
Klebsiella pneumoniae	+	+
Candida albicans	+	+

Legendă: "+" - bacteriile se dezvoltă în colonii (absența efectului antibiotic); "±" - efectul antibiotic destul de marcat; "steril" - pe mediile de cultură nu se dezvoltă deloc germeni (efectul antibiotic este marcat).

Metode de determinare a activității antibacteriene

Pentru determinarea efectului antibacterian au fost utilizate două metode:

- metoda antibiogramelor (difuzimetrică)
- metoda includerii în medii solide.

Metoda antibiogramică (difuzimetrică)

Pe medii de cultură se întinde 1 ml de bulion diluat 1/10 (scara Brown I), excesul de bulion se aruncă, suprafața mediilor se usucă și se pun rondele de hârtie de filtru steril. Pe aceste rondele se aplică 1, 2 și 3 picături de extract vegetal.

O rondelă servește ca martor, iar pe ea se pun 2 picături de ser fiziologic steril și alte 3 rondele servesc ca martor reprezentând antibioticele: Kanamicina, Cloramfenicol pentru germeni GRAM-"negativi" și Ampicilina pentru germeni GRAM-"pozitivi".

Plăcile astfel obținute se păstrează 24 de ore la termostat. Se urmărește zona de inhibiție ce apare în jurul rondelor cu extract vegetal, comparativ cu zona de inhibiție din jurul rondelor cu antibiotice; rezultatele sunt redată în tabelul II.

Din tabel se observă, că Polifenolatul de zinc obținut din MORUS sp. inhibă dezvoltarea bacteriilor, datorită faptului că în aproape toate cazurile apare o zonă de inhibiție cuprinsă între 12-16 mm (menționând faptul că diametrul rundeii este de 8mm).

Efectul antibiotic este mai slab în cazul speciilor Escherichia coli și Klebsiella pneumoniae.

Metoda diluțiilor în medii solide (prin înglobare)

Conform acestei metode, extractul vegetal este inclus în mediul de cultură fluid în concentrație de 5%, 10% și 20% (extract vegetal la mediul de cultură) după solidificarea mediilor, pe suprafața acestora se întinde cu ajutorul unei anse cultura de bacterii. Plăcile se țin la termostat 24 de ore, după care se urmărește numărul de colonii ce se dezvoltă. Rezultatele sunt redată în tabelul III.

Din tabelul III se observă că Polifenolatul de zinc de MORUS sp. inhibă aproape în toate cazurile dezvoltarea bacteriilor cu o singură excepție - Candida albicans în concentrație de 5%.

Paralel cu determinarea efectului antibacterian al extractului total de MORUS sp., s-a determinat același efect la Polifenolatul de zinc obținut din acest extract.

Polifenolatul de zinc se obține prin precipitarea compușilor polifenolici dintr-un extract total hidroalcoolic de MORUS sp. cu o soluție de acetat de zinc. Precipitatul format este separat și standardizat privind conținutul total de zinc. Polifenolatul astfel obținut a fost inclus într-un mediu vâcos de metilceluloză de 5% în concentrație de 20%.

Sub această formă extractul se poate aplica pentru testarea efectului terapeutic în diferite forme de parodontopatii marginale cronice.

Tabelul II. Efectul antibiotic al polifenolatului de zinc de MORUS sp. prin metoda antibiogramelor.

Microorganismul	Cantitatea de extract pe o rondelă și diametrul zonei de inhibiție (mm)		
	1 pic.	2 pic.	3 pic.
Staphylococcus aureus haemolyticus	16-17 mm	20 mm	22 mm
Streptococcus pyogenes - gr A	8 mm	22 mm	26 mm
Shigella flexneri	12 mm	16 mm	18 mm
Salmonella GC-96	12 mm	12 mm	14 mm
Escherichia coli	—	12 mm	14 mm
Klebsiella pneumoniae	—	16 mm	22 mm
Candida albicans	14 mm	16 mm	18 mm
Ser fiziologic (maror)	—	—	—

Legendă: *..* - absența zonei de inhibiție; diametrul rondelii este de 8 mm.

Tabelul III. Efectul antibiotic al polifenolatului de MORUS sp. prin metoda înglobării în mediul de cultură.

Microorganismul	Concentrația Polifenolatului de zinc în % în mediul de cultură și efectul obținut		
	5%	10%	20%
Staphylococcus aureus haemolyticus	steril	steril	steril
Streptococcus pyogenes - gr A	steril	steril	steril
Shigella flexneri	steril	steril	steril
Salmonella GC-96	steril	steril	steril
Escherichia coli	steril	steril	steril
Klebsiella pneumoniae	steril	steril	steril
Candida albicans	+	steril	steril
Ser fiziologic (maror)	+	+	+

Legendă: "+" - dezvoltarea bacteriilor în colonii, absența efectului antibiotic; "steril" - efect antibacterian marcant.

CONCLUZII:

1. Extractul vegetal - polifenolatul de zinc de MORUS sp. s-a dovedit a fi mult mai eficient, decât extractul total de MORUS sp. în inhibarea dezvoltării bacteriilor "periodontopatogene" responsabile atât în declanșarea cât și în menținerea și progresarea bolii parodontale.

2. S-a testat efectul antibacterian al Polifenolatului de zinc de MORUS sp. asupra unor tulpini microbiene (bacterii și fungi), prin două metode:

-metoda antibiogramelor (difuzimetrică)

-metoda diluțiilor în mediile de cultură (înglobarea) și s-a constatat inhibarea dezvoltării următoarelor microorganisme: Staphylococcus aureus haemolyticus, Streptococcus pyogenes - gr.A, Shigella flexneri, Salmonella GC-96, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Candida albicans în concentrație de 10% și 20%.

3. Diferența de acțiune dintre extractul total și polifenolatul de zinc atestă faptul, că în compoziția polifenolatului de zinc intră numai compuși vegetali cu structură polifenolică ce au efect antibacterian, dar nu este exclusă nici participarea ionului de zinc la acest efect, cunoscut fiind faptul că unele săruri de zinc (clorura, sulfatul) se folosesc în terapie și stomatologie pentru efectul antiseptic și astringent.

BIBLIOGRAFIE

- BOCSKAY S, MONEA AL - "Posibilități actuale privind combaterea chimică a plăcu dentare microbiene.", Consfătuirea interjudețeană stom. Harghita - Tușnad, 1978.
- CHRISTOPERSON L A, ZAMBON J J, GENCO R J - "The nature and role of dental plaque in periodontal disease", J of Periodontology, 1994, 4:125 - 128
- GOODSON M J - "Treatment of periodontal disease by local drug delivery.", Recent advances in periodontology, vol.II, 1991:61 - 68
- MONEA MARIOARA, LILIANA POANTA, MONEA AL. - "Posibilități de utilizare a preparatului Ulmaria - polifenolatul de zinc în parodontologie (cercetări experimentale și clinice)", Sesiunea științifică de comunicări Târgu Mureș, 1992
- MURAYAMA J. - "Crevicular antibiotic therapy for periodontal disease", J Periodontology, 1991, 12: 77 - 83
- SERDAR CINTAN & ÖZEN TUNCER - "The effect of systemic tetracycline and omidazole administration on patients with adult periodontitis", Recent advances in periodontology, vol.II, 1991:351 - 354

Efectul antimicrobian al polifenolatului de zinc de MORUS sp. asupra florei din placa dentară a pacienților parodontopați

Dan Virginia¹, Alexandru Monea¹, Peter Mihail²

Potențialul antimicrobian al polifenolaților de zinc (PFZ) este recunoscut și utilizat în multe afecțiuni infecțioase locale, motiv pentru care ne-am propus să testăm eficiența sa și în cazul afecțiunilor parodontale. Pentru examenul microbiologic, pacienților li s-au efectuat recoltări de placă dentară microbiană (PDM) înainte de igienizarea, după igienizare și după aplicarea PFZ de *Morus* sp. pentru determinarea cantitativă și calitativă - în funcție de posibilități - a unor specii microbiene din ecosistemul PDM. Din materialul recoltat s-au făcut culturi pe geloză sânge și bulion VF și frotiuri colorate Gram și Giemsa. Efectul antimicrobian al PFZ de *Morus* sp. a fost cuantificat prin numărarea speciilor bacteriene din mostrele de PDM recoltate de la fiecare pacient în toate cele trei etape ale tratamentului. Numărul total de specii aerobe la cei 15 pacienți înainte de tratament a fost 70, după igienizare numărul acestora a scăzut la 41, iar după terminarea tratamentului cu PFZ s-a înregistrat o ușoară creștere (43). Numărul total de specii anaerobe a înregistrat o scădere continuă la cele trei recoltări, după cum urmează: 93 înainte de igienizare, 46 după igienizare și 37 după aplicarea PFZ-ului. Rezultatele noastre au dovedit un efect antimicrobian selectiv al PFZ, în sensul că flora saprofită nu a fost afectată ci doar cea patogenă, anaerobă, implicată în boala parodontală. **Cuvinte cheie:** polifenolat de zinc, efect antimicrobian, specii de bacterii, tratament

The potential of Zinc polyphenol to inhibit microbial growth is widely recognised. In this microbiological study we tried to find out if the same potential is available when testing the polyphenol at periodontal patients. 15 patients with chronic periodontitis were subjected to professional prophylaxis and topical treatment with zinc polyphenol extracted from Morus sp. Microbiological samples of dental plaque were taken from the oral and buccal gingival sulci in three stages: before the prophylaxis, after the prophylaxis and after the treatment. A comparison was made in the changes that occurred in the microbiological structure of the dental plaque in the three stages. Part of the samples were cultivated and part of them were used to make smears (stained Gram and Giemsa). The antimicrobial effect of zinc polyphenol was assessed by numbering the bacterial species in all three stages. The total number of aerobic species at the first appointment was 70, then dropped to 41 after prophylaxis and hardly raised again to 43 after topical treatment. The total number of anaerobic species decreased continuously in the three stages (93, 46, 37). Our results revealed a selective antimicrobial effect of zinc polyphenol, affecting only the anaerobic, pathogenic and periodontitis causing bacteria. Saprophyte flora was not altered.

Keywords: zinc polyphenol, antimicrobial effect, bacterial species, topical treatment

Boala parodontală poate fi de natură episodică, incluzând perioade de activitate a infecției și de remisie.⁷

Câteva dovezi sprijină constatarea că bacteriile specifice sunt agenții etiologici ai bolii parodontale. Aceste dovezi includ studiile ce au indus gingivite și parodontite la animalele de experiență, observațiile de transmisibilitate a bolii la animale și tratamentul eficient al bolii cu antibiotice.⁵

În timp ce peste 300 de specii bacteriene diferite au fost izolate din cavitatea orală, numai

un număr limitat de specii a fost asociat cu boala parodontală și a putut fi detectat în placa dentară subgingivală.^{8,11}

De aceea este important de a utiliza metode de diagnostic microbiologic privind atât identificarea agenților "periodontopatogeni" suspecți în declanșarea și menținerea bolii parodontale, cât și urmărirea eficienței tratamentului parodontal convențional și medicamentos.

Prin lucrarea prezentă ne-am propus să testăm eficiența polifenolatului de zinc de *Morus* sp. în cazul afecțiunilor parodontale (gingivită marginală și parodontită marginală cronică superficială), dat fiind faptul că potențialul antimicrobian al polifenolaților de zinc (PFZ) este recunoscut și utilizat în multe afecțiuni infecțioase locale.^{1,2,3,4}

¹Clinica de Odontologie și Parodontologie Nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Discipline de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Dan Virginia, Clinica de Odontologie și Parodontologie Nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru examenul microbiologic, pacienților li s-au efectuat recoltări de placă dentară înainte începerii tratamentului de pe suprafețele vestibulare și linguale ale dinților. După igienizare și aplicarea gelului semifluid de Polifenolat de zinc de *Morus* sp. s-au efectuat recoltări din șanțul gingival sau din pungile false pentru determinarea cantitativă și calitativă - în funcție de posibilități - a unor specii microbiene din ecosistemul plăcii dentare microbiene, din zonele enumerate.

Cu ajutorul unor microtampoane sterile s-au efectuat două frotiuri, unul pentru colorația Gram; iar celălalt pentru colorația Giemsa. Cu un alt tampon am făcut însămânțări prin metoda epuizării pe suprafața mediului geloză sânge pentru izolarea florei microbiene aerobe. Un al patrulea tampon a fost introdus în întregime într-o eprubetă conținând mediul VF, în prealabil regenerat, obținut de la Institutul "Dr. I. Cantacuzino". După însămânțare deasupra bulionului VF s-a depus un strat de parafină sterilă topită, având o grosime de 4-5 mm.

Mediile însămânțate (geloză sânge, bulionul VF) au fost trimise fără întârziere în Laboratorul de microbiologie al Disciplinei de Microbiologie a U.M.F. Tg.-Mureș; unde au fost incubate în termostat la temperatura de 37°C timp de 24 ore în condiții aerobe pentru geloză sânge și în condiții de anaerobioză bulionul VF (48-72 ore).

Din bulionul VF, folosit și ca mediul de transport, s-au făcut treceri pe mediul HCBH modificat (după metoda Burkhardt), care la rândul său a fost incubat tot în condiții de anaerobioză. În acest scop am utilizat anaerostatul tip BBL GASPAC SISTEM, folosind pungile GASPAC PLUS BBL cu catalizator de paladiu (BECTON-DIKINSON) sau pungi tip ANAMED AM1 ca și catalizator regenerabil (160°C, 90 min.) și indicatorul anaerobic (OXOID). După o incubare de 3-5 zile, din bulionul VF s-au făcut frotiuri și treceri pe mediul HCBH modificat.

Frotiurile au fost colorate după metoda Gram și Giemsa.

În continuare s-a recurs la identificarea germenilor creșcuți.

Identificarea tulpinilor izolate s-au făcut după posibilităților existente, pe baza caracterelor morfologice, culturale și biochimice, aplicând metodele clasice.^{9,10}

În cazul florei aerobe majoritatea tulpinilor au fost identificate până la specie, iar în cazul florei anaerobe, condițiile actuale n-au permis decât încadrarea în gen.

Frotiurile colorate după metoda Gram și Giemsa au fost evaluate după metoda descrisă de Peter M. & colab. (1982).⁶

Analizând frecvența și asocierea diferitor germeni s-au stabilit unele tipuri de biocenoză în microflora salivară și anume prezența sau absența germenilor din următoarele genuri:

1. *Leptotrichia* - *Bacterionema*;
2. *Borrelia* - *Treponema*;
3. *Fusobacterium*.

Luând în considerare prezența sau absența acestor germeni și estimarea lor cantitativă, microflora salivară poate fi clasificată în trei tipuri de biocenoză, notate cu A, B și C.

A. genurile *Borrelia* - *Treponema* - absente; genurile *Leptotrichia* - *Bacterionema* și genul *Fusobacterium* - absente sau găsite într-un număr foarte mic;

B. genurile *Borrelia* - *Treponema* absente sau găsite într-un număr foarte mic; genurile *Leptotrichia* - *acterionema* și genul *Fusobacterium* - găsite într-un număr redus;

C. genurile *Leptotrichia* - *Bacterionema*, *Borrelia* - *Treponema* și *Fusobacterium* - prezente într-un număr mare.

Tipurile de biocenoză nu depind de vârsta pacientului, deși există o corelație între ele. La rândul lor aceste tipuri de biocenoză pot fi subîmpărțite în funcție de prezența unor factori locali:

- de incidența leucocitelor, care se notează cu "a" când numărul lor este redus, iar cu "b" când sunt găsite într-un număr mare;

- de incidența protozoarelor (*Entamoeba gingivalis*, *Trichomonas buccalis*) prezența lor se marchează cu "p+", iar absența cu "p-";

- de incidența fungilor (genurile: *Candida* și *Geothrichum*), marcate respectiv cu "f+" și "f-".

În acest studiu am efectuat recoltări de placă dentară microbială înainte de igienizare, la 3-4 zile după igienizarea și după terminarea tratamentului cu Polifenolat de zinc de *MORUS* sp.

Inițial au fost cuprinși în studiu 32 de pacienți, dar finalizarea s-a făcut doar cu 15 pacienți.

Efectul antimicrobian al PFZ de *MORUS* sp. a fost cuantificat prin numărarea speciilor bacteriene din mostrele de placă dentară microbială recoltate de la fiecare pacient în toate cele trei etape ale tratamentului (vezi tabelul 1). Numărul total de specii aerobe la cei 15 pacienți înainte de tratament a fost 70. După igienizare numărul acestora a scăzut la 41, iar după terminarea tratamentului cu Polifenolat de zinc a înregistrat o ușoară creștere (43). Numărul total de specii anaerobe a înregistrat o scădere continuă la cele trei recoltări, după cum urmează:

- 93 - înainte de igienizare;



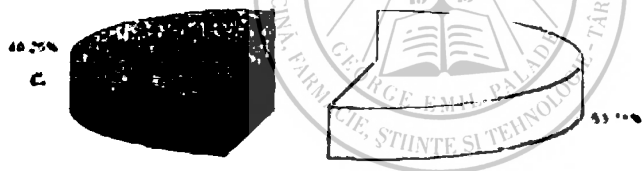
Figura 1. Ponderea procentuală a florei aerobe și anaerobe în cele trei etape de tratament

□ aerobi
■ anaerobi



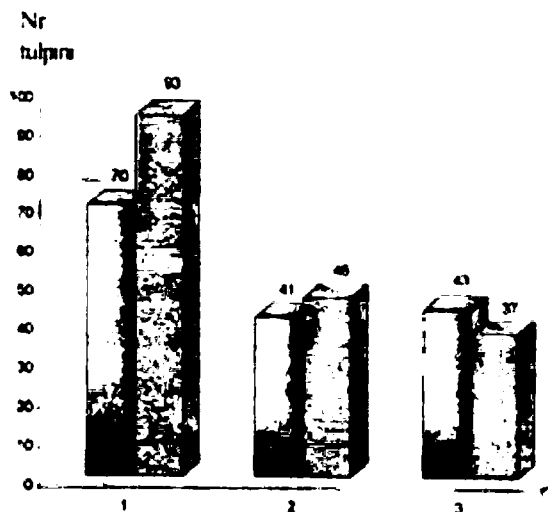
b. după igienizare

□ aerobi
■ anaerobi



c. după aplicarea Polifenolatului de Zinc de Morus sp

□ aerobi
■ anaerobi

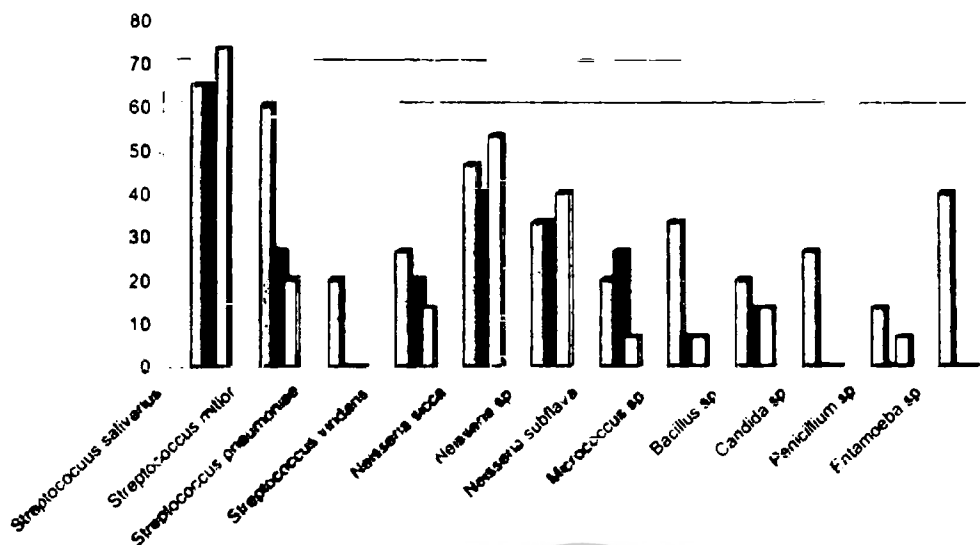


Grafic 1. Evoluția numărului de specii bacteriene din mostrele de placă dentară recoltate în cele trei etape ale tratamentului.

□ aerobi
■ anaerobi

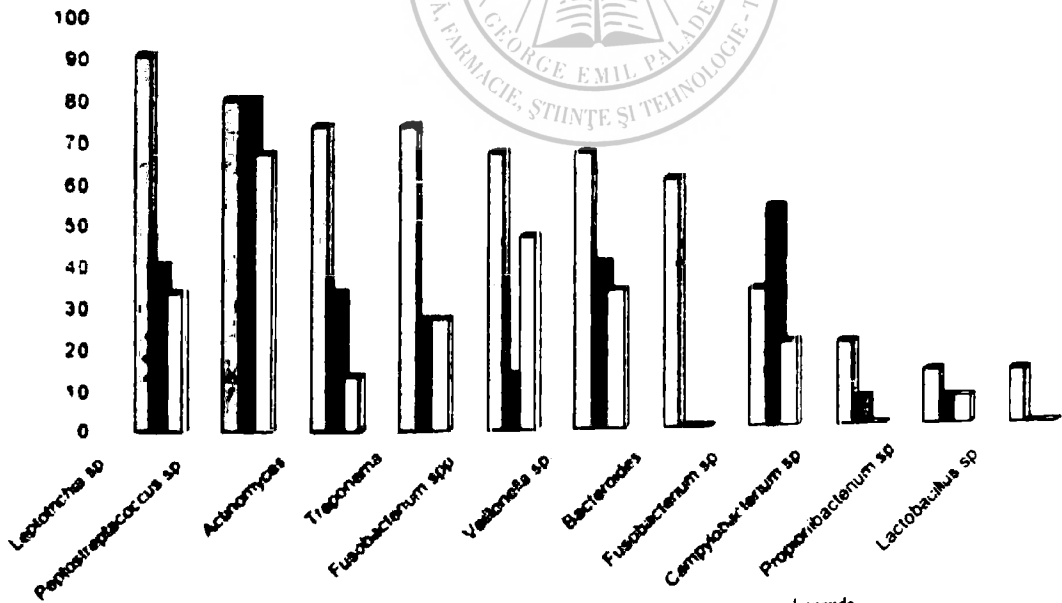
Legendă:

1. înainte de igienizare
2. după igienizare
3. după aplicarea Polifenolatului de Zinc de Morus sp.



Graficul 2. Frecvența tulpinilor microbiene aerobe și facultativ anaerobe izolate din pungile și șanțurile gingivale în decursul studiului.

Legenda
- inainte de igienizare
- după igienizare
- după aplicarea Polifenolatului de zinc



Graficul 3. Frecvența tulpinilor microbiene anaerobe izolate din pungile și șanțurile gingivale în decursul studiului.

Legenda
- inainte de igienizare
- după igienizare
- după aplicarea Polifenolatului de zinc

Tabelul I. Variația Numărului de tulpini microbiene izolate înainte de tratament, după igienizarea și după aplicarea Polifenolatului de Zinc de Morus sp

Nr. crt.	Înainte de igienizare		După igienizare		După aplicarea Polifenolatului de zinc	
	Aerobe	Anaerobe	Aerobe	Anaerobe	Aerobe	Anaerobe
1	2	6	1	0	2	2
2	3	6	4	2	2	2
3	7	5	2	4	2	1
4	6	8	3	4	2	2
5	5	5	2	4	4	5
6	4	7	1	4	3	2
7	7	8	4	5	2	3
8	5	8	2	2	3	4
9	4	8	3	5	2	1
10	5	5	4	2	2	2
11	4	6	2	4	4	3
12	3	5	5	4	3	3
13	4	4	2	2	5	3
14	6	6	5	2	4	3
15	5	6	1	2	3	1
Total	70	93	41	46	43	37
Total (aerob+ anaerob)	163		87		80	

- 46 - după igienizare;

- 37 - după aplicarea Polifenolatului de zinc de MORUS sp. (graficul 1).

Calculând diferența procentuală a numărului de tulpini am obținut următoarele valori:

Aerobi:

- 42.94% - înainte de tratament;

- 47.12% - după igienizare;

- 53.75% - după aplicarea Polifenolatului de zinc.

Anaerobi:

- 57.06% - înainte de igienizare;

- 52.88% - după igienizare;

- 46.25% - după aplicarea Polifenolatului de zinc (vezi figura 1).

Frecvența apariției fiecărei specii bacteriene în cadrul grupului experimental de pacienți este redat în graficele 2 și 3.

La pacienții la care anumite specii microbiene erau foarte abundente la începerea studiului, s-a făcut determinarea cantitativă a acestora în toate cele trei etape ale tratamentului.

CONCLUZII

1. Prin testarea microbiologică a acestui extract vegetal am dovedit eficiența folosirii lui ca adjuvant antiinflamator în tratamentul convențional al parodontopatiilor marginale cronice (gingivite și parodontite superficiale); prin faptul că dacă la începerea tratamentului a predominat flora anaerobă, după aplicarea Polifenolatului de zinc de Morus sp., flora aerobă câștigă teren prin suprimarea celei anaerobe.

2. Este important de remarcat faptul că Polifenolatul de zinc de Morus sp. a avut un efect favorabil asupra biocenozei din cavitatea orală, neafectând flora saprofită, dar suprimând-o pe cea "periodontopatogenă" din următoarele genuri: *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Leptotrichia*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, responsabilă de inflamația și distrucția parodontiului.

3. Efectul antimicrobian coroborat cu lipsa de toxicitate, de fenomene secundare și accesibilitatea largă în aplicarea locală fără probleme tehnice deosebite face posibilă aplicarea Polifenolatului de zinc de Morus sp. cu bune rezultate clinice și în tratamentul ambulatoriu al formelor superficiale de parodontopatii marginale cronice.

BIBLIOGRAFIE

1. CSEDO C, MONEA A, MARIOARA MONEA, FULOP L - *Posibilități de utilizare a Ulmaria - Polifenolat de zinc în stomatologie*, Sesiunea științifică de comunicări la a XXX - aniversare a Facultății de Farmacie, Iași 5-6/VII, 1991
2. CSEDO C, M MONEA, M SABAU - *A acțiunea antibiotică a plantei Filipendula Ulmaria*, Sesiunea științifică de comunicări, Târgu Mureș, 1989
3. MONEA MARIOARA, LILIANA POANTA, MONEA AL - *Posibilități de utilizare a preparatului Ulmaria - Polifenolat de zinc în paradontologie (cercetări experimentale și clinice)*, Sesiunea de comunicări Târgu Mureș, 1992
4. NUSZL L - *Referat asupra îndeplinirii prevederilor contractului de cercetare științifică Nr. 3622/1988/1989 privind testarea clinică a produsului CORZLPOLIFENOLAT de ZINC*
5. PETER M - *Microbiologie medicală*, Ed a III-a, Târgu Mureș, 1991:310-322
6. PETER M, HUDAK J, TUROCI S - *Attempt to classify the oral microflora in different types of biocoenosis*, Acta Stomatologica Internationalia, 1982, Tom N3, N3:158-162
7. SOCRANSKY SS, HAJFARJE AD - *The nature of periodontal diseases*, Ann Periodontol, 1977, 2:3-10
8. STEENBERGEN VAN TJM, AJ VAN WINKELHOFF, J DE GRAFF - *Classification and typing methods of black-pigmented GRAM - negative anaerobes*, Journal of Immunology and Medical Microbiology, 1993, 6:83-88
9. SUMMANEAN PAULA - *Microbiology Terminology Update: Clinically significant anaerobic GRAM-positive and GRAM-negative bacteria (Excluding spirochetes)*, Clinical Infections Diseases, 1993, 16:606-609
10. WILLIAMS WILKINS - *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Baltimore, London, 1984
11. ZAMBON JJ - *Periodontal diseases: microbial factors*, Ann Periodontol, 1996, 1:879-925



Unele aspecte histomorfologice ale leziunilor cronice parodontale

Dan Virginia¹, Alexandru Monea¹, Ștefan Bocskay²

Cercetările din ultimul timp privind etiopatogenia parodontitelor marginale cronice (PMC) s-au orientat spre modificările imunologice ce apar în aparatul de susținere al dinților. Este firesc ca aceste modificări au un substrat morfologic. Scopul lucrării este de a prezenta unele modificări patologice ce apar în cursul PMC la nivelul parodontiului de învelis. Au fost recoltate un număr de 20 de biopsii gingivale de la pacienți suferinzi de PMC al adultului. Materialul biptic a fost colorat cu HE și tricrom Szekely. Studiile histologice au arătat modificări atât la nivelul epitelului, cât și la nivelul conjunctivei subiacente. La nivelul epitelului s-a constatat îngroșarea akantotică a acestui strat, totodată în unele cazuri parakeratoza epitelului; în derm s-a observat un infiltrat limfo-plasmocitar abundent. Considerăm că biopsiile - în cazul când pot fi realizate - contribuie la aprecierea gravității leziunii parodontale. Cuvinte cheie: leziuni parodontale, aspecte imunologice, alterații histopatologice

In the past few years, research in periodontics has been directed mainly towards immunologic aspects of the periodontal disease. Since immunologic changes really on histological changes, we tried to highlight some of the structural alterations that occur in the periodontal tissue during the periodontal disease. 20 gingival biopsies were obtained from patients with adult chronic periodontitis. The biopsies were prepared for light microscopic investigation and sections were stained with Hematoxylin-Eosin or with Szekely's Trichrome. Histological studies showed alterations both in the epithelium and in the subjacent connective tissue. Thickening and acanthosis were the most common findings in the epithelium, followed by the parakeratosis. In the connective tissue an important mononuclear (plasma cells and lymphocytes) cell infiltration was noticed. We considered that gingival biopsies - in case that can be obtained - can contribute to the assessment of the severity of the periodontal disease.

Keywords: periodontal disease, immunological aspects, histopathological alterations

Parodontologia a devenit în ultimii ani un domeniu aparte al stomatologiei, datorită frecvenței din ce în ce mai mari a bolii parodontale. Dacă cu ani în urmă am considerat această boală ca fiind "privilegiul" vârstei înaintate, astăzi trebuie să recunoaștem că boala poate să apară la orice vârstă - nici tinerii preșcolari, școlari și adolescenți nu sunt scutiți de unele stări patologice parodontale, dacă condițiile generale și locale sunt prielnice pentru apariția stării morbide.¹

Cercetările imunologice, perfecționarea tehnicilor de diagnostic au scos la iveală o serie de mecanisme etiopatogenice care în ultimă instanță provoacă distrucția tisulară parodontală.² Este firesc că aceste modificări au un substrat morfologic.³ Scopul prezentei lucrări este de a prezenta unele modificări patologice ce apar în cursul parodontopatiilor marginale cronice la nivelul parodontiului de învelis.

MATERIAL ȘI METODĂ

Piese biptice au fost recoltate la serviciul de urgență a Clinicii de Odontologie și Parodontologie nr. 1 din Târgu-Mureș. La un număr de 20 de subiecți de ambele sexe cu vârsta între 38 și 54 ani - suferinzi de parodontopatie marginală cronică a adultului - au fost recoltate biopsii gingivale cu ocazia extracției unor dinți irecuperabili. Piese biptice au fost fixate în formol neutru Lillie timp de 5 zile. După această perioadă piesele au fost incluse în parafină realizând secțiuni în mărime de 5-7 microni.⁴

Cupele histologice au fost colorate cu hematoxin-eozină cu scop orientativ și cu tricrom Szekely cu scopul de a pune în evidență modificările patologice apărute atât la nivelul epitelului, cât și la conjunctiva subepitelială.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Colorația cu hematoxin-eozină a pus în evidență apariția unor modificări akantotice grave la nivelul epitelului. Atât epitelul germinativ, cât și cel bazal a arătat o proliferare remarcabilă (Figura 1).

¹Clinica de Odontologie și Parodontologie Nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina de Odontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Den Virginia, Clinica de Odontologie și Parodontologie Nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș



Figura 1

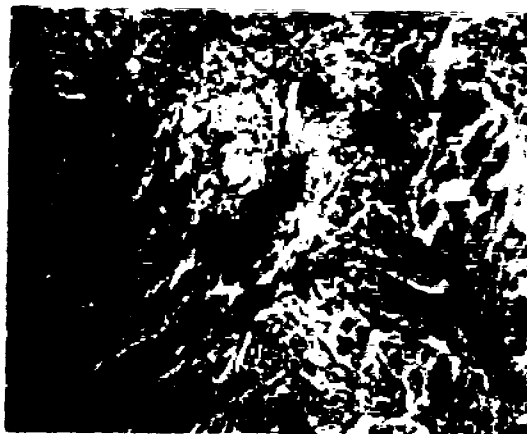


Figura 3



Figura 2.



Figura 4

S-a constatat de asemenea un infiltrat limfoplasmocitar foarte bogat în conjunctiva subepitelială (Figura 2).

Datorită tulburărilor circulatorii s-au pus în evidență dilatări vasculare, stagnarea circulației, producerea trombozelor intravasculare. Pe lângă fenomenele vasculare la nivelul fibrelor colagene au apărut îngroșări distrofice, presupuse hialinizări ale acestora (Figurile 3 și 4).

Colorația tricrom Szekely de asemenea a relevat akantoza stratului epitelial care totodată s-a asociat și cu o semnificativă modificare parakeratotică a suprafeței epiteliale (Figurile 5 și 6).

Cele mai grave modificări s-au pus în evidență prin colorația sus amintită la nivelul stratului spinocelular tradusă prin vaculizări celulare, edem intracelular și anizokorie, aspectul caracteristic al epitelului spongios (Figura 7).

Colorarea cu metoda tricrom a relevat de asemenea la unele biopsii și o hiperkeratoză ortokeratotică (Figura 8).



Figura 5.

Așa cum arată datele din literatură, produșii plăcii bacteriene localizați în zona parodontiului de înveliș determină o serie de modificări structurale traduse prin tulburări circulatorii, vasodilatații, stază vasculară, distrucția fibrelor de collagen.⁸ Constatările prezentei lucrări

confirmate de către descoperirile relatate în literatura de specialitate, adăugând totodată și observațiile noastre evidențiate la unele biopsii, și anume producerea unui strat hiperkeratotic denotă și o manifestare de apărare din partea parodonțiului de înveliș (Doina Onisei, 1998).⁶



Figura 6

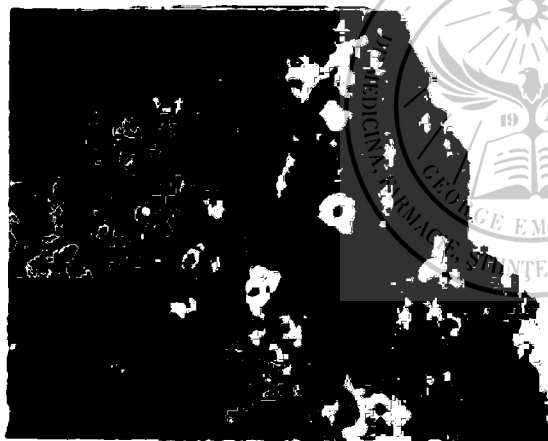


Figura 7



Figura 8.

Infiltratul limfo-plasmocitar constatat și de noi relevă participarea unor mecanisme imunologice de apărare care nu totdeauna se soldează cu anihilarea antigenului microbial ci se caracterizează prin distrugerii tisulare ireparabile (Lindhe, 1990).⁵

Rezultatele noastre ne îndreptătesc să afirmăm că în anumite situații clinice biopsia prelevată de la nivelul parodonțiului de înveliș poate evidenția stadiul gravității afecțiunii, și totodată poate fi folosit și în cazul aprecierii eficienței tratamentului aplicat.²

CONCLUZII

1. Prelevarea biopsiilor de la nivelul parodonțiului de înveliș poate fi efectuată în timpul unor extracții ale dinților irecuperabili.

2. Modificările histopatologice constatate în prezenta lucrare au avut ca bază mecanisme imunopatologice, dată fiind prezența unui bogat infiltrat limfo-plasmocitar.

3. Ca o manifestare de apărare din partea organismului s-a pus în evidență la unele biopsii, o hiperkeratoză cu caracter orto- și parakeratotic.

4. Biopsia poate fi un ajutor prețios pentru aprecierea gravității bolii parodontale.

BIBLIOGRAFIE

1. DUMITRIU HT - *Parodontologie*, Ed București, 1997:71-73
2. GOLDMAN HM, COHEN DW - *Periodontal Therapy*, The C V Mosby Company, Saint Louis, 1973
3. HEASMAN P, PRESHOW P, SMITH DAVID - *Periodontology Colour Guide Churchill Livingstone*, New York, 1997:109 - 115
4. LILLIE RD - *Histopathologic Technic and Practical Histochemistry McGraw - Hill*, New York, 1965
5. LINDHE J - *Textbook of Clinical Periodontology*, Munkgaard, 1990, Copenhagen
6. ONISEI DOINA, D - *Onisei Terapia initiala parodontala*, Ed Mirton, 1998, Timișoara
7. PARBUCCIAN GR - *Morfopatologie stomatologică*, Ed Medicală, București, 1987:190 - 209
8. SIN ANCA - *Mic tratat de patologie buco-maxilo-facială*, Ed veritas, Târgu Mureș, 1998:37 - 40

Studiul rolului leziunilor periapicale cronice în amplificarea intensității reacției de fază acută la bolnavi cu inflamații acute și cronice

Dezső Kovács¹, Eugen Módy²

Autorii au determinat în mod comparativ cantitatea în ser a unor reactanți de fază acută, ca α -1- antitripsina, haptoglobina și proteina C-reactivă, precum cantitatea, mobilitatea electroforetică, compoziția imunoglobulinică și conținutul în factor C₃ de complement al complexelor imune circulante. Determinarea s-a efectuat comparativ la 30 bolnavi cu leziuni periapicale cronice, 30 bolnavi cu poliartrită cronică evolutivă și la alți 30 de bolnavi la care cele două afecțiuni s-au asociat. S-a putut trage concluzia că leziunile periapicale cronice pot influența doar într-o mică măsură reactivitatea organismului. Deasemenea se ridică posibilitatea participării infecției cu virusul Herpes simplex tip 1, în etiologia acestor leziuni.

Cuvinte cheie: leziune periapicală cronică, reacție de fază acută

The authors determine the level of acute phase proteins (α -1-antitrypsin, haptoglobin and C-reactive protein) and the quantity of immune complexes on the basis of their electrophoretic mobility. The examination was made on 30 patients with chronic periapical lesions, 30 patients with polyarthritis chronica evolutiva, and on 30 patients with association of these two illnesses. The final conclusion is that the chronic periapical lesions may influence only in a moderate measure the reactivity of the organism, and in the same time we can suspect the role of infection with the Herpes simplex virus type 1, in the etiology of the chronic periapical lesions.

Key words: chronic periapical lesion, acute phase reaction.

Cu noțiunea de "infecție de focar", patologia medicală modernă definește un proces patologic de tip inflamator de extindere restrânsă, dar activ și persistent care, prin producția locală și lansarea continuă în circulație a unor mediatori numiți "anafilotoxine", prin amplificarea efectelor factorilor locali ai acesteia, agravează manifestarea unei boli sistemice de bază, tot inflamatoare, dar de altă natură.^{1,2,7,9,12}

Prototipul infecției de focar, prin caracterul ei cronic și activ, precum și prin vascularizarea bună pe care o are, s-a dovedit a fi leziunea periapicală cronică,⁹ care, deși rămâne localizată, produce și eliberează în continuare mediatorii anafilatoxici, dar în același timp, prin vascularizarea ei bună, asigură și pătrunderea continuă a acestora în circulație.^{12,13}

Efectele biologice nocive ale anafilatoxinelor eliberate din focarele inflamate pot fi apreciate bine atât calitativ cât și cantitativ cu ajutorul punerii în evidență sau dozării cantitative a așa-ziselor

"reactanți de fază acută", produși și eliberați din primele momente ale agresiunilor, precum și în tot cursul acestora de către hepatocitele, printr-o reacție de alarmă și antiinflamatorie, numită "reacție de fază acută".^{4,8,10,11,12,13}

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru a studia rolul leziunilor periapicale cronice în amplificarea reacției de fază acută la bolnavi cu inflamații cronice evolute, em luat în studiu 90 de bolnavi (45 bărbați și 45 femei, cu vârsta între 54 și 68 ani), din care 60 de bolnavi (30 bărbați și 30 femei, din care o jumătate au suferit exclusiv de leziune periapicală cronică și cealaltă jumătate de asocierea acestei afecțiuni cu poliartrită cronică evolutivă), tratați la Clinica de chirurgie oro-maxilo-facială din Târgu-Mureș, precum și la 30 de bolnavi (15 bărbați și 15 femei) având ca boală de bază poliartrita cronică evolutivă (PCE) necomplicată, internați și tratați la Clinica de Reumatologie și Fizioterapie din Târgu-Mureș, mi-am propus să studiez în mod comparativ cantitatea în ser a unor reactanți de fază acută, ca α -1-antitripsina, haptoglobina și

¹Discipline de Chirurgie oro-maxilo-facială, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Discipline de Imunologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Kovács Dezső, Discipline de Chirurgie oro-maxilo-facială, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

proteina C-reactivă, precum și cantitatea, mobilitatea electroforetică, compoziția imunoglobulinică și conținutul în factor C3 de complement al complexelor imune circulante, cu ajutorul metodelor efectuate în mod curent la Serviciul Central de Laborator de analize medicale al Spitalului Clinic Județean din Târgu-Mureș, după cum urmează:

1. Dozarea cantității α -1-antitripsinei serice, cu ajutorul metodei de imunodifuziune radiară, după MANCINI, folosind imunoplasticile de agaroză furnizate de Institutul I. Cantacuzino, București.³

2. Dozarea cantității haptoglobinei serice, cu ajutorul aceleiași metode, folosind imunoplasticile de agaroză, furnizate de Institutul I. Cantacuzino, București.³

3. Dozarea semicantitativă a proteinei C-reactive, folosind trusele de Latex-aglutinare al firmei Boehringer, Mannheim, Germania.¹³

4. Dozarea cantității complexelor imune circulante, cu ajutorul metodei de precipitare cu polietilenglicol, având masa moleculară de 6.000 d.¹³

5. Determinarea mobilității electroforetice și a compoziției în anticorpi din clasele IgG, IgA, IgM și în factor C3 de complement al complexelor imune circulante, cu ajutorul fracționării lor electroforetice și al imunoprecipitării specifice de clasă a anticorpilor și a factorului C3 de complement în gel de agar și contracurent.⁵

REZULTATELE OBTINUTE

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelele I, II, și III.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

În urma evaluării statistice a datelor obținute și corelarea lor cu starea clinică a bolnavilor examinați, sub prisma datelor bibliografice prelucrate, am putut trage următoarele concluzii:

1. Valoarea medie a cantității α -1-antitripsinei s-a situat între limitele normale la bolnavi cu leziuni periapicale cronice (G), fiind de $1,6 \pm 0,32$ g/l la bărbați și de $3 \pm 0,6$ g/l la femei; a fost semnificativ crescută la bolnavii cu poliartrită cronică evolutivă (P), fiind de $3,8 \pm 0,76$ g/l la bărbați și de $3,9 \pm 0,76$ g/l la femei; valoarea medie cea mai ridicată fiind înregistrată la grupa bolnavilor cu asocierea acestor două afecțiuni (GP), fiind de $4,5 \pm 0,84$ g/l la bărbați și de $4,1 \pm 0,82$ g/l la femei.

2. Valoarea medie a cantității haptoglobinei serice a fost în mod similar normală la grupa bolnavilor cu leziuni periapicale cronice (G), fiind de $1,9 \pm 0,38$ g/l la bărbați și de $1,6 \pm 0,32$ g/l la femei; dar a fost semnificativ crescută la bolnavii cu poliartrită cronică evolutivă (P), fiind de $3,7 \pm 0,74$ g/l la bărbați și de $3,5 \pm 0,7$ g/l la femei; valoarea medie maximă fiind înregistrată tot la grupa bolnavilor, având combinația acestor două afecțiuni din urmă (GP), fiind de $4,2 \pm 0,84$ g/l la bărbați și de $4,1 \pm 0,82$ g/l la femei.

3. Proteina C-reactivă a fost prezentă în ser în cantități ușor crescute peste limita superioară normală (< 10 mg/l = o cruce la precipitarea cu latex) la 58 de bolnavi (26 bărbați și 22 femei), din care reacția a fost pozitivă numai cu o cruce

Tabelul II. Cantitatea complexelor imune circulante (UEPG) în serul bolnavilor cu leziuni periapicale cronice (G), cu poliartrita evolutivă (P), respectiv de asocierea acestor două forme (GP)

NR. CRT	COMPLEXE IMUNE CIRCULANTE (U PEG)					
	BĂRBAȚI			FEMEI		
	G	P	GP	G	P	GP
1.	90	110	140	80	120	130
2.	80	100	100	90	110	140
3.	70	90	110	60	90	110
4.	60	80	90	80	100	120
5.	50	90	120	70	100	110
6.	60	90	100	60	90	100
7.	60	100	120	70	90	130
8.	70	90	110	60	100	120
9.	50	80	100	40	90	100
10.	40	90	110	50	110	120
11.	60	90	130	60	80	110
12.	70	100	140	50	90	130
13.	60	90	120	40	100	140
14.	50	80	100	60	100	160
15.	90	90	90	60	90	130
X=	64	98	112	61	97	123
S=	1,5	2,3	2,5	1,3	1,8	2,6

V=±10%

TABELUL I

Cantitatea α -1-antitripsinei, a haptoglobinei și a proteinei C-reactive în serul bolnavilor de sex masculin și feminin cu leziune periapicală cronică (G), cu poliartrită cronică evolutivă (P), respectiv cu asocierea acestor două boli (GP)

Nr crt	α -1-antitripsină g/l						Haptoglobină g/l						PROTEINA C-REACTIVĂ (>10 mg/l)																	
	Bărbați			Femei			Bărbați			Femei			Bărbați									Femei								
													G			P			GP			G			P			GP		
	G	P	GP	G	P	GP	G	P	GP	G	P	GP	1+	2+	3+	1+	2+	3+	1+	2+	3+	1+	2+	3+	1+	2+	3+	1+	2+	3+
1.	3,4	3,5	3,6	2,8	3,2	3,5	3,2	4,1	4,4	2,1	2,5	3,0	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
2	2,8	3,0	3,9	2,0	2,9	3,7	1,9	3,6	4,2	1,8	3,3	3,5	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-
3	1,6	2,9	3,7	3,1	3,5	4,0	0,7	3,5	4,0	1,1	3,7	4,2	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
4	2,3	4,3	5,1	3,4	3,7	4,4	1,2	3,6	4,1	1,4	3,9	4,4	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
5.	2,9	5,7	5,6	3,8	4,4	4,8	1,1	3,9	4,3	1,2	4,1	4,6	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
6	0,8	3,7	4,9	3,7	4,2	4,5	0,8	3,7	4,4	0,9	4,0	4,8	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
7.	2,2	4,0	4,3	2,8	3,8	3,4	0,9	3,6	3,9	1,1	3,9	4,3	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
8	1,9	3,8	4,4	3,0	3,6	3,9	1,3	4,0	4,5	1,5	4,5	4,8	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
9.	2,1	4,1	4,8	4,3	3,6	4,0	0,6	3,8	4,2	0,8	4,4	4,6	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-
10.	3,8	3,7	4,3	0,9	3,4	3,8	3,5	3,6	4,0	1,6	3,5	3,9	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
11.	0,7	3,8	3,9	3,5	3,6	4,0	2,2	3,9	4,3	2,2	3,3	3,8	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
12.	2,9	3,5	4,5	3,1	3,4	3,8	3,3	3,4	4,0	1,9	3,3	4,0	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
13	1,8	3,4	5,3	3,6	3,7	4,6	2,9	3,9	4,4	2,6	3,1	3,9	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-
14	3,9	3,5	4,8	3,8	4,3	4,9	2,7	3,6	4,3	1,9	2,3	3,7	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
15.	0,5	3,8	4,3	3,9	4,9	5,1	2,6	3,0	4,5	2,6	3,3	3,8	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-
X	1,6	3,8	4,5	3,0	3,9	4,2	1,9	3,7	4,2	1,6	3,5	4,1	2	0	0	9	3	0	6	6	1	6	0	0	9	0	1	4	9	2
S=	0,1	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,3																		

V= ± 20 %

V= ± 20 %

la 2 bărbați și 7 femei din grupa G; la 9 bărbați și 9 femei din grupa P și la 6 bărbați și 4 femei din grupa GP. Valori două și trei cruci nu au fost înregistrate în grupa cu leziuni periapicale cronice (G). În de grupa P valori de două cruci au fost găsite la 3 bărbați, iar de trei cruci la o femeie. În grupa combinată (GP) valori de o cruce au fost găsite în 10 cazuri (6B+4F), de două cruci în 15 cazuri (6B+9F), iar de trei cruci în 3 cazuri (1B+2F).

4. Cantitatea complexelor imune circulante a fost semnificativ crescută la toate cele trei grupe examinate, valorile medii fiind cele mai apropiate de limita superioară a valorii normale, fiind de $64 \pm 6,4$ U PEG la bărbați și de $61 \pm 6,1$ U PEG la femei din grupa G; de $98 \pm 9,8$ U PEG la bărbați, respectiv de $97 \pm 9,7$ U PEG la femei din grupa P; precum de 112 ± 11 U PEG la bărbați și de 123 ± 12 U PEG la femei din grupa GP.

5. Complexele imune circulante cu mobilitate electroforetică în gel de agar a α -1- și/sau a α -2-globulinelor, cu un conținut variabil de anticorpi din cele 3 clase principale ale imunoglobulinelor în combinații mono-, bi- sau triclinală, respectiv de factor C3 de complement, au fost prezente în serul tuturor bolnavilor examinați, prezentând următoarea frecvență a localizării în α -1- și/sau α -2-globuline, precum a compoziției imunoglobulinice.

6. α -1-globulinele au vehiculat complexe imune la 61 de bolnavi (31 bărbați și 30 femei) din care la 11 bolnavi (6B+5F) din grupa G, la 21 bolnavi (12B+9F) din grupa P și la 29 bolnavi (13B+16F) din grupa GP.

7. Complexele imune din α -1-globuline au conținut anticorpi dintr-o singură clasă imunoglobulinică monoclonală la 26 bolnavi, din care din IgG la 4 bolnavi (2B+2F), la nici un bolnav cu anticorpi din clasa IgA și la 7 bolnavi (4B+3F) din clasa IgM din grupa G; la 15 bolnavi (10B+5F) din grupa P, din care 6 bolnavi (5B+1F) din clasa IgG, nici un bolnav cu anticorpi din clasa IgA și la 9 bolnavi (5B+4F) cu anticorpi monoclonali s-au găsit în complexe imune la 20 bolnavi (11B+9F), din care la 11 bolnavi (7B+4F) din clasa IgG, la două bolnave din clasa IgA, iar la 7 bolnavi (4B+3F) din clasa IgM.

8. Anticorpi cu compoziție imunoglobulinică biclonală s-au găsit în α -1 globuline la 8 bolnavi (4B+4F), care au prezentat cu exclusivitate combinația de IgG+IgM, la 2B+0F din grupa G, 1B+2F din grupa P și 1B+2F din grupa GP, combinațiile biclonale IgG+IgA și IgM+IgA au fost absente cu desăvârșire. Cele triclonele IgG+IgA+IgM au fost găsite la o bolnavă din grupa GP.

9. Frecvența prezenței factorului C3 de complement în complexele imune din α -1-globuline a fost identică în toate cazurile cu cea a anticorpilor din clasa IgG.

10. În α -2-globuline s-au pus în evidență complexe imune la 83 bolnavi (33B+50F), din care la 18 (9B+9F) din grupa G; la 27 bolnavi (8B+19F) din grupa P și la 38 bolnavi (16B+22F) din grupa mixtă GP.

11. Complexele imune din α -2-globuline au conținut anticorpi monoclonali dintr-o singură clasă la 42 de bolnavi (21B+21F), din care din grupa G la 7B+5F, din grupa P la 7B+7F și din grupa GP și 17 B+9F, din care cu IgG la 5B+2F din grupa G, la 2B +2F din grupa P și la 2B+1F din grupa GP; cu IgA la 0B+1F din grupa G, la 2B+4F din grupa P și la 3B + 4F din grupa GP; cu IgM la 2B+3F din grupa G, la 4B+3F din grupa P și la 1B+3F la grupa GP.

12. Complexele imune în α -2-globuline, având o compoziție biclonală de anticorpi s-au găsit la 13 bolnavi (3B+10F), cu următoarea frecvență și compoziție: combinația IgG+IgA la o bolnavă din grupa G, la două bolnave din grupa P și la o bolnavă din grupa GP; combinația IgG+IgM la două bolnave din grupa P și la 6 bolnavi (3B+3F) din grupa GP.

13. Complexele imune cu anticorpi clasele imunoglobulinice triclonele (IgG+IgA+IgM) au fost prezenți în α -2-globuline numai la 2 bolnavi (1B+1F) din grupa GP.

14. Factorul C3 de complement a fost prezent și în complexele imune din α -2-globuline exclusiv împreună cu anticorpii din clasa IgG.

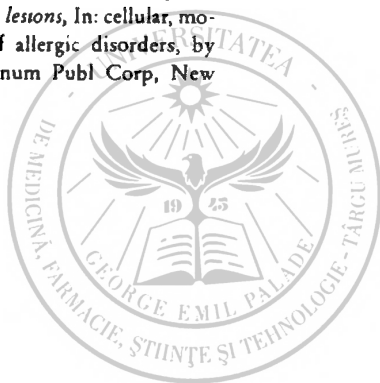
15. Faptul că atât intensitatea reacției de fază acută, cât și cantitatea complexelor imune circulante în ser a fost semnificativ mai inferioară în grupa bolnavilor cu leziuni periapicale cronice, în comparație cu situația din grupa cu poliartrită cronică evolutivă și mai ales din cea cu combinarea celor două afecțiuni examinate, pledează în mod evident pentru importanța patologică generală mai redusă a leziunii periapicale cronice, sub forma unei *infecții în focar* delimitate, spre deosebire de efectele biologice nocive manifestate sub forma unei *infecții de focar*, în sensul agravării și amplificării unor procese inflamatorii cronice primitive.

16. Frecvența semnificativ ridicată (la 23 bolnavi, adică 25,55 %) a prezenței în serul celor 90 de bolnavi examinați în cadrul acestei lucrări a constelației serologice (anticorpi din clasele IgA și IgG, reactanți de tip tardiv împotriva VCA), caracteristică infecțiilor cronice recurente cu virusul Herpes simplex labial tipul 1, pledează atât pentru rolul posibil al infecțiilor cronice cu

virusul Herpes simplex tipul 1 în etiopatogenia leziunilor periapicale cronice, dar și în cea a unor boli autoimune ca poliartrita cronică evolutivă.

BIBLIOGRAFIE:

1. BĂRĂ C - *Imunologie fundamentală*, Ed Medicală, București, 1997:229-236
2. DEJICA J - *Tratat de imunologie clinică*, Vol I, Ed Dacia, Cluj-Napoca, 1997:87-91
3. IONESCU-DOROHAI L, ȚIȚICA MARIA - *Practica diagnosticului imunologic*, Ed Medicală, București, 1986
4. KUSHNER I - *The phenomenon of the acute phase response*, Ann N Y Acad Sci, 1982, 89:39-48
5. MODY E I - *An improved method for the detection on immune complexes on the basis of their electrophoretical mobility and immunoglobulin content by immune precipitation in agar gel and countercurrent*, Rev Roum Med Int 1986, 28:165-166
6. PERISH WE - *Hypersensitivity vasculitis, the acute phase of leucocytoclastic (necrotizing) lesions*, In: cellular, molecular and clinical aspects of allergic disorders, by Gupta S, Good RA, eds Plenum Publ Corp, New York, 1979:537-546
7. POPESCU E - *Mecanisme imune în medicina internă*, Editura Științifică și Enciclopedică, București 1986
8. POWELL WE - *Acute phase proteins. Immunology and medicine*, Acad Press, New York, 1983:151-156
9. ROITT IM, LEHNER TH - *Immunology of oral diseases*, 3rd ed, Blackwell Scient Publ Oxford, London, Melbourne, 1993:433-440
10. SILVERMAN LE, LE GRYS VA - *The acute phase response and clinically significant proteins*, J Pathol, 1992, 82:326-332
11. SIPE JD - *The acute phase response in the pathogenesis of inflammatory diseases*, Clin Immunotherăpy, 1995, 3:297-307
12. THOMAS L - *Labour und Diagnose. Indikation und Bewertung von laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 4. überarbeitete und erweiterte Auflage*, Med Verlagsgesellschaft, marburg/lahn, 1992:566-588
13. TURGEON MARY-LOUISE - *Immunology und Serology in laboratory medicine 2nd edition*, Mosby-Year book Inc, London, Philadelphia, Tokyo, 1996:512-521



Necesitatea acceptării noii viziuni medicale sistemice în gnatoprotetica dentară în condițiile statusului funcțional sau disfuncțional al sistemului orofacial la adulți și vârstnici

Lucian Ieremia¹, Mioara Bălaș Chirilă²

Evoluția explozivă a societății umane datorită creativității științifice a modificat atât condiția cât și calitatea vieții semenilor noștri. În contextul menționat și în protetica dentară aplicațiile informaticii computerizate au dus la perfecționarea metodologiei de investigație și evaluare a stării de sănătate sau de boală a așa-zisului aparat dentomaxilar, condiționate de variații factori stimulativi sau de risc etiologici. În ambianța unor astfel de perspective, conform opiniei autorilor se impune acceptarea unui nou raționament medical, ancorat într-o viziune sistemică. Această concepție este capabilă să descifreze mai bine mecanismele intime ce asigură relații de interdependență între organele și aparatele ce alcătuiesc sistemul orofacial, care s-a dovedit a se comporta asemănător unui computer biologic. Condiționările intertisulare reciproce directe și inverse de tip feed-back coordonate de către scoarța cerebrală garantează întreținerea parametrilor specifici circuitului funcțional. Astfel se menține homeostazia sistemului orofacial, care se încadrează în ansamblul echilibrat al activității numeroaselor sisteme ale organismului. În continuare se atrage atenția asupra unor posibilități de apariție a disfuncției, analizându-se consecințele nocive locale, regionale și la distanță de cavitatea bucală provocate de către anumiți factori cauzali, între care încă predomină iatrogenia protetică. Ea poate fi evitată numai în condițiile respectării principiilor aplicative ale gnatoprotecticii contemporane. Acestea trebuie să domine orice terapie de protezare conjunctă, adjunctă și combinată, pe fondul asimilării unei viziuni medicale de reabilitare orală individualizată cu pondere profilactică pentru sistemul orofacial. Cuvinte cheie: sistem orofacial, decodificare, formația reticulată, filtru.

The explosive evolution of human society, due to the scientific creativity has changed the condition and the quality of life of human beings. In the field of dental prosthetics the applications of the computerised informatics improved the methodology of investigation and assess of the health status of the so-called dentomaxillary apparatus, conditioned by the various stimulative or ethiological risk factors. Looking forward to the perspectives, in the authors' opinion, we have to accept a new medical rationale, in a systematical view. This conception is able to better decipher the intimate mechanisms providing interdependence links between the organs and apparatus belonging to the orofacial system, proved to behave like a biological computer. The reciprocal direct and converse intertissular correlations of feed-back type coordinated by the cortex guarantee the maintenance of the parameters specific for the functional circuit. We will be able, this way, to keep the homeostasy of the orofacial system which frames in the balanced assembly of the activity of the numerous systems of the body. We emphasize certain possibilities for the dysfunction to occur and we analyse the local, regional and at distance of the mouth harmful consequences, provoked by certain ethiological factors, of which the main still is the prosthetical iatrogeny. It can be only avoided when respecting the applicative principles of the contemporary gnathoprosthetics. These must dominate all fixed, mobile or combined prosthetical treatments, with a systematical medical vision as a background, aiming to a individualised, mainly prophylactical rehabilitation of the orofacial system.

Key words: orofacial system, decodification, reticulate formation, filter.

Evoluția explozivă a societății umane datorită creativității științifice a modificat atât condiția cât și calitatea vieții semenilor noștri.

În ultimele decenii, progresul spectaculos al fizicii nucleare, al ciberneticii și aplicarea

informaticii computerizate în medicină și-a pus amprenta în protetica dentară. Astfel, printr-un nou raționament medical ancorat într-o viziune sistemică, s-a ajuns la perfecționarea metodologiei de investigație și evaluare a stării de sănătate sau de boală a sistemului orofacial, care s-a dovedit a se comporta asemănător unui computer integrat biologic. O astfel de concepție este capabilă să descifreze mai bine mecanismele intime ce asigură relații de

¹Disciplina de Protetică Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Policlinica Stomatologică de Adulți Nr.11, Târgu-Mureș
Adresă pentru corespondență: Lucian Ieremia, Disciplina de Protetică Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

interdependență între organele și aparatele ce alcătuiesc ansamblul denumit și sistem stomatognat.¹

Condiționările intertisulare reciproce directe și inverse de tip feed-back, coordonate de către scoarța cerebrală, vor garanta întreținerea anumitor parametri specifici circuitului normal al sistemului orofacial. Ne referim la funcțiile esențiale de: masticație, deglutiție, fonație, fizionomie, automenținere (cu elementele ei de autoapărare, autostimulare și autoreglare), stereognoza, topognoza și percepția. Ultimele trei simțuri dovedesc permanenta corelație care există între cavitatea bucală și sistemul nervos central, care în mod reflex programează cinematica mandibulară în armonie cu cea menisco-condiliană a articulațiilor temporo-mandibulare, prin intermediul unor circuite neuronale complexe.^{2,3,4} Astfel se va putea menține homeostazia sistemului orofacial, acesta încadrându-se în ansamblul echilibrat al activității celorlalte sisteme ale organismului.

În cadrul stării de funcționalitate intersistemică, un rol aparte îl are menținerea proceselor ritmice biofizice și biochimice. Acestea acționează eficient datorită existenței numeroaselor corelații informaționale structurale pe care le recepționează organismul uman pentru a fi "decodificate" de sistemul nervos central. La nivelul unui astfel de univers al relațiilor complexe, formația reticulată deține capacitatea de a colecta, integra și dispersa semnalele nervoase, comportare care este asemănătoare unei "grile" sau unui "filtru". Ea este cea care "împarte" știrile în "semnificative" și "nesemnificative", stabilind legături aferente și eferente cu toate părțile majore ale sistemului nervos central.⁵ Numai astfel se va putea lua atitudinea cea mai adecvată față de pericolul intervenției nocive a unor factori de risc cu caracter disfuncțional pentru sistemul orofacial, interceptați și analizați de către celule corticale înalt specializate.^{6,7}

Cu alte cuvinte, putem afirma că fiecare individ reprezintă un ansamblu de biosisteme care se intercondiționează reciproc prin multiple conexiuni nervoase subtile (directe și inverse) de autoreglare tisulară. Se garantează astfel homeostazia generală a organismului, în cadrul căruia un rol deosebit îl deține și sistemul orofacial.^{8,9} Solicitarea eterogenă, permanentă din mediul ambiant al acestui sistem, pe fondul exercitării funcțiilor proprii, condiționează o reacție individualizată, corelată cu capitalul genetic moștenit și specificul terenului.

În asigurarea circuitelor neuronale ale complexului orofacial, un aport prioritar îl dețin mediatorii chimici, dintre care amintim:

noradrenalina, acetilcolina și dopamina. Ei au o acțiune de stimulare emoțională cu manifestare specifică, pe când serotonina inhibă reacțiile de natură psihosomatică.

Datorită echilibrului existent între homeostaziile diferitelor sisteme garantate de către complexitatea fenomenelor fiziologice ale circuitelor funcționale din interiorul fiecărui ansamblu sistemic influențat de mediul ambiant al biosferei ce constituie un suprasistem, se menține o armonie între relațiile endocorporale și cele extracorporale.

La nivelul sistemului orofacial o deosebită importanță o deține integritatea celor trei articulații: dento-dentară, dento-parodontală și cea temporo-mandibulară dinamizată de către complexul neuromuscular masticator și corelația existentă între ele.

Dintre numeroasele posibilități de apariție a disfuncției sistemului orofacial, un loc prioritar îl dețin factorii etiologici de risc cum sunt: caria dentară, edentația parțială și boala parodontală. Aceștia sunt capabili să genereze consecințe polimorfe nocive specifice ocluziei traumatogene, de perturbare sau alterare a unor parametri ocluzologici cu repercursiuni nu numai în angrenarea statică interarcade, respectiv în cea dinamică dento-dentară, ci și în cinematica menisco-condiliană a articulației temporo-mandibulare.

Ca urmare a consecințelor edentației parțiale care duc la dezechilibru morfofuncțional ocluzo-articular simplu sau complex apar trei feluri de implicații: locale (dentoparodontale), regionale (neuromusculare și ale articulației temporo-mandibulare), inclusiv la distanță de cavitatea bucală (diferite sindroame disfuncționale asociate uneori).

Indiferent de caracterul manifestărilor disfuncției sistemului orofacial, *acțiunea factorilor etiologici* poate să se exercite la mai multe nivele:

I. *În interiorul circuitului funcțional* al ansamblului stomatognat, fiind dependent de o ocluzie traumatogenă cu impactele dento-dentare dăunătoare. Se instalează astfel un cerc vicios de hipertonie musculară, spasm prelungit însoțit de ischemie și algie, suprasolicitând sistemul nervos central.

În condițiile ocluziei traumatogene scoarța cerebrală poate să adopte două atitudini:

a) Ocolirea conflictelor dento-dentare cu instalarea intercuspidării maxime impuse compensate, cunoscută sub denumirea de: "ocluzie habituală", "de obișnuință", "conveniență" sau "de necesitate". Ea maschează impactele dento-dentare printr-o nouă angrenare interarcade "de

nevoie", simulând o ocluzie normală, neimpusă (în contextul unui point centric sau long centric). Această formă de autoadaptare și autoapărare a sistemului orofacial este prezentă mai ales la tinerii care dețin un teren genetic rezistent. Când însă survine un eveniment stomatologic major (extracția unui sau mai multor dinți cuspidati, sau o iatrogenie, mai ales printr-o protezare conjunctă cu relief ocluzal traumatogen), intercuspidarea maximă impusă se va decompensa, devenind o stare clinică patologică.

b) O altă atitudine adoptată de către scoarța cerebrală în condițiile ocluziei traumatogene este suprimarea contactelor premature și a interferențelor ocluzale prin autoabrazarea coroanelor dentare, pe fondul unui bruxism diurn (centric) sau nocturn (excentric).

II. Cea de-a doua posibilitate de apariție a disfuncției este în exteriorul circuitului normal al sistemului orofacial prin existența unei afecțiuni sistemice.

III. Cea de-a treia categorie de factori etiologici de risc ce scurtcircuitază funcționalitatea sistemului orofacial deține un caracter combinat, în sensul coroborării unei afecțiuni sistemice cu ocluzia traumatogenă.

Indiferent de modalitatea producerii disfuncției (în interiorul sau exteriorul circuitului sistemului orofacial, ori într-o manieră combinată), de cele mai multe ori în tabloul clinic de manifestare predomină durerea, al cărei "limbaj polimorf", semnificație și consecințe trebuie să fie cunoscute de către medicul stomatolog.

Întrucât adeseori în apariția disfuncției complexului neuromuscular există o interacțiune între diferiți factori de risc pe fondul unui bruxism, se impune de asemenea cunoașterea manifestărilor locotisulare și a consecințelor variate ale acestei parafuncții de autodistrucție a sistemului orofacial. Ea se caracterizează prin deteriorarea suprafețelor ocluzale ale arcadelor dentare datorită unei uzuri excesive, afectarea componentei parodontale de susținere prin traumă, suprasolicitățile mușchilor masticatori (prin contracțiile izometrice) și perturbarea dinamicii menisco-condiliene a articulației temporo-mandibulare.

Nu în ultimă instanță dorim să subliniem faptul că în cadrul factorilor cauzali favorizanți și determinanți responsabili de apariția sindromului disfuncțional dureros cranio-mandibular trebuie să se țină cont de pericolul iatrogeniei protetice. Ea poate fi evitată numai în condițiile respectării principiilor aplicative ale gnotoprotecticii contemporane, în contextul

satisfacerii obiectivelor ocluziei funcționale. Această atitudine trebuie să domine orice terapie de protezare conjunctă, adjunctă și combinată, pe fondul asimilării unei viziuni medicale de reabilitare orală individualizată cu pondere profilactică pentru sistemul orofacial.

Întrucât riscul erorilor clinico-tehnice de realizare a variatelor lucrări protetice este mult mai mare la vârstnici, pe fondul particularităților de metamorfozare existente în procesul de senescență, a patologiei geriatrice și a iatrogeniei protetice grefate pe un astfel de teren, am elaborat mai multe chestionare și indexe codificate. Scopul lor a fost aprecierea homeostaziei sau distaziei sistemului orofacial, ale căror descriere și rezultatele cercetărilor efectuate le vom arăta în mai multe publicații viitoare.

BIBLIOGRAFIE

- IEREMIA L., PODOLEANU GH., CHERILĂ BALĂȘMIOARA., et al - Estimarea unor perspective ale anumitor investigații epidemiologice, clinice și paraclinice în scopul depistării etiopatogeniei sindromului disfuncțional dureros menisco-condilian al articulației temporo-mandibulare necesare profilaxiei și tratamentului individualizat. Rev. Stomatologia (București), 1990, XXXVII(2):144 - 160.
- COSTA E - Raționamentul medical în practica stomatologică. Ed. Medicală, București, 1970.
- COSTA E - Sindromul de disfuncție mandibulară. Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1987.
- IEREMIA L., DOCIU I - Funcția și disfuncția ocluzală. Ed. Medicală, București, 1987.
- SERES-STURM L. - Neuroanatomie. Ed. Didactică și Pedagogică R. A., București, 1995.
- IEREMIA L., GRECU GH - Interpretări actuale referitoare la rolul factorilor psihici în etiopatogenia sindromului disfuncțional dureros al articulației temporo-mandibulare (S.D.D. al A.T.M.) asociat sau nu cu bruxismul nocturn. Rev. Stomatologia (București), 1991, (1-2):55-66.
- IEREMIA L., DODU SANDA., GABOR DORELA, et al - Evaluarea unor opinii etiopatogenice privind sindromul disfuncțional dureros cranio-mandibular cu implicații menisco-condiliene la nivelul articulației temporo-mandibulare (A.T.M.). Rev. Medicală (Tg. Mureș), 1991, XXXVII(1-2): 81-89.
- ȘTEFLEA D., BALAN, H., LEONARD D., et al, - Cronobiologia și Medicina. Ed. Medicală, București, 1986.
- BURLUI V., et al - Protetică dentară. Curs litografiat, I M F. Iași, 1989

Prezentarea unor chestionare anamnestice cu specific gerontologic de concepție proprie în scopul evaluării statusului mental și al celui funcțional ori disfuncțional al sistemului orofacial

Mioara Bălaș Chirilă¹, Lucian Ieremia²

Lucrarea își propune prezentarea unor chestionare anamnestice cu specific gerontologic de concepție proprie în scopul evaluării statusului mental și al celui funcțional ori disfuncțional al sistemului orofacial.

La începutul lucrării se atrage atenția asupra consecințelor ocluziei traumatogene, responsabilă de apariția unor manifestări clinice polimorfe locale, regionale și la distanță de cavitatea bucală, specifice disfuncției cranio-mandibulare, adeseori pe fondul unei patologii generale geriatrice. Identificarea acestor implicații nefaste și acordarea unei terapii complexe individualizate cu pondere profilactică este posibilă numai printr-o colaborare interdisciplinară, cu aplicarea metodologiei gnatologiei contemporane. În acest context s-au elaborat trei categorii de chestionare anamnestice: cu final deschis, închis și combinat, scoțându-se în evidență atât avantajele cât și dezavantajele lor.

Cuvinte cheie: ocluzie traumatogenă, bruxism centric, sindrom disfuncțional dureros cranio-mandibular.

Introduction to some anamnestical questionnaires with a gerontological specific of self-conception aiming to assess the mental status and the functional and disfunctional condition of the orofacial system.

At the beginning of the present study we underline the consequences of the traumatic occlusion. It is responsible for the polymorphous local, regional and at distance from the mouth clinical signs specific to the craniomandibular dysfunction with, frequently, a general geriatric pathology as a background. The identification of these harmful implications and the application of an individualised complex therapy, mainly prophylactical, is possible only through a medical interdisciplinary collaboration and the application of the methodology of the contemporary gnathology. The authors elaborated three groups of anamnestical questionnaires: close-ended, open-ended and combined ones, underlining their advantages and disadvantages.

Key words: traumatic occlusion, centric and excentric bruxism, craniomandibular dysfunction syndrome

CONDITIILE GENERALE ȘI SPECIALE DE APLICARE A METODOLOGIEI GNATOPROTETICE LA VÂRSTNICI

Una dintre cele mai semnificative probleme disputate în literatura de specialitate autohtonă și internațională o constituie recunoașterea etiopatogeniei, a manifestărilor clinice polimorfe și a tratării *sindromului disfuncțional dureros cranio-mandibular*, pe fondul unui dezechilibru morfofuncțional ocluzo-articular simplu sau complex. Acesta s-a dovedit a deține o frecvență ridicată, care prin simptomatologia polivalentă

polarizează atenția specialiștilor din toate compartimentele stomatologiei, cât și din celelalte ramuri ale medicinei generale.

Dintre numeroșii factori de risc cu caracter etiopatogenic, care s-au adevărat a fi cumulativi și însumativi, un rol deosebit îl are *ocluzia traumatogenă* cu consecințele ei dăunătoare cunoscute sub denumirea de *traumă ocluzală*. Determinismul patologic al acestei entități morbide trebuie să fie decelat atât local sub forma leziunilor odonto-parodontale cât și regional datorită perturbării și alterării dinamismului complexului muscular masticator, inclusiv al celui menisco-condilian al articulației temporo-mandibulare și la distanță de cavitatea bucală, deoarece poate genera confuzii de diagnostic cu consecințe de iatrogenie terapeutică (Ieremia și colab).¹

¹Policlinica Stomatologică de Adulți Nr 2 Târgu Mureș

²Disciplina de Protetică Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

Adresă pentru corespondență: Mioara Bălaș Chirilă, Policlinica Stomatologică de Adulți Nr 2, Târgu Mureș

Față de asemenea polimorfism clinic responsabilitatea medicului stomatolog protetician devine foarte mare. Nu se poate concepe o atitudine corectă de reabilitare a funcțiilor esențiale perturbate sau alterate ale sistemului orofacial fără cunoașterea și aplicarea unei metodologii proprii gnatologiei contemporane, care se diferențiază de cea a medicinei generale.

În dorința de a contribui la reducerea îndeosebi a iatrogeniei protetice la vârstnici responsabilă de generarea unei patologii diversificate buco-dento-maxilare, în cercetările pe care le-am efectuat am ținut cont în primul rând de *identificarea factorilor de risc cu caracter disfuncțional în cadrul cărora un loc prioritar îl deține adeseori ocluzia traumatogenă*. Această entitate morbidă poate fi diferențiată în *trei importante categorii*:

A. Cea cauzată de *malpozițiile dentare secundare post-extracționale* prin migrări dentare de tipul extruziilor, egresiunilor și a celor orizontale prin înclinații coronare și chiar translații ale dinților învecinați breșelor edentate, pe fondul prezenței sau nu al unor anomalii dento-maxilare.

B. *Ocluzia traumatogenă epigenetică produsă prin iatrogenie protetică* în condițiile de edentație parțială și totală.

C. *Ocluzia traumatogenă generată de bruxismul centric (diurn) sau excentric (nocturn)* ca parafuncție de autodistrucție a sistemului orofacial.

După R L Ettinger,² F Anderson,³ JD Beck cu colab,⁴ SR Gordon cu colab,⁵ DB Berkey cu colab,⁶ D. Grembowski și colab,⁷ asigurarea unei reabilitări orale protetice eficiente la vârstnici impune o pregătire medicală complexă. Ea trebuie să conducă printr-o viziune sistemică la decelarea nu numai a afecțiunilor din profilul specialității de stomatologie, ci și a celor de medicină generală, deoarece adeseori unele dintre cele două categorii de entități morbide se intercondiționează reciproc.

Conform opiniei lui K. Knight,⁸ "în practica geriatică piatra de hotar o reprezintă însuși procesul de evaluare a patologiei generale a organismului de care trebuie să se țină cont și în activitatea aplicativă a stomatologiei, cu precădere a proteticii dentare". În acest context considerăm că, mai ales la vârstnicii care conviețuiesc în unități de asistență socială, este de dorit să se aplice o terapie medicală interdisciplinară.

Referitor la *metodologia aplicată*, noi am respectat mai multe condiții generale și speciale după cum urmează:

- *Înregistrarea datelor informative* s-a desfășurat într-o ordine cronologică.

- *Conducerea anamnezei* a decurs într-un mediu ambiant plăcut de înțelegere, încredere, răbdare, lipsit de factori perturbatori.

- *Întrebările* puse au fost formulate într-un limbaj clar, debarasat de termeni tehnici, adecvat nivelului de înțelegere al pacientului vârstnic, necesar pentru a obține o documentație anamnestică adecvată.

- *Subiecții au fost încurajați să relateze toate acuzele și chiar temerile lor.*

La vârstnicii cu un anumit grad de confuzie mentală (confirmat prin intermediul unui chestionar elaborat de noi) s-a ținut cont de informațiile obținute de la membrii familiei sau de la personalul medical ori sanitar al instituției de asistență socială în care sunt internați.

Pentru evaluarea medicală a afecțiunilor generale, de un real folos s-au dovedit a fi trei tipuri de chestionare:

- *Chestionare cu final deschis*, bazate pe dialog, care fac apel la confirmarea sau infirmarea conținutului întrebărilor și la anumite precizări.

- *Chestionare cu final închis*, pe formular tipizat, caracterizat prin stipularea unor întrebări simple și scurte, la care cei investigați sunt solicitați să dea răspunsuri în scris prin DA sau NU.

- *Chestionare cu final combinat* (deschis și închis) la care s-a recurs și la întrebări adiționale. Ele reprezintă un ansamblu de răspunsuri mai exhaustive coroborate cu cele scurte, care sunt necesare în vederea decelării unor afecțiuni specifice pe fondul unui sindrom disfuncțional al sistemului orofacial.

În cadrul anamnezei un accent deosebit s-a pus pe răspunsurile care s-au referit la *pierderea în greutate*, ținând cont de factorul durată (timp). Astfel, am putut corela această consecință cu mulți factori etiologici printre care amintim: malnutriția, malabsorbția, diabetul, tireotoxicoza, stările depresive, infecții cronice asociate sau nu endocarditei subacute, neoplaziile, tuberculoza și altele.

- *Anamneza a ținut cont de specificul terapiei medicamentoase* la care a fost expus vârstnicul, anumite produse fiind capabile să genereze interacțiuni nedorite și efecte secundare ce pot crea confuzii cu unele afecțiuni generale.

- *Informațiile obținute care s-au referit la acuzele principale stomatologice* le-am notat fie în limbajul pacientului, fie într-o singură frază formulată medical.

S-a specificat particularitatea de manifestare a fiecărui simptom, cu precizarea duratei, a cronologiei de apariție și a intensității lui, condiționată sau nu de anumiți factori exacerbanți. Am evitat, pe cât a fost posibil, întreruperea expunerii pacientului vârstnic, ca și corectarea logicii neadecvate sau a utilizării improprii a termenilor medicali.

4° Aveți dificultăți la deschiderea cavității bucale, mai ales dimineața?

DA NU

5° Mestecați greu alimente dure?

DA NU

6° Aveți senzația că vi s-a întâmplat să vă "sară" mandibula?

DA NU

Mențiune

În caz de confirmare a răspunsurilor se va bifa prin încercuire.

CHESTIONAR COMBINAT CU FINAL ÎNCHIS ȘI DESCHIS DE EVALUARE A STĂRII DE SĂNĂTATE GENERALĂ A PERSOANELOR INVESTIGATE

1° Enumerați afecțiunile de care suferiți*?

2° Ce medicamente luați în vederea tratării bolilor pe care le dețineți*?

3° Dacă pe lângă alimentația zilnică, obișnuiți să mâncați dulciuri sau consumați numai dulciuri **?

DA NU

4° Puteți să precizați dacă, în ultimul timp ați scăzut în greutate?

DA NU

5° Precizați prin subliniere dacă în condițiile unei extracții dentare ușoare sau grele, ori la producerea unor răni sângerarea este de lungă durată sau survine numai la una dintre ele**?

DA NU

6° Ați suferit de vreo boală care s-a caracterizat printr-o pierdere masivă de sânge (hemoragie nazală, digestivă, renală, etc.)***?

DA NU

7° Aveți frecvent diaree?

DA NU

8° Aveți adeseori stări de constipație?

DA NU

9° Amețiți adeseori, iar uneori leșinați**?

DA NU

10° Aveți dureri sau presiuni în piept**?

DA NU

11° Dețineți uneori senzația de lipsă de aer (ziua sau noaptea)***?

DA NU

12° Vi se umflă gleznele seara sau vă umflați în altă parte a corpului cu precizarea locului***?

DA NU

13° Aveți dureri în articulațiile corpului, care sunt condiționate de schimbarea timpului?

DA NU

14° Precizați prin subliniere dacă mâncați mult, urinați frecvent și în cantități mari și beți multă apă, ori aveți numai una dintre aceste simptome sau obiceiuri**?

DA NU

15° Ați fost internat în spital pentru anumite boli și vă rugăm să precizați care au fost afecțiunile*?

DA NU

Mențiune

- La întrebările fără asterix (4°; 7°; 8° și 13°) în caz de confirmare a răspunsurilor se va bifa prin încercuire DA.

- La întrebările ce dețin asterix * (1°; 2°; și 15°) se vor enumera toate variantele prin răspunsuri obiective.

- La întrebările care au două asterixe ** (3°; 5°; 9°; 10°; 11°; și 14°) confirmarea se va face prin sublinierea variantelor de răspunsuri.

- La întrebările cu trei asterixe*** (6° și 12°) răspunsurile vor fi date nu numai prin subliniere, ci și prin adăugarea unor alte precizări.

La persoanele vârstnice neinstituționalizate la care s-a constatat un status mental afectat se vor consulta membrii familiei, iar la cele instituționalizate se va apela la consultul personalului medical sau sanitar.

Toate aceste mijloace de obținere a datelor anamnestice dețin atât privilegiu cât și neajunsuri.

- *Avantajele* sunt următoarele:

a) Economie de timp.

b) Compensarea lipsei de experiență a practicianului.

c) Siguranța domeniilor de interes.

- *Dezavantajele*, care anihilează în parte profitabilitatea chestionarelor scrise constau în faptul că:

a) Sunt procedee mecaniciste și lasă puțin loc raporturilor umane.

b) Unii pacienți investigați subapreciază întrebările stipulate de către medic și răspund incomplet.

c) Chestionarele fiind standardizate nu se adaptează întotdeauna nivelului mental al fiecărui subiect uman.

d) Conceperea unui chestionar simplu care să acopere mai multe posibilități de răspunsuri este destul de dificilă.

Din cauza neajunsurilor arătate, suntem adepți coroborării acestor indici subiectivi cu cele obiective, punând accent deosebit pe depistarea iatrogeniei protetice ca factor de risc important în apariția disfuncției cranio-mandibulare.

Această problemă o vom prezenta într-o viitoare publicație.

BIBLIOGRAFIE

- 1 IEREMIA L, DOCIU I - *Funcția și disfuncția ocluzală*, Ed Medicală, București, 1987
- 2 ETTINGER RL - *Clinical decision making in dental treatment of the elderly*, Gerontology, 1984,3:157
- 3 ANDERSON F - *A historical overview of geriatric medicine: definition and aims*. In: Panthy MMS editor: Principles and practice of geriatric medicine. Chishester, 1985, Jhon Wiley & Sons
- 4 BECK J D, HUNT J - *Oral health status in the United States: problems of special patients*, J Dent Educ
- 5 GORDON S R, SULLIVAN TM - *Dental tretment planning for compromised or elderly patient*, Gerontics, 1986,1:217
- 6 BERKEYD B, HOLTZMAN J M - *Oral health*. In: R.H.A.M. editor: Geriatric medicine annual, Oradell medical economics Book, 1987
- 7 GREMBOWSKI D, MILGROM P, Fiset - *Factors influencing dental decision making*, J Public Health Dent 1988, 48:159
- 8 KNIGHT K - *Evaluation of the geriatric patient*, In: W Reichel editor: Clinical aspects of aging, Baltimore, Williams Co 1983



Complicațiile și prognosticul tratamentului endodontic

Monica Monea Pop

În cursul etapelor tratamentului endodontic pot apare o serie de complicații care influențează rezultatele finale și prognosticul dintelui respectiv. Cele mai importante sunt anestezia incompletă, deschiderea incorectă a camerei pulpare, perforarea rădăcinii în treimea apicală, prezența canalelor radiculare obliterate, fractura radiculară verticală și fractura acelor de dilatare. Numeroase studii și-au propus aprecierea ratei de succes a tratamentului endodontic conservativ, fiind publicate cifre între 82-95%, prognosticul pentru pacienții adulți și vârstnici fiind mai bun. Această se poate explica prin următoarele aspecte: închiderea apexului dintelui, absența sau obliterarea canalelor laterale sau accesorii, prezența unui os periapical dens. Chiar și în cazul parodontitelor apicale vechi, unde există posibilitatea de transformare a lor din granulom în chist, prima opțiune de tratament o constituie tot cel conservativ, urmat de o perioadă de observație de 6-12 luni, în care pacientul este supus controalelor radiologice la intervale de 3 luni. De obicei se constată vindecarea, dar dacă leziunea peristă sau crește în dimensiuni se indică intervenția chirurgicală.

Cuvinte cheie: complicațiile tratamentului endodontic, prognosticul tratamentului endodontic.

There are many complications that can occur during the endodontic treatment which will influence the outcome and prognosis. The most important are: incomplete analgesia, improper preparation of the access cavity, perforations of the pulp chamber, root perforations, obliterated root canals and instrument fractures. The reports about the prognosis of the endodontic therapy show that it is between 82-92%, with an improvement for adult and old patients. This can be explained by apical closure, absence of lateral and accessory canals and the presence of a dense periapical bone. Even the old periapical lesions, where the possibility of cyst formation is higher are treated by conservative methods and the patient is under observation for 6-12 months with recalls every 3 months. Usually healing occurs, but if the lesion remains unchanged or increases, surgical treatment is the best choice.

Key words: complication of endodontic treatment, prognostic of endodontic treatment.

COMPLICAȚIILE TRATAMENTULUI ENDODONTIC

În cadrul etapelor de pregătire a canalelor radiculare infectate în vederea obturării, care cuprind instrumentarea biomecanică și chimică, eliminarea infecției și realizarea obturației radiculare permanente, pot avea loc o serie de complicații care se datorează în principal nerespectării principiilor tratamentului endodontic. Cele mai frecvent întâlnite sunt:

1. anestezia incompletă;
2. deschiderea incorectă a camerei pulpare;
3. perforarea rădăcinii în treimea apicală;
4. prezența canalelor radiculare obliterate,
5. fractura radiculară verticală;
6. fractura acelor de dilatare.

1. *Anestezia incompletă* reprezintă o complicație relativ frecventă în cazul tratamentului dinților cu pulpă dentară inflamată care se datorează faptului că soluțiile anestezice de tipul lidocainei nu au efectul dorit asupra fibrelor C, implicate în transmiterea durerii pulpare. O substanță cu efect asupra ambelor tipuri de fibre nervoase - A și C - este eugenolul care aplicat în imediata apropiere a camerei pulpare și lăsat în cavitate 1-2 minute penetrează stratul superficial al pulpei dentare, astfel încât aceasta poate fi expusă fără durere. Efectul său este limitat însă la o zonă restrânsă iar tratamentul endodontic nu se poate realiza decât în urma completării anesteziei. Unii autori recomandă administrarea intrapulpară a 0,2 - 0,4 ml de lidocaină sau o substanță similară care oferă efectul dorit, dar aceasta produce o durere violentă în timpul injectării. În cazul dinților pluriradiculari cu resturi de pulpă vitală la nivelul unui canal radicular am preferat temporizarea tratamentului biomecanic și aplicarea la nivelul camerei pulpare a unui pansament cu eugenol pentru 24-48 ore urmat de repetarea puncției anestezice într-o ședință ulterioară.

2. *Deschiderea camerei pulpare*, adică etapa de creare a accesului în canalele radiculare determină majoritatea eșecurilor tratamentului endodontic datorită perforațiilor sau lărgirii insuficiente a cavității. O cavitate de acces prea mică atrage după sine păstrarea de țesut pulpar la nivelul camerei sau coarnelor pulpare și modificarea culorii dintelui în timp, orientarea greșită a acelor de dilatare cu posibilitatea apariției perforațiilor în treimea apicală a rădăcinii sau chiar imposibilitatea de a localiza unul dintre canale.

Îmbunătățirea accesului în canalele radiculare la dinții pluriradiculari se poate face de multe ori prin reducerea înălțimii cuspizilor, oferind astfel o mai bună vizibilitate asupra planșeului cavității și reducând riscul fracturilor coronare sau coroana - radiculare.

3. *Perforarea rădăcinii în treimea apicală* este o complicație frecventă ce apare la nivelul curburii externe având trei cauze principale:

- deschiderea incorectă a camerei pulpare;
- lipsa curbării instrumentelor de dilatare asemănător formei rădăcinii;
- folosirea unor instrumente mari înainte de a dilata suficient canalul radicular.

Perforarea rădăcinii în regiunea apicală este greu de tratat conservativ, fiind condiționată de posibilitatea reintrării în canalul principal și realizării obturației radiculare corecte. Primul timp îl reprezintă folosirea acelor Kerr burghiu 8 sau 10 precurbate, împreună cu cantități suficiente de EDTA care să permită îndepărtarea așchiilor de dentină și să ușureze accesul în canalul principal. Dacă se reușește tratamentul biomecanic corect, obturația radiculară poate fi realizată după pansament cu pastă de hidroxid de calciu 14-21 zile, ignorând prezența perforației, care se vindecă prin organizarea țesutului conjunctiv, cu condiția absenței infecției la acest nivel.¹

O altă posibilitate de tratament propune folosirea pastei de hidroxid de calciu pe o perioadă lungă de timp (12-18 luni) pentru obținerea unei bariere dure la nivelul ligamentului parodontal, dar s-a observat că depunerea de țesut osos dur apare mult mai rar la nivelul suprafeței laterale a rădăcinii în comparație cu regiunea apicală, motiv pentru care metoda a fost abandonată. Pe de altă parte, dacă defectul este situat într-o arie abordabilă din punct de vedere chirurgical, dintele poate fi salvat prin recurgerea la o metodă radicală de tipul rezecției apicale cu obturație retrogradă a apexului și perforației.

4. *Obliterarea canalelor radiculare* apare relativ frecvent în cazul dinților supuși tratamentului endodontic, fie datorită vârstei înaintate a pacienților, fie ca urmare a unei inflamații cronice pulpare sau traumatisme dentare la persoane mai tinere. În cazul dinților luxați sau replantați, obliterarea canalelor radiculare apare într-o manieră imprevizibilă în urma depunerii țesutului osos la nivelul pulpei dentare revascularizate. Alteori, canalul radicular devine obliterat prin apozitie de țesut dur la nivelul pereților laterali, cu păstrarea unui filament central de pulpă dentară. Aceasta poate fi atât de fină încât să nu fie vizibilă pe imaginea radiografică sau, cu alte cuvinte, un dinte care din punct de vedere radiografic pare complet obliterat poate avea un canal radicular permeabil pentru un instrument endodontic de dimensiunea 8 sau 10.

Obliterarea parțială a canalelor radiculare apare deseori la nivelul porțiunii lor coronare datorită depunerii dentinei secundare sau terțiare, în urma stimulării prin leziuni carioase, abraziunii sau altor iritații externe. Dacă obstacolul este situat în 1/3 apicală tratamentul biomecanic trebuie extins doar până la limita posibilă, fără a încerca penetrarea țesutului calcefiat, iar în cazul plasării sale coronare se poate depăși prin folosirea frezelor sau a sondelor endodontice.^{2,3} Țesutul dur depus în canalul radicular are de obicei o culoare diferită de cea a dentinei primare, fiind de culoare maronie sau cu aspect sticlos, ceea ce constituie cel mai important indiciu în cazul folosirii instrumentelor rotative.

Dinții cu canale radiculare obliterate clinic și radiografic conțin întotdeauna țesut pulpar infectat în spațiile microscopice ale rădăcinii, de unde microorganismele pot ajunge în spațiul periapical chiar în condițiile realizării obturației retrograde, ducând la eșecul tratamentului.

5. *Fractura radiculară* verticală duce la apariția comunicării dintre cavitatea bucală și spațiul parodontal, motiv pentru care acești dinți nu pot fi tratați permanent și trebuie extrași. Încercările de replantare după sigilarea liniei de fractură cu materiale speciale au eșuat, fiind redeschisă poarta de intrare a microorganismelor spre țesuturile moi prin același defect în urma uzurii obturației.

Pentru perioade scurte de timp dinții pot fi menținuți în cavitatea bucală doar prin condensarea la nivelul canalului radicular a pastei de hidroxid de calciu, care va preveni migrarea bacteriilor și apariția simptomelor clinice, dar un tratament permanent al acestor leziuni nu este accesibil la ora actuală.

6. *Fractura acelor de dilatare.* Un instrument fracturat în interiorul canalului radicular trebuie îndepărtat, dacă este posibil, deși accidentul se produce în urma angajării vârfului acului în dentină, prin răsucire. De cele mai multe ori se recurge la încercarea de insinuare a unui ac Kerr burghiu foarte fin între pereții canalului și fragment, urmată de dilatare fără a încerca îndepărtarea vârfului acului. Apoi se introduc în canal ace Hedstrom sau instrumente cu ultrasunete, împreună cu cantități mari de EDTA, care deseori reușesc mobilizarea și extragerea fragmentului.

De cele mai multe ori se recurge la realizarea obturației și includerea acului în pasta radiculară sau oprirea materialului deasupra fragmentului, ceea ce are efect prognostic negativ, în special în cazul dinților devitali cu leziuni periapicale cronice. În aceste situații tratamentul de elecție îl constituie rezecția apicală cu extragerea fragmentului și obturație retrogradă.

PROGNOSTICUL TRATAMENTULUI ENDODONTIC

Numeroase studii și-au propus aprecierea ratei de succes a tratamentului endodontic conservativ, fiind publicate cifre între 82 - 95%, prognosticul pentru pacienții adulți și vârstnici fiind mai bun.^{1,2} Aceasta se poate explica prin următoarele aspecte:

- închiderea apexului dintelui;
- absența sau obliterarea canalelor laterale sau accesorii;
- prezența unui os periapical dens.

Vechimea leziunilor periapicale este direct proporțională cu posibilitatea de transformare a acestora din granulom în chist, dar și în aceste cazuri prima opțiune de tratament o constituie cel conservativ. Acesta este urmat de o perioadă de observație de 6-12 luni, în care pacientul este supus controalelor radiologice la intervale de 3 luni. De obicei se constată vindecarea, dar dacă leziunea persistă sau crește în dimensiuni se indică intervenția chirurgicală (chiuretaj periapical, rezecție apicală).

În evaluarea prognosticului boala parodontală are o semnificație deosebită deoarece netratată va încetini sau chiar va împiedica vindecarea unui dinte obturat radicular.

Ratele de succes ale tratamentului endodontic pentru dinții vitali și devitali dar fără parodontită apicală vizibilă radiografic se situează între 90-95%, procent care scade cu 10-20% în cazul dinților cu radiotransparențe apicale, dimensiunea leziunii fiind un factor im-

portant în stabilirea prognosticului. Nu s-au înregistrat diferențe între rezultatele tratamentului endodontic al dinților devitali cu parodontite apicale simptomatice și asimptomatice.

Morfologia canalului radicular nu influențează semnificativ rezultatul final al tratamentului, dar se pare că succesul este mai frecvent în cazul dinților anteriori decât al molarilor, care au o anatomie internă complexă. Cu toate acestea există studii care atestă contrariul și anume frecvența mai mare a rezultatelor foarte bune la dinții cu trei rădăcini (90%) față de cei cu două (80%) și superioare la această a doua categorie în comparație cu dinții cu o singură rădăcină (70%). Nu există o explicație biologică pentru aceste rezultate surprinzătoare dar probabil ele se bazează pe faptul că la nivelul canalelor radiculare înguste tratamentul biomecanic este mai riguros decât în cazul canalelor largi, unde riscul păstrării țesuturilor infectate este mai mare.^{4,5,6}

Dinții cu cel mai slab prognostic al tratamentului endodontic realizat prin tehnica standardizată sunt incisivi laterali superiori, primii premolari superiori, incisivi inferiori și rădăcina mezo-vestibulară a primului molar superior. Astfel, o bună cunoaștere a morfologiei canalelor radiculare și a indicațiilor de dilatare pentru fiecare în parte, conform studiilor morfometrice, este esențială în obținerea celor mai bune rezultate clinice.

Aspectele tehnice ale tratamentului biomecanic au o importanță deosebită asupra prognosticului deoarece asigură condiții optime tratamentului medicamentos (dezinfecției canalului) și realizării obturației radiculare. Este aproape imposibil să determinăm clinic dacă porțiunea apicală este suficient instrumentată în vederea obturării, neajuns depășit în parte prin tehnica standardizată care combină datele radiografice cu experiența practică a medicului și o bună cunoaștere a lărgimii regiunii apicale la diferitele grupe de dinți. De asemenea, trebuie subliniat că nivelul la care se oprește prepararea are o importanță deosebită, acesta respectând întotdeauna foramenul apical. Dinții care nu pot fi preparați până la nivelul dorit datorită obliterărilor au de asemenea un prognostic favorabil, mai bun decât cei la care apexul a fost depășit.

Există date în literatură care atestă faptul că prognosticul tratamentului endodontic este cu 10-15% mai slab în cazul dinților cu canale radiculare infectate în momentul obturării, dar datorită faptului că au fost întreprinse înaintea elaborării tehnicilor anaerobe de cultivare, importanța lor este pusă sub semnul întrebării. Cu toate acestea, este unanim acceptată ideea că

infecția trebuie eliminată înaintea realizării obturației radiculare, deoarece eșecul tratamentului endodontic este legat întotdeauna de persistența infecției în interiorul dintelui și/sau țesuturilor periapicale.^{7,8}

Caracteristicile tehnice ale metodei de obturație folosite au o influență decisivă asupra rezultatului final al tratamentului. Astfel, nivelul apical al obturației radiculare este important la toate categoriile de dinți, dar în special la cei vitali. O depășire a apexului cu material de obturație pe o distanță de 1 mm reduce rata de succes cu până la 10%. Protecția slabă printr-o obturație coronară incorectă influențează negativ prognosticul cu aproximativ 20%, fiind factorul cu cea mai puternică influență deoarece permite accesul microorganismelor din cavitatea bucală spre regiunea apicală.^{6,7}

Cea mai frecventă complicație care apare în cursul tratamentului endodontic și cea mai importantă din punct de vedere al prognosticului este fractura instrumentelor în canalul radicular, rata de succes fiind redusă în aceste cazuri cu 20%. Este important însă dacă dintele a fost vital sau infectat, de stadiul tratamentului și nivelul fragmentului. Astfel, fractura unui instrument steril într-un canal neinfestat în treimea apicală poate avea o influență nesemnificativă asupra prognosticului, iar pe de altă parte, dacă fractura se produce la distanță de apex, într-un dinte infectat tratamentul antibacterian este împiedecat și eșecul devine aproape sigur.⁹

Dinții devitali tratați endodontic trebuie examinați clinic și radiografic la intervale de 3-6 luni și dacă este necesar o dată pe an, până se constată vindecarea leziunii. După dispariția radiotransparenței periapicale și restabilirea dimensiunii normale a spațiului periapical, tratamentul poate fi considerat reușit, eliminând controalele ulterioare. Această vindecare poate apare relativ repede fiind completă într-un interval de 3-6 luni, deși sunt cazuri în care leziuni de dimensiuni mici se vindecă în ani de zile. Dacă o radiotransparență rămâne de dimensiune nemodificată o perioadă de 5 ani iar dintele este asimptomatic cu o obturație radiculară corect executată se pot lua următoarele decizii: refacerea obturației radiculare, intervenție chirurgicală sau considerarea tratamentului încheiat. Această decizie este deseori dificilă deoarece vindecarea se face și prin depunerea de țesut fibros, ceea ce complică interpretarea rezultatului radiografic final.^{10, 11, 12}

Cu toate acestea, literatura de specialitate propune ca în cazul pacienților adulți să se adopte o atitudine de așteptare, urmărind pe

perioade de 2-3 ani evoluția leziunilor periapicale cronice corect tratate endodontic a dinților devitali asimptomatici.

Din cele prezentate reiese că prognosticul tratamentului endodontic este foarte bun, iar eșecurile sunt datorate în general persistenței microorganismelor în canalul radicular sau în afara acestuia, constituind așa numita "placă dentară extraradiculară".^{13, 14}

BIBLIOGRAFIE

1. NAIR P N R, SJOGREN U, SCHUMACHER E, SUNDQVIST G - *Radicular cyst affecting a root filled human tooth: a long term post-treatment follow-up*, Int Endod J, 1993, 26:225-233
2. RAMACHANDRAN N, PAJAROLA G, SCHROEDER H E - *Types and incidence of human periapical lesions obtained with extracted teeth*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1996, 81:93-102
3. TRONSTAD L - *Recent development in endodontic research*, Scand J Dent Res, 1992, 100:552-559
4. KARTAL N, OZCELIK B, CIMIDLI H - *Root canal morphology of maxillary premolars*, J Endod, 1998, 24:417-420
5. MACKIE J K, WORTHINGTON H W, HILL F J - *A follow-up study of incisor teeth which had been treated by apical closure and root filling*, British Dental J, 1993, 175:98-100
6. MONEA MONICA, BOCSKAY ȘT - *Posibilități de tratament biomecanic a canalelor radiculare curbe*, Zilele stomatologice bănățene, 23-24 aprilie, 1998
7. PRATI C, SELIGUINI M, FERIERRI P - *Scanning electron microscopic evaluation of different endodontic procedures on dentin morphology of human teeth*, J Endod, 1994, 4:174-179
8. ZMENER O, PEIRANO A - *Endodontic therapy in a maxillary second molar with three buccal roots*, J Endod, 1998, 24:376-378
9. GROSSMAN L - *Endodontic Practice*, 10th Edition, Philadelphia, Lea and Fabiger, 1980, 279-280
10. WALTON R E, FOUAD A - *Endodontic interappointment flare-ups. A prospective study of incidence and related factors*, J Endod, 1992, 18:172-177
11. WEIGER R, LOST C - *Prognosis of conventional root canal treatment reconsiderence* Endod Dent Traumatol, 1998; 24:376-378
12. TRONSTAD L - *Clinical Endodontics. A Textbook*, Thieme Verlag, New York, 1992, 37-48
13. WALTON R E TORABINEJAD M - *Principles and practice of endodontics*, 2nd Edition, Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, 62-63
14. TRONSTAD L, KRESHTOOL D, BARNETT F - *Microbiological monitoring and results of treatment of extraradicular endodontic infections*. Endod Dent Traumatol, 1990, 6:129-136

Proprietățile antibacteriene ale unor paste de obturație radiculară

Monica Monea Pop¹, Peter Mihail²

Tratamentul endodontic se adresează de cele mai multe ori leziunilor periapicale cronice, apărute în urma invadării cu microorganisme a spațiului canalului radicular și eventual a țesuturilor din jurul apexului dintelui. De aceea succesul terapeutic este legat direct de capacitatea de combatere a infecției și de obținerea unei obturații radiculare etanșe. În promovarea procesului de vindecare un rol important îl au materialele de obturație radiculară folosite, care trebuie să posede o serie de calități, dintre care mai importante sunt acțiunea antibacteriană, absența solubilității în fluidul tisular și biocompatibilitatea. În această lucrare ne-am propus studierea *in vitro* a acțiunii antimicrobiene a 6 paste de obturație radiculară asupra unor culturi bacteriene obținute de la nivelul canalelor radiculare infectate. Rezultatele noastre oferă ca soluție optimă folosirea pastelor Endomethasone și ProcoSol, datorită toxicității reduse și stabilității volumetrice, care asigură menținerea unor obturații etanșe.

Cuvinte cheie: infecție radiculară, tratament endodontic, Endomethasone, ProcoSol

The endodontic treatment is applied in most cases to apical periodontitis which is the result of microbial penetration into the root canal system or beyond, in the periapical tissue around the apex. Therefore the success is related to the possibility of obtaining a sterile root canal and a tight root filling. An important role in this process is played by endodontic core materials and sealers which must fulfil some requirements, especially antibacterial properties, a slow solubility in tissue fluids and biocompatibility. The purpose of this paper is to study in vitro the antibacterial properties of 6 endodontic sealers upon microbial cultures from infected root canals. Our results show that Endomethasone and ProcoSol are the best, due to reduced toxicity and solubility which offer a tight root canal filling.

Key words: radicular infection, endodontic treatment, Endomethasone, ProcoSol.

Una din condițiile care asigură succesul tratamentului endodontic este închiderea completă a spațiului canalului radicular, care se realizează cu un con de material rigid sau plastic (argint sau gutapercă) și o pastă de obturație radiculară. Aceste materiale trebuie să asigure o umplere ermetică tridimensională astfel încât să prevină propagarea infecției spre regiune periapicală.

Eșecul tratamentului endodontic apare de cele mai multe ori ca o complicație a infecției persistente din canalul radicular, datorită tratamentului biomecanic și antibacterian insuficient sau existenței unor spații neobturate care reprezintă zone de creștere pentru microorganisme, la adăpost de mijloacele de apărare ale organismului.

Pentru a obține o închidere eficientă și a promova astfel procesul de vindecare, materialele de obturație radiculară trebuie să posede mai multe calități, dintre care cea mai importantă este acțiunea bactericidă sau bacteriostatică. Astfel, Grossman¹ a prezentat acțiunea antibacteriană a 11 paste de obturație asupra microorganismului *Bacillus subtilis*, observând că pasta N₁ are cea mai mare putere de inhibare a creșterii acestuia.

Deși nu există suficiente date științifice pentru a susține această concepție, se pare că acțiunea antibacteriană a materialelor de obturație radiculară poate compensa imperfecțiunile legate de prepararea canalului și etanșitatea obturației, cu condiția ca proprietățile fizice să nu fie alterate și să se respecte indicațiile de preparare și inserare.

Studiul *in vitro* al proprietăților antibacteriene a materialelor de obturație radiculară s-a realizat în general pe baza testului de difuziune în agar, în ciuda neajunsurilor sale: caracterul semicantitativ, dificultățile în

¹Disciplina de Odontologie, Facultatea de Stomatologie a Universității de Medicină și Farmacie Tg Mureș

²Disciplina de Microbiologie a Universității de Medicină și Farmacie Tg Mureș

Adresa pentru corespondență: Monica Monea Pop, Clinica de Odontologie și Parodontologie, B-dul 1 Decembrie 1918 nr. 23, Târgu-Mureș

determinarea acțiunii componentelor solubile, imposibilitatea diferențierii naturii bactericide sau bacteriostatice și a controlului unui număr mare de parametri². Ulterior au fost introduse alte metode (timpul de supraviețuire, curbele de creștere, metoda cavității) care au încercat să elimine neajunsurile testului de difuziune. Cea mai nouă tehnică este introdusă în 1996 de Weiss și colab.² și se referă la testul de contact direct, care măsoară efectul antibacterian al materialelor de obturație radiculară asupra microorganismelor prin contactul direct dintre acestea, indiferent de solubilitatea sau capacitatea de difuziune a materialului.

Scopul acestui studiu *in vitro* este de a testa acțiunea antibacteriană a 6 paste de obturație radiculară asupra culturilor de microorganisme obținute de la nivelul canalelor radiculare infectate.

MATERIAL ȘI METODĂ

Cercetările noastre s-au bazat pe folosirea următoarelor tulpini microbiene:

■ Cultură mixtă izolată de la nivelul unui canal radicular infectat (*Streptococcus faecalis* grupa D și *Neisseria sicca*);

■ *Staphylococcus aureus* ATCC 6538;

■ *Candida krusei* izolată de la nivelul unui canal radicular infectat deschis mediului cavității bucale;

■ *Candida albicans* OKIF 2496.

Asupra acestora am studiat acțiunea antibacteriană a 6 materiale de obturație radiculară, atât a componentelor cât și a amestecurilor în stare proaspătă:

1. AH₂₆ - DeTrey, AG Zurich, Elveția

2. Endomethasone - Septodont Paris, Franța

3. ProcoSol - Star Dental, Conshohocken, Pa, SUA

4. Diaket - Premier Dental Products Company, Norristown, Pa., SUA

5. Diaket A - Premier Dental Products Company, Norristown, Pa., SUA

6. N₂ - normal - Indrag Agsa, Locarno, Elveția

Mediile de cultură folosite au fost adecvate creșterii microorganismelor enumerate: mediul Mueller-Hinton, geloză sânge și mediul Sabouraud. Pentru cercetare am folosit metoda difuzimetrică orizontală, iar microorganismele le-am aplicat în concentrație de 3×10^8 germeni/ml. Componentele materialelor de obturație radiculară au fost testate separat și în amestec proaspăt, folosind 0,02 g pulbere și 0,02 ml lichid, sub forma unor plăcuțe rotunde cu diametrul de 6 mm și grosime de 1,75 mm.

După o perioadă de 30 minute de

predifuziune, culturile au fost incubate la termostat timp de 24-48 ore, la o temperatură de 37°C. Evaluarea rezultatelor s-a realizat prin măsurarea diametrului zonelor de inhibiție măsurate în mm și înregistrate la 24-48 ore.

Identificarea tulpinilor microbiene
recoltate de la nivelul canalelor radiculare infectate s-a realizat conform unui protocol bazat pe îndepărtarea riguroasă a dentinei ramolite de la nivelul cavității carioase și aplicarea digei înainte de abordarea canalelor radiculare. Meșele îndepărtate din canal au fost introduse în bulion VF cu tioglicolat de sodiu, mediu ce permite creșterea germenilor aerobi și anaerobi, care astfel sunt incubatii apoi la 37°C timp de 24-72 ore.

Am realizat frotiuri colorate după metoda Gram, a căror examinare la microscop a evidențiat prezența cocilor ovoizi gram-pozitivi dispuși în diplo- sau lanțuri scurte, alături de diplococi gram-negativi grupați.

Identificarea fungilor s-a bazat pe caracterele lor morfologice și biochimice, folosind în acest scop:

1. Proba fermentației hidraților de carbon (zimograma)

2. Proba de asimilare a hidraților de carbon și a azotului (auxonograma)

- a. Auxonograma hidraților de carbon
- b. Auxonograma substanțelor azotate

REZULTATE

Acțiunea antimicrobiană a 6 paste de obturație radiculară și a componentelor acestora a fost testată prin aplicarea lor sub forma unor rondelle în culturile izolate anterior. Măsurarea zonelor de inhibiție (mm) a fost notată pentru fiecare substanță în parte (Tabelele I-III).

Cel mai puternic efect antimicrobian asupra tulpinilor studiate (*Neisseria sicca* și *Streptococcus faecalis*) l-a avut lichidul materialului de obturație radiculară Diaket-A: 30 mm (Tabelul I). Amestecul cel mai eficient a fost tot Diaket-A: 28 mm, în timp ce rezultatele cele mai slabe au fost obținute cu pasta AH₂₆: 7mm. În general componenta lichidă a avut o acțiune antimicrobiană mai puternică decât pulberea.

În continuare am testat efectul aceluiași substanțe asupra unei culturi de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (Tabelul II).

Asupra tulpinii studiate efectul antimicrobian cel mai pronunțat l-a avut materialul AH₂₆, atât în cazul lichidului cât și a amestecului proaspăt (zone de inhibiție de 28 respectiv 22 mm). În general fiecare material s-a dovedit eficient, zonele de inhibiție fiind mari.

Tabelul I. Zonele de inhibiție ale materialelor de obturație radiculară asupra unei culturi mixte provenite de la nivelul unui canal radicular infectat

Material de obturație	Diametrul zonei (mm)	Material de obturație	Diametrul zonei (mm)	Material de obturație	Diametrul zonei (mm)
AH ₂₆ pulbere	0	ProcoSol Pulbere	18	Diaket pulbere	12
AH ₂₆ lichid	0	ProcoSol Lichid	20	Diaket lichid	20
AH ₂₆ amestec	7	ProcoSol Amestec	12	Diaket amestec	15
N ₂ pulbere	16	Endomethasone pulbere	8	Diaket-A pulbere	12
N ₂ lichid	7	Eugenol	12	Diaket-A lichid	30
N ₂ amestec	16	Endomethasone amestec	20	Diaket-A amestec	28

Tabelul II. Zonele de inhibiție ale materialelor de obturație radiculară asupra unei culturi de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538

Material de obturație radiculară	Diametrul zonei de inhibiție (mm)
AH26 pulbere	12
AH26 lichid	28
AH26 amestec	22
N2 pulbere	7
N2 lichid	18
N2 amestec	16
Endomethasone pulbere	16
Eugenol	22
Endomethasone amestec	20
ProcoSol pulbere	16
ProcoSol lichid	20
ProcoSol amestec	18
Diaket pulbere	20
Diaket amestec	12
Diaket amestec	15
Diaket-A pulbere	16
Diaket-A lichid	19
Diaket-A amestec	18

Tabelul III. Zonele de inhibiție ale materialelor de obturație radiculară asupra unei culturi de *Candida krusei*

Material de obturație radiculară†	Diametrul zonei de inhibiție (mm)
AH26 pulbere	20
AH26 lichid	0
AH26 amestec	17
N2 pulbere	7
N2 lichid	30
N2 amestec	28
Endomethasone pulbere	18
Eugenol	35
Endomethasone amestec	25
ProcoSol pulbere	0
ProcoSol lichid	35
ProcoSol amestec	24
Diaket pulbere	7
Diaket lichid	10
Diaket amestec	12
Diaket-A pulbere	7
Diaket-A lichid	32
Diaket-A amestec	18

Efectul acestor materiale de obturație și a componentelor lor a fost studiat și asupra unei tulpini de *Candida krusei* (mediu de cultură: Sabouraud) izolată de la nivelul unui canal radicular infectat (Tabelul III). Datele arată eficacitatea componentelor lichide și a amestecurilor proaspete în cazul pastelor de obturație N₂, Endomethasone și Diaket-A, cu zone de inhibiție de 30, 35, 32 mm pentru lichid, respectiv 28, 25 și 18 mm pentru amestec.

În cazul tulpinii de *Candida albicans* OKIF 2496 materialul de obturație radiculară AH₂₆ a avut efectul cel mai slab, acțiunea antiflogistică cea mai puternică observându-se în cazul eugenolului și a componentei lichide a pastei Diaket-A.

În urma rezultatelor înregistrate putem afirma că cel mai slab efect antimicrobian asupra microorganismelor testate o au pulberile

materialelor de obturație folosite, acțiunea cea mai puternică lichidul, iar valoarea zonelor de inhibiție ale amestecurilor în stare proaspătă s-a încadrat între cele ale componentelor.

DISCUȚII

Pastele de obturație radiculară trebuie să îndeplinească mai multe condiții dintre care cea mai importantă ar fi acțiunea bacteriostatică sau bactericidă asupra florei restante în canalul radicular¹.

Materialele care conțin formaldehidă sau paraformaldehidă (Endomethasone, pasta N₂) exercită o activitate antibacteriană puternică datorită eliberării acestui component, acțiune influențată de doză și reacțiile chimice care au loc în cursul fenomenului de priză^{4,5}. Conținutul de paraformaldehidă diferă la Endomethasone și pasta N₂ fiind de 2,2% respectiv 4,8% ceea ce explică acțiunea mai puternică a celei din urmă în majoritatea testelor efectuate.

Raportul dintre acțiunea bactericidă și bacteriostatică a unui material poate avea importanță deosebită în ceea ce privește caracterul său citotoxic. Acest raport este influențat de concentrația componentelor, iar efectul bactericid al unui component va diminua *in vivo* spre o concentrație bacteriostatică, în special în zonele situate la periferia obturației radiculare. Deoarece concentrația citotoxică a unui antiseptic este în general mai mică decât cea antibacteriană se poate presupune că efectul citotoxic *in vivo* va fi răspândit pe o arie mai mare. Apare astfel pericolul ca microorganismele din aria de acțiune bacteriostatică să supraviețuiască și să invadeze zona afectată de citotoxicitatea materialului, unde elementele celulare implicate în funcția de apărare să nu fie apte de a opri propagarea infecției⁶.

Diametrul zonei de inhibiție nu dă întotdeauna informații clare asupra puterii antibacteriene a substanței medicamentoase, aceasta fiind influențată de greutatea moleculară și constantele de difuziune ale componentelor sale. O substanță care difuzează mai ușor va da o arie de inhibiție mai mare. Astfel, o explicație posibilă a zonelor mai mari obținute în cazul Diaket-ului, confirmate și în cazul experiențelor noastre, ar fi disponibilitatea unui număr mai mare de ioni liberi, care stimulează capacitatea de difuziune a materialului în comparație cu alte paste de obturație radiculară⁷.

Un material ideal, care conține substanțe cu potențial antibacterian puternic dar care sunt insolubile conform "testului de difuziune în agar" (TDA) va genera rezultate negative, în

timp ce un material care *in vitro* oferă zone largi de inhibiție a creșterii bacteriene la TDA poate eșua ca pastă de obturație de durată. De aceea, testarea *in vitro* prin TDA ar putea fi mai potrivită substanțelor folosite ca pansamente radiculare temporare⁸.

Alte metode de cercetare cum ar fi "testul de contact direct" (TCD), ce se bazează pe contactul dintre microorganisme și substanța de testat sunt practic independente de solubilitatea pastei de obturație și au astfel un avantaj în evaluarea diferitelor materiale folosite în tratamentul medicamentos al infecțiilor endodontice.

În ciuda unor îndelungate controverse științifice asupra performanțelor clinice a materialelor de obturație radiculară, nu au fost publicate studii care să analizeze efectul acestor materiale asupra prognosticului terapiei endodontice, până în 1987, când Orstavik și colab.⁹ au demonstrat că acest gen de cercetare este posibilă.

Compararea *in vitro* a citotoxicității unor materiale de obturație radiculară a arătat că pastele Diaket, Diaket-A și Endomethasone au acțiune citotoxică mai redusă decât AH^{9,10}.

Datele clinice și experimentale indică faptul că parodontita apicală acută și cronică este dependentă etiologic de prezența microorganismelor. De aceea, răspunsul tisular local la materialul de obturație radiculară poate avea o semnificație restrânsă în dezvoltarea granuloamelor sau chisturilor. Prezența leziunilor periapicale la mai mult de 6 luni după finalizarea tratamentului sunt de aceea considerate ca semne ale infecției mai mult decât urmări ale efectului toxic al materialului de obturație radiculară.

CONCLUZII

Studiul *in vitro* al proprietăților antibacteriene ale materialelor de obturație radiculară se realizează pe baza testelor de difuziune în agar, contact direct, uzură, alături de timpul de supraviețuire și curbele de creștere.

Cel mai puternic efect antimicrobian asupra tulpinilor de *Neisseria sicca* și *Streptococcus faecalis* l-a avut pasta Diaket-A, în timp ce rezultatele cele mai slabe au fost obținute cu pasta AH₂₆. În general, componenta lichidă a avut o acțiune antibacteriană mai puternică decât pulberea.

Asupra tulpinii de *Stafilococcus aureus* ATCC 6538, efectul cel mai pronunțat l-a avut materialul AH₂₆, iar în cazul tulpinii de *Candida albicans* OKIF 2496 pasta Diaket-A.

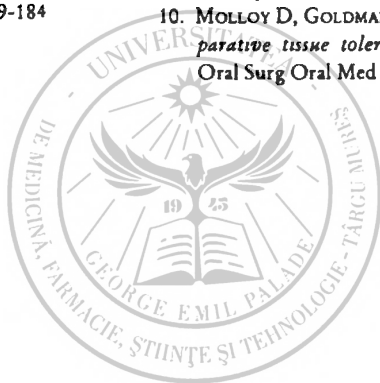
Rezultatele noastre ne oferă ca soluție optimă folosirea materialelor Endomethasone și ProcoSol, datorită toxicității reduse și solubilității scăzute în fluidul tisular care asigură menținerea unei obturații radiculare etanșe.

Difuziunea materialelor de obturație radiculară poate fi un avantaj *in vivo*, deoarece majoritatea canaliculelor dentinare ale dinților cu infecții endodontice sunt populate cu microorganisme, în ciuda unui tratament medicamentos corect condus.

Hipersensibilitatea tisulară este un fenomen rar, dar totuși această posibilitate trebuie luată în calcul când pacientul acuză dureri prelungite după finalizarea tratamentului endodontic.

BIBLIOGRAFIE

1. GROSSMAN L - *Endodontic Practice*. 10th Edition, Philadelphia, Lea and Fabiger, 1980: 279-80
2. WEISS E I, SHALHAV M, FUSS Z - *Assessment of antibacterial activity of endodontic sealers by a direct contact test*. Endod Dent Traumatol, 1996; 12: 179-184
3. COHEN S, BURNS R C: *Pathways of the pulp*. Sixth Edition, St Louis, Mosby-Year Book, 1994: 337-372
4. HELING I, CHANDLER N P - *Antimicrobial effect of irrigant combinations within dentinal tubules*. Int Endod J, 1998; 31:8-14
5. FUSS Z, WEISS E J, SHALHAV M - *Antibacterial activity of calcium hydroxide containing endodontic sealers on Enterococcus faecalis in vitro*. Int Endod J, 1997; 30:397-402
6. BELTES P, KOULAOUZIDOU E, KOTOULA V, KORTSARIS A H - *In vitro evaluation of the cytotoxicity of calcium hydroxide-based root canal sealers*. Endod Dent Traumatol, 1995; 11: 245-249
7. ESTRELA C, PIMENTA C F, YOKO I, BAMMANN L L - *In vitro determination of direct antimicrobial effect of calcium hydroxide*. J Endod, 1998; 24:15-17
8. ORSTAVIK D, MJOR I - *Usage test of four endodontic sealers in Macaca Fascicularis monkeys*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1992; 73: 337-344
9. MERYON S D, BROOK M - *In vitro comparison of the cytotoxicity of twelve endodontics materials using a new technique*. Int Endod J, 1990; 23: 203-210
10. MOLLOY D, GOLDMAN M, WHITE R R, KABANY S - *Comparative tissue tolerance of a new endodontic sealer*. Oral Surg Oral Med Pathol, 1992; 73: 490-493



Selectarea șanțurilor și fisurilor în scop carioprofilactic prin metoda sigilării

Mariana Păcurar¹, Bocskay Ștefan²

Gropițele și fisurile de pe suprafețele ocluzale ale dinților posteriori constituie loc de elecție în producerea cariilor (peste 90% din carii debutează în fisuri). În literatura de specialitate se recomandă sigilarea acestor denivelări pentru a preîntâmpina apariția cariilor, însă nu toate fisurile și șanțurile ocluzale pot fi sigilate. Autorii efectuează un studiu in vitro la dinții extrași în scop ortodontic, privind configurația anatomică a fisurilor și distribuția lor, corelând forma acestora cu posibilitățile cario-profilactice actuale.

Cuvinte cheie: carie ocluzală, șanțuri, fisuri, sigilare

Pits and fissures on the occlusal surfaces of posterior teeth represent a special place in caries causes (over 90% of caries originate in fissures). In literature is recommended to seal these fissures for preventing caries appearance, but not all of them can be sealed. Authors make a study in vitro on extracted teeth for orthodontic purpose, concerning the anatomical configuration of fissures and their distribution, correlated their form with present caries prevention possibilities

Key words: occlusal caries, pits, fissures, sealing

Relieful denivelat al suprafeței ocluzale a dinților laterali, ca posibil element favorizant al apariției cariei ocluzale, a atras atenția practicienilor încă de la începutul secolului trecut.

În 1803, Fox a descris "neregularitățile suprafețelor de măcinare" ale molarilor, generatoare de carii. El consideră că șanțurile reprezintă un defect al smalțului apărut ca o reacție "nesănătoasă" a pulpei în perioada formării dentare. În 1835, Robertson observa că apariția cariilor este mai frecventă în zonele "accidentate" care rețin resturi alimentare decât în zonele "netede".¹

În decursul timpului s-a studiat amănunțit morfologia ocluzală și s-au făcut mai multe clasificări ale acestui relief, dintre care o amintim pe cea a prof. Bratu și colab.² care arată existența a două tipuri de relief:

- relieful pozitiv constituit din cuspizi, tuberculi și creste de smalț
- relieful negativ constituit din șanțuri, fisuri, depresiuni, fose și fosete.

Din studiile privind modul de producere al cariei ocluzale rezultă că din punct de vedere genetic, suprafețele ocluzale nu sunt mai

predispușe la carie decât celelalte suprafețe dentare. În aceste condiții, incidența crescută a cariei ocluzale se datorează interacțiunii mai multor factori³

-capacității de reținere a microorganismelor și alimentelor în fosetele și șanțurile adânci ca într-o nișă retentivă;

-imposibilității realizării unei curățiri foarte bune, indiferent de mijlocul utilizat, ceea ce face ca leziunea carioasă să apară în șanțurile și fosetele susceptibile imediat după erupția dintelui;

-cantității mai mici de smalț între suprafețele dintelui și joncțiunea smalț-dentină în cazul șanțurilor, comparativ cu cantitatea de la celelalte suprafețe;

-concentrației mai mici a fluorului în smalțul ocluzal decât în cel proximal.

Deși toată suprafața ocluzală este supusă gravajului acid și sigilării, penetrarea materialelor este diferită în funcție de forma șanțului și de adâncimea acestuia.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat un studiu privind configurația morfologică a feței ocluzale pe 90 de preparate obținute în Laboratorul de histologie al Clinicii de Odontologie și Parodontologie Târgu-Mureș, cu scopul de a analiza forma diferitelor șanțuri care reprezintă uneori factor favorizant, iar alteori defavorizant în retenția sigilantului.

¹Disciplina de Pedodonție-ortodonție, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina de Odontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Mariana Păcurar, Disciplina de Pedodonție-ortodonție, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Preparatele au fost pregătite prin uzură în modul următor:

- molarii de 6 ani, colecționați din serviciul de urgență au fost fixați în formol 10% timp de 7 zile;
- urmează o spălare abundentă cu apă;
- se face șlefuirea oro-vestibulară a dinților la aparatul de soclare, obținând astfel șlifuri dentare de 2-3 mm grosime;
- se continuă șlefuirea pe o placă de sticlă cu suprafața rugoasă, folosind prafuri abrazive ca oxidul de aluminiu cu granulații mai mari la început, ajungând în final la un praf cu granulații foarte fine. Astfel se obțin șlifuri cu o grosime de 200 μ m;
- preparatele astfel realizate au fost studiate la microscopul cu lumină polarizată, fiind colorate cu Pass și albastru de toluidină;
- fotografiile au fost realizate cu film color Kodak.

REZULTATE

Din preparatele studiate la microscop, cel mai mare procent: 55% îl reprezintă *șanțurile adânci*, cu orificiu larg de deschidere, ilustrate în figura 1.

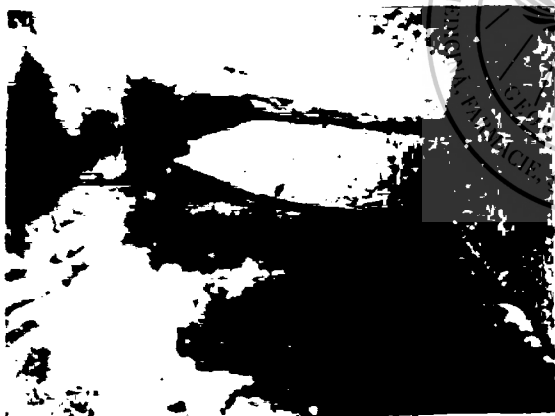


Figura 1

Aceste șanțuri, în formă de V, sunt niște depresiuni liniare longitudinale care iau naștere din juxtapunerea convexităților coronare, putând avea direcții diferite: mezio-distală sau vestibulo-orală.⁴

Într-o proporție destul de ridicată (30%) au apărut șanțurile adânci cu orificiu mic de deschidere, așa cum se remarcă în figura 2. Aceste șanțuri au un traiect caracteristic: pornesc din centrul feței ocluzale, urcă pe versantele cuspidiene, pierzându-se treptat și ramificându-se la extremitatea liberă a versantelor cuspidiene.



Figura 2.

Într-un procent de 5% am evidențiat *șanțuri de adâncime medie* așa cum se observă în figurile 3 și 4. Aceste șanțuri pot coborî de pe suprafețele ocluzale pe cele axiale, fiind numite "șanțuri de descărcare", deoarece favorizează scurgerea salivei pe fețele vestibulare, orale sau proximale.⁵



Figura 3

Același procent de 5% îl dețin pe suprafața ocluzală *șanțurile superficiale* (Figura 5). Aceste șanțuri se mai numesc și "depresiuni" și pot fi evidențiate și pe fețele vestibulare ale dinților, marcând delimitarea lobilor de creștere.⁶

Cel mai mic procent (4%) îl reprezintă *șanțurile profunde* cu deschidere în formă de ampulă (Figura 6). Acest tip de șanț seamănă cu un gât de sticlă, foarte îngust, dar cu o bază largă, care se poate extinde dincolo de joncțiunea smalț-dentină. Având uneori forma literei I, șanțurile profunde pot prezenta uneori o serie de ramificații care fac dificilă penetrarea sigilantului.



Figura 4.



Figura 7.



Figura 5.



Figura 8.



Figura 6.

Într-un singur caz (procent 1%) teritoriul occlusal a fost închis, fără să prezinte nici un fel de adâncituri, așa cum se remarcă în figura 7.

Majoritatea șanțurilor adânci și medii conțin material fermentabil (Pass pozitiv), deci sunt susceptibile de a iniția procese carioase (Figura 8). De asemenea, nici igiena bucală nu poate fi efectuată corespunzător pe anumite suprafețe ocluzale, deoarece firele periei dentare nu pătrund în șanțurile în formă de ampulă sau în cele foarte adânci cu orificiu mic de deschidere. În schimb, în șanțurile adânci dar cu orificiu larg de deschidere precum și în cele medii și superficiale, periajul se poate realiza printr-o tehnică relativ simplă, firul de păr pătrunzând ușor în șanț (Figura 9).

Alături de șanțuri, care dețin cea mai mare pondere, pe suprafața ocluzală se mai evidențiază și *fisuri*. Acestea sunt niște adâncituri liniare, înguste, extrem de profunde, situate în grosimea smalțului, ajungând uneori până la joncțiunea amelo-dentină. Fisurile reprezintă locul de coalescență a lobilor dentari, marcând locurile de unire a doi lobi insuficient calcificați la marginile lor de coalescență.⁷

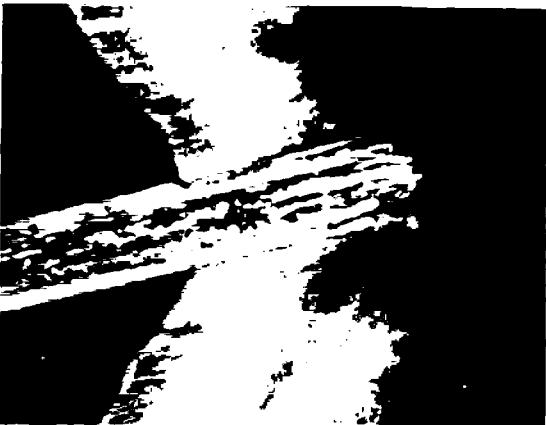


Figura 9.

O serie de autori ^{1,2,5} consideră prezența fisurilor drept apanajul unor defecte în amelogenază.



Figura 10.



Figura 11.

În studiul nostru, fisurile au fost prezente în 85% din cazuri, având aspectul unor linii întunecate, bine definite, aproape paralele între ele (Figura 10). Când sunt suficient de lungi și străbat toată grosimea smalțului, fisurile reprezintă un adevărat pasaj pentru trecerea bacteriilor spre dentină, așa cum se observă în figura 11.

DISCUȚII

În mod evident este admis faptul că aceste neregularități existente pe fața ocluzală a dinților posteriori constituie un loc de elecție în producerea leziunilor carioase.

Configurația anatomică a șanțurilor reprezintă un factor agravant în patogenia cariei, în sensul că șanțurile și fisurile foarte înguste nu pot fi abordate printr-o tehnică obișnuită de periaj.

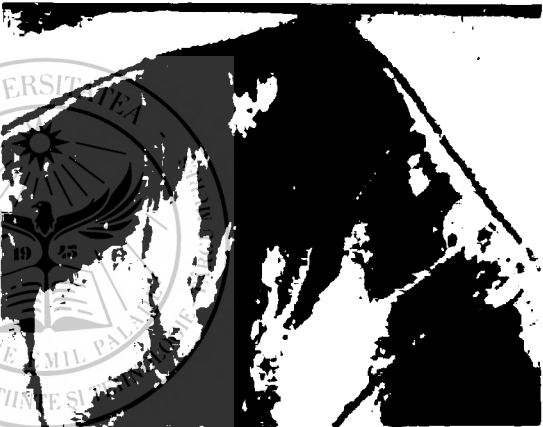


Figura 12.

În acest tip de șanțuri nu va putea pătrunde nici materialul de sigilare, oricât de fluid ar fi, singura protecție anticarioasă fiind dată de restul teritoriului ocluzal sigilat și de smalțul nemineralizat din vecinătate.⁸

Este foarte interesant de urmărit debutul leziunii carioase din șanțurile ocluzale, care nu se produce în adâncimea șanțului, cum se credea inițial, ci la nivelul orificiului șanțului, prin două leziuni bilaterale, care se extind apoi cuprinzând și pereții șanțului, așa cum se observă în figura 12. În progresia sa, procesul carios se extinde, urmărind structura prismatică.⁹ Orificiul și pereții șanțului se demineralizează până la baza șanțului. Aceasta prezintă o oarecare rezistență datorită unor cantități crescute de proteine ale tufelor de smalț ce se află la baza șanțului.³

Un rol important în progresia, respectiv stoparea avansării germenilor microbieni spre

dentină îl constituie și forma joncțiunii smalț-dentină care atunci când este dreaptă favorizează o pătrundere rapidă a bacteriilor spre dentină, în timp ce o formă ondulată încetinește acest proces (Figura 13).

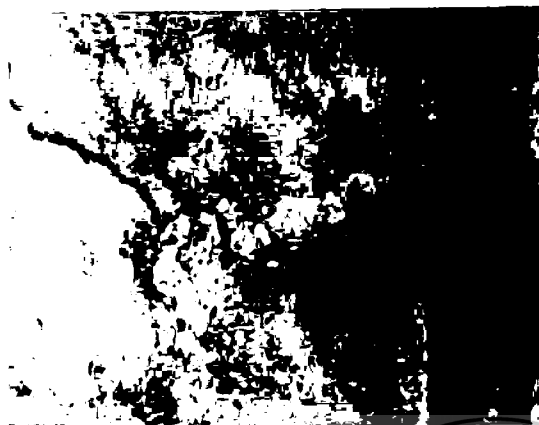


Figura 13.

Odată ce procesul carios a atins dentina, evoluția leziunii este grăbită și datorită faptului că susceptibilitatea dentinei este mai mare în comparație cu a smalțului. În final, transformarea fisurii în cavitate apare datorită pierderii suportului mineral și structural din smalțul și dentina adiacente, ceea ce va duce la apariția unei leziuni detectabile la examenul clinic.⁹

CONCLUZII

1. Datorită incidenței crescute a leziunilor carioase și a faptului că peste 90% din carii debutează în șanțuri și fisuri, se impune protejarea acestui teritoriu vulnerabil printr-un material de sigilare eficient.

2. În cadrul "reliefului negativ" al feței ocluzale reprezentat de șanțuri, fisuri, depresiuni, fose și fosete, ponderea cea mai mare o dețin șanțurile adânci, cu orificiu larg de deschidere.

3. Acest tip de șanț poate fi selectat în vederea sigilării, deoarece retenția sigilantului e favorabilă, iar persistența materialului în timp e crescută față de șanțurile cu orificiu mic de deschidere sau șanțurile medii și superficiale.

4. Fisurile existente pe suprafața ocluzală sunt greu de sigilat, atât datorită configurației anatomice (foarte înguste și profunde) cât și conținutului bogat în substanțe organice care interferează procesul de demineralizare.

5. Cunoașterea morfologiei feței ocluzale a dinților posteriori este importantă și din punct de vedere practic, fiind indicată o sigilare care nu va interfera relațiile ocluzale și care va trebui refăcută în acele cazuri când materialul s-a pierdut din șanțurile mai puțin retentive.

BIBLIOGRAFIE

1. KRAUS B, ABRAMS L - *Dental anatomy and occlusion* Ed Williams and Wilkins, 1980:120-123
2. BRATU D, ARDELEAN M, COLOJOARA CARMEN, ROMANU M - *Dinții umani permanenți*. Ed Signata, Timișoara, 1991:58-63
3. HICKS M J - *The acid-etch technique in caries prevention: pit and fissure sealants and preventive resin restorations*. Pediatric Dentistry, W B Saunders Company, Philadelphia 1994:456-459
4. FUSAYAMA T, KUROSU A - *Diagnosis and distribution of pits and fissures*. Japan Stom, 1990, 35:28-30
5. LUCA RODICA - *Metode locale de prevenire a cariei în șanțuri și fosete*. Ed Cerna, București 1992:15-19
6. MURRAY I J, WILLIAMS B - *Fissure sealants and dental caries: a review*. Journal of Dentistry, 1989, 31:105-108
7. POPE D B, GARCIA-GODOY F, SUMMITT J B, CHAN D C - *Effectiveness of occlusal fissure cleansing methods and sealant micromorphology*. Journal of Dentistry for children, May-June 1996:175-178
8. COCĂRLA ELVIRA - *Pedodonție*. Curs litografiat U.M.F. Cluj-Napoca 1992:120-124
9. RIPA L W - *Occlusal sealants: an overview of clinical studies*. Dentistry Pediatric, Ed Saunders, Philadelphia, 1997:151-155

Evaluarea ultrasonografică a musculaturii maseterine ca procedeu paraclinic gnatoprotetic

Orlando Szasz¹, Sorin Popșor¹, Daniela Frandescu²

În cadrul patologiei disfuncționale craniomandibulare, componenta neuromusculară ocupă un loc primordial, cu manifestări de la simple perturbări funcționale, la importante alterări tisulare. Utilizarea ultrasonografiei în cadrul investigațiilor paraclinice ale sistemului orofacial constituie o achiziție relativ recentă, fiind orientată predilect spre aprecierea hipertrofiilor musculare, în special a celor maseterine. Având în vedere lipsa de specificitate diagnostică a electromiografiei în disfuncțiile craniomandibulare, am încercat stabilirea unor criterii de diagnostic ultrasonografic a hipertrofiilor maseterine caracteristice unor parafuncții de tipul bruxismului. Utilizând un ecograf Toshiba cu ecran integrat, transductor liniar și videoprinter, precum și un protocol standard de examinare, s-a constatat la subiecții fără patologie disfuncțională subiectivă sau obiectivă o valoare a dimensiunii transversale la nivelul maseterilor de aproximativ 10 mm, în timp ce la cei cu semne subiective și obiective de bruxism valoarea ajungea până la 16,3 mm. Sunt subliniate perspectivele diagnostice ale examinării paraclinice gnatoprotetice ultrasonografice la nivelul musculaturii masticatorii. Cuvinte cheie: ultrasonografie, mușchi maseteri.

In the craniomandibular dysfunctional pathology, the neuromuscular component holds a primary place, ranging from simple functional disturbances to important tissue alterations. The application of the ultrasonography in the paraclinical investigations of the orofacial system represents a relatively new achievement, being directed mainly to assess the muscular hypertrophy, especially of the masseter muscles. Considering the lack of diagnostic feature of the electromyography in the craniomandibular dysfunctions, we tried to determine some ultrasonographic diagnoses criteria of the masseter hypertrophy typical to some parafunctions such as bruxism. Using a Toshiba ecograph with an integrated screen, linear transducer and videoprinter, as well as a standard examination protocol, in case of subjects without dysfunctional pathology, at the masseter level it has been observed a transverse dimension value of approximately 10 mm (0,39 in), meanwhile this value reached 16,3 mm (0,64 in) in the case of those with signs of bruxism. There are emphasised the diagnostical perspectives of ultrasonographic paraclinical examination at the level of the masticatory muscles

Key words: ultrasonography, masseter muscles

În cadrul patologiei disfuncționale craniomandibulare, componenta neuromusculară ocupă un loc primordial, cu manifestări de la simple perturbări funcționale, la importante alterări tisulare. Utilizarea ultrasonografiei în cadrul investigațiilor paraclinice ale sistemului orofacial constituie o achiziție relativ recentă, fiind orientată predilect spre aprecierea hipertrofiilor musculare, în special a celor maseterine, de etiologie variată^{1,4}.

Scopul prezentei lucrări este pe de o parte acela de a prezenta încercările noastre de stabilire a unor criterii de diagnostic ultrasonografic a hipertrofiilor maseterine, caracteristice unor parafuncții de tipul bruxismului, având în vedere lipsa de specificitate diagnostică din acest punct de

vedere a electromiografiei, ca metodă consacrată de investigare a complexului neuromuscular mobilizator al mandibulei, iar pe de altă parte de a releva utilitatea și limitele acestui procedeu de investigare paraclinică.

MATERIAL ȘI METODĂ.

Studiul nostru a cuprins un număr de 9 subiecți, dintre care trei de sex feminin și șase de sex masculin, cu vârste cuprinse între 21-30 de ani (media de vârstă de 24 ani pentru femei și 27 pentru bărbați). Cu excepția unui singur subiect, toți ceilalți au fost confirmați clinic ca fiind posesori ai unor obiceiuri parafuncționale orale de strângere sau scârșnire involuntară a aradelor dentare (bruxism diurn sau nocturn). Subiecții supuși investigației posedau arcade integre și nu sufereau de alte afecțiuni cu manifestări neuromusculare.

Examinările ecografice s-au realizat cu un aparat marca *Toshiba* cu ecran integrat,

¹Disciplina de Protetică dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina de Radiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă de corespondență Szasz Orlando, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr. 36

transductor linear și videoprinter. Tuturor participanților la investigație li s-a efectuat examenul ultrasonografic la nivelul mușchilor maseteri într-o cameră obscură, în poziție clinostatică, cu capul ușor în hiperextensie și musculatura relaxată. S-a procedat la evaluarea grosimii transversale a mușchiului după tehnica propusă de Emshoff și Bertram (1995), în două zone anatomiche, la nivelul inserției mandibulare și a celei zigomatice, pe ambele părți, rezultând un set de două imagini pentru fiecare subiect investigat (Figura 1).

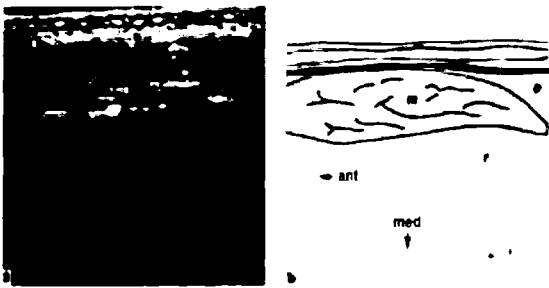


Figura 1.c. Imaginea ultrasonografică a maseterului și a marginii anterioare a parotidei. (+) maseterul, (p) parotida, (r) umbrele acustice determinate de ramul ascendent al mandibulei

REZULTATE ȘI DISCUȚII
Câteva dintre imaginile ultrasonografice sunt prezentate în cele ce urmează (Figurile 2-5).

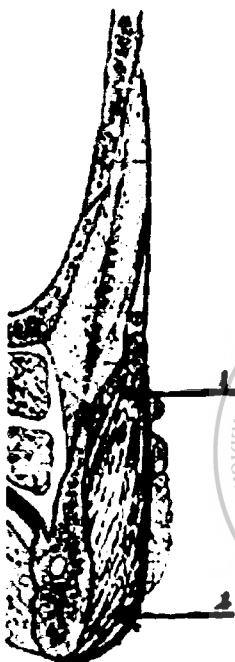


Figura 1.a. Secțiune frontală la nivelul mușchiului maseter și zonele de investigație ultrasonografică ale acestuia (inserția zigomatică și cea angulo-mandibulară)

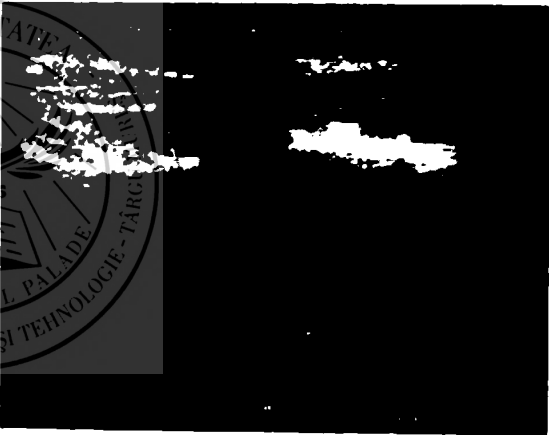


Figura 2. Imaginea ultrasonografică normală (maseter stâng)

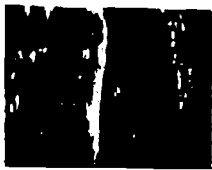
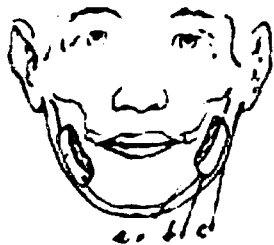


Figura 1.b. Reprezentare schematică a dispoziției structurilor pe ultrasonografia maseterină (după SIEGERT și WIMMER, 1990), unde (a) reprezintă osul mandibular, (b) mușchiul maseter și (c) tegumentele



Figura 3. Imaginea ultrasonografică normală (maseter drept)



Figura 4. Hipertrofie maseterină (maseter stâng)

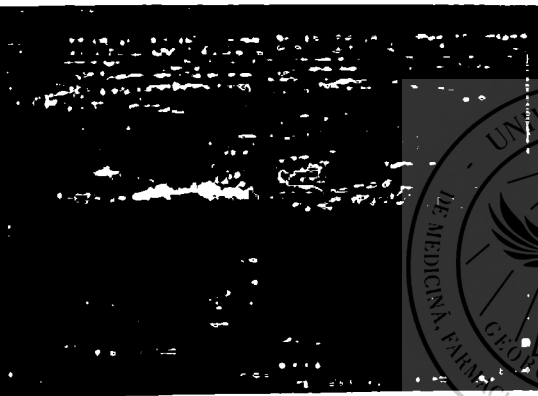


Figura 5. Hipertrofie maseterină (maseter drept)

Valorile înregistrate în mm ale grosimii transversale a mușchiului maseter sunt reproduse în tabelul I.

Tabelul I. Distribuția valorilor (în mm) a dimensiunilor transversale ale mușchilor maseteri la lotul investigat, în poziția de postură a mandibulei. Valorile reliefate se situează la limita superioară a normalului, sau sunt chiar caracteristice hipertrofiei maseterine.

Nr. Or.	Subiect	Sex	Vârsta	Maseter stâng angular	Maseter stâng zigomatic	Maseter drept angular	Maseter drept zigomatic
1	DC	M	28	9.6	10.6	9.4	10.1
2	Q.P.	F	21	10.7	10.1	11.1	10.7
3	HB	F	25	14.1	13.7	13.1	14.0
4	CV	F	25	11.0	11.0	10.1	10.2
5	ST	M	24	10.0	12.0	10.2	12.3
6	OS	M	24	10.2	12.5	13.2	14.3
7	TA	M	26	14.2	15.7	16.3	15.4
8	AM	M	28	12.3	13.0	11.6	12.2
9	SM	M	30	13.9	12.8	13.9	14.3



Figura 6. Imagini ultrasonografice arătând creșterea în volum a mușchilor maseteri pe parcursul masticației (A-maseter drept în repaus; B-maseter stâng în repaus; C-maseter drept în intercuspidare; D-maseter stâng în ocluzie; M-mandibula - după K SANO et al, 1991)

S-au constatat valori cuprinse între 9,4 mm și 16,3 mm care, analizate comparativ cu valoarea acreditată în literatura consultată ca fiind normală pentru mușchii maseteri în stare de relaxare, de aproximativ 10 mm ⁷⁻⁹, în cazul pacienților bruxomani sunt mai mari, atestând hipertrofia maseterină existentă. Măsurătorile cu valori care indică hipertrofia maseterină depășesc semnificativ limita superioară a marjei normale de variație ($p < 0.005$). Valorile obținute de noi confirmă datele din literatură conform cărora grosimea transversală a maseterului este mai mare și mai simetrică la bărbați. Unii autori consideră că valorile cifrice ale dimensiunilor transversale normale ale maseterilor se încadrează totuși în limite prea largi pentru a putea aprecia asimetria anormală la pacienți cu simptomatologie unilaterală.¹⁰ În literatura consultată am găsit și un protocol de examinare propus de Morse și Brown în care transductorul se plasează la nivelul marginii anterioare a mușchiului maseter, într-un singur punct, la mijlocul înălțimii masei musculare, corespunzând nivelului planului de ocluzie. În această tehnică înregistrările se efectuează atât în poziția de postură a mandibulei, cât și în intercuspidare maximă. Astfel, utilitatea

examinării ultrasonografice a musculaturii maseterine nu se limitează doar la aprecierea modificărilor masei musculare determinate de contracția izometrică susținută, ci se extinde și la evidențierea modificărilor din cursul activității dinamice (Figura 6).¹¹⁻¹² Sursele citate raportează valori ale dimensiunii transversale ale mușchilor maseteri de 8.5-13.5 mm în poziția de relaxare, cu o medie de 10.8 mm, iar în intercuspidare maximă de 10.5-16.5 mm, cu o medie de 13.4 mm, arătând că de obicei în intercuspidare maximă dimensiunea transversală a mușchiului crește față de cea din repaus cam cu 20-25%, deși acest lucru nu este obligatoriu. De multe ori între dimensiunile transversale din cele două stări ale mușchiului nu există diferențe. Dacă în domeniul gnatoprotetic examinarea ultrasonografică se află într-un stadiu incipient, în care se încearcă stabilirea de criterii cât mai riguroase de diagnostic, aprecierea ultrasonografică a musculaturii maseterine și-a dovedit deja utilitatea în diagnosticul unor afecțiuni neurologice,¹³ sau în domeniul chirurgiei estetice maxilofaciale.¹⁴

CONCLUZII

1. Ultrasonografia este o metodă capabilă să evidențieze aspectul anatomic și modificările dimensionale și structurale ale mușchilor masticatori la pacienții cu disfuncții craniomandibulare, fiind o metodă rapidă, neinvazivă, neiradiantă și cu un cost relativ redus în comparație cu alte tehnici imagistice.

2. Această metodă paraclinică are și avantajul de a permite analiza dinamică a mușchilor masticatori, de la poziția de postură la diferite grade de contracție în intercuspidare.

3. Tehnica ultrasonografică permite diagnosticarea alterărilor structurale macroscopice ale mușchiului. Modificările tisulare funcționale sau cele microscopice de tipul punctelor trigger din cadrul sindromului disfuncțional dureros muofacial nu pot fi detectate ultrasonografic.

4. Perspectivile acestei tehnici se deschid în diagnosticul paraclinic pozitiv și diferențial al variatelor cazuri de hipertrofii și asimetrii faciale, pentru excluderea altor cauze de hipertrofie a regiunii parotido-maseterice (parotidite, tumori parotidiene, tumori benigne sau maligne maseterine, etc.)

5. Rezultatele obținute până în prezent, conform datelor din literatura de specialitate, precum și cele reieșite din studiile noastre, încurajează extinderea acestui procedeu paraclinic de examinare a musculaturii masticatorii, existând opinii conform cărora examinarea ultrasonografică a musculaturii maseterine și a glandelor parotide poate evita recurgerea la sialografie sau computer tomograf.

BIBLIOGRAFIE

1. TAUBER T et al - *Ultrasonographic and computed tomographic diagnosis of benign masseteric hypertrophy*, *Pediatr Radiol*, 1986, 16:238-239
2. SIEGERT R. et al - *Benefits and limits of sonography of the masseter muscle*, *Dtsch Zahnärztl Z*, 1990, 45:417-420
3. MORSE MH ET AL - *Ultrasonic diagnosis of masseteric hypertrophy*, *Dentomaxillofac Radiol*, 1990, 19:18-20
4. SANO K ET AL - *Application of magnetic resonance imaging and ultrasonography to preoperative evaluation of masseteric hypertrophy*, *J Craniomaxillofac Surg*, 1991, 19:223-226
5. GIUDICE M ET AL - *Hypertrophy of the masseter: a rare case associated with hypertrophic cardiomyopathy*, *Minerva Stomatol*, 1992, 41:535-542
6. GNIADIECKA M ET AL - *Swelling of the temporal region: a case of benign masticatory muscle hypertrophy*, *Br. J. Dermatol*, 1997, 136:242-244
7. EMSHOFF R, BERTRAM S - *The ultrasonic value of local muscle hypertrophy in patients with temporomandibular joint disorders*, *J Prosthet Dent*, 1995, 73:373-376
8. RAADSHEER MC ET AL - *Masseter muscle thickness in growing individuals and its relation to facial morphology*, *Arch Oral Biol*, 1996, 41(4): 323-332
9. STAFFENBERG DA ET AL - *Hypertrophy and asymmetry of the facial muscles: a previously unrecognized association*, *Ann Plast Surg*, 1998, 40:533-537
10. CLOSE PJ ET AL - *Ultrasonography of masseter muscle size in normal young adults*, *J Oral Rehabil*, 1995, 22:129-134
11. BAKKE M ET AL - *Ultrasonographic assessment of the swelling of the human masseter muscle after static and dynamic activity*, *Arch Oral Biol*, 1996, 41:133-140
12. GASPARD M - *Exploration structurale et fonctionnelle du complexe musculaire temporo-maseterin par la tomoechographie*, *Les Cahiers de prothese*, 1993, 81:37-69
13. KITAGAWA ET AL - *A patient with unilateral atrophy of trigeminal nerve-innervated muscle associated with contralateral glossopharyngeal and vagal neuropathy*, *Rinsho Shinkeigaku*, 1997, 37:887-890
14. ROSA RA, KOTKIN HC - *That acquired masseteric look*, *ASDC J Dent Child*, 1996, 63:105-107

Procedeul Bassini: execuție curentă și adevăr istoric

Alexandru Boțianu, Petre Boțianu

Autorii reconstituie operația Bassini, după textul și desenele elevilor săi, accentuând timpii operatori caracteristici procedeului original. După incizia pielii și pătrunderea în canalul inghinal, Bassini practica: disecția fibrelor mușchiului cremaster și rezecția acestuia; izolarea și prepararea sacului herniar, urmată de deschiderea sa și tratarea conținutului cu ligatura transfixiantă a sacului; secționarea fasciei transversalis și prepararea ei pe toată lungimea canalului inghinal; refacerea peretelui posterior al canalului inghinal, care se face cu 6 fire: primul fir încarcă de 2 ori marginea laterală a dreptului abdominal, marginea superioară a planului muscular posterior al canalului inghinal și fascia transversalis, apoi marginea inferioară a planului muscular posterior al canalului inghinal și fascia transversalis, fiind trecut și prin periostul de deasupra spinei pubelui; al doilea fir se trece similar cu primul, fără a mai prinde și spina pubelui; celelalte fire se trec prin cele 3 planuri ale peretelui posterior al canalului inghinal, la distanță de câte 1 cm; ultimul fir se trece mai oblic decât celelalte, pentru a îngusta orificiul inghinal profund; refacerea aponevrozei oblicului extern; sutura pielii.

Cuvinte cheie: operația Bassini, procedeul original

The authors reconstitute the Bassini operation, using texts and drawings belonging to some of his disciples, emphasising the characterising details of the original procedure. After incising the skin and splitting the aponeurosis of the external oblique, Bassini practices: dissection and resection of the cremaster muscle, isolation and dissection of the hernias sac; opening of the transversals fascia from the pubic tubercle beyond the internal ring; the repair of the posterior inguinal wall was made with 6 interrupted sutures: the first suture takes two times the lateral margin of the rectus abdomens muscle, the upper leaf of the posterior muscular plane and transversals fascia, then the lower leaf of the posterior muscular plane and fascia transversals, and periosteum lying over the pubic tubercle; the second suture is passed similar to the first, without taking the pubic tubercle; the next sutures are passed through the three planes of the posterior inguinal wall, at intervals of about 1 cm; the last suture is passed more oblique, in order to tighten the internal ring; closure of the aponeurosis of the external oblique and skin.

Keywords: Bassini operation, original procedure

Dorim să ilustrăm cât mai exact posibil, detaliile operației pentru hernie inghinală prin procedeul Bassini, care este aplicat, atât în Italia cât și în alte țări într-un mod care ar putea fi numit un procedeu pseudo-Bassini,¹ fie datorită "uitării" sau datorită variantelor arbitrare în raport cu comparația dintre aceste procedee pseudo-Bassini cu metoda originală.²

Uneori peste metoda originală s-a adăugat tradiția unor școli naționale.⁴ În cazul țării noastre, procedeul a fost amprentat de Profesorul Toma Ionescu care, ca șef de școală a format la Spitalul Brâncovenesc mai multe generații de chirurgi.⁵

Această imperfecțiune de execuție poate fi justificată, pentru că ea este consecința a cel puțin două circumstanțe. Prima circumstanță ține de faptul că lucrarea originală "Bassini" este de

negăsit. Ea a fost publicată de către autor la Padova în 30 iulie 1889. Procedeul a fost din nou publicat sub egida Institutului Pio Bassini din Milano în anul 1913. Exemplarele din cele două publicații originale și ale copiilor sunt actualmente disponibile în numai câteva biblioteci universitare.

Profesorul Chinaglia a avut șansa de a fi elevul unuia dintre cei mai buni asistenți ai lui Bassini care era foarte apropiat de Maestrul său. Este vorba despre Profesorul Rodolfo-Penso, care a fost titularul Catedrei de Patologie Chirurgică a Universității din Padova și care a fost Chirurgul-Șef al Spitalului Civil al acestui oraș. A avut de asemenea șansa să-l ajute pe Maestrul său la numeroase operații de hernie și să execute sub conducerea sa procedeul original al lui Bassini.

Articolul nostru încearcă să redea procedeul original, folosind volumul dedicat de elevii Profesorului Bassini maestrului lor și descrierea Profesorului Chinaglia. Subliniem că însuși Bassini și-a îmbunătățit procedeul după prima publicare.⁶

Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș

Adresă pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr. 38, Târgu Mureș

ELEMENTE NECESARE DE ANATOMIE A CANALULUI INGHINAL.^{7*}

Canalul inghinal este un defileu care are o formă eliptică pe secțiune transversală și care are un traiect oblic de sus în jos și dinăuntru-în afară.

I se descriu doi pereți, unul anterior și unul posterior, două margini una inferioară sau laterală și una superioară sau medială; două orificii sub formă de inel – unul în partea inferioară a canalului sau extern și celălalt la partea superioară a canalului său intern.

Peretele anterior al canalului inghinal este constituit de către aponevroza oblicului extern care se termină prin mai multe structuri aponevrotice ce se inseră pe pubis. Aceste aponevroze ne interesează în mod deosebit pentru că ele determină configurația extremității inferioare a canalului inghinal. Fibrele superioare ale acestei aponevroze se termină pe linia albă. În continuare ne referim la fibrele inferioare care au un traiect oblic spre pubis și se divid în trei fascicule aponevrotice:

a) un fascicul lateral superficial – care se inseră pe spina pubelui (tuberculum pubis)

b) un fascicul medial superficial – care se fixează pe simfiza pubiană controlaterală, încrucișând fibrele omologe care vin din partea opusă.

c) un fascicul profund – care se întinde începând de la linia mediană și care se fixează pe partea medială a crestei pectineale și pe marginea superioară a pubisului de partea opusă. Ceea ce este vizibil pe partea dreaptă este fasciculul profund din stânga și viceversa. Acest fascicul profund se numește *ligamentul lui Colles*.

Aceste trei fascicule formează și delimitează orificiul extern al canalului inghinal. Ele se numesc: *pilierul lateral* care se îndreaptă lateral, *fasciculul medial* sau *pilierul medial* și fasciculul profund sau *pilierul posterior* al orificiului extern sau inelul inghinal subcutanat.

Dacă se secționează aponevroza oblicului extern după o linie care urmează partea mijlocie a canalului inghinal și care interesează inelul inghinal extern, așa cum se întâmplă în timpul intervenției pentru hernie inghinală, peretele anterior al canalului inghinal este deschis și se expune o masă cărnoasă care este constituită din fibrele mușchiului cremaster ce învelesc elementele constitutive ale cordonului spermatic. Dacă mușchiul cremaster este ridicat complet și secționat în partea înaltă la nivelul orificiului profund al canalului inghinal și în partea sa joasă la nivelul pubisului, peretele posterior al canalului inghinal este expus vederii (Figura 2).

Peretele posterior (profund) – este constituit din fascia transversalis căreia i se pot descrie trei zone distincte:

a) o zonă laterală (superioară) – care delimitează orificiul intern al canalului inghinal, ce acoperă vasele epigastrice și este întărit prin *ligamentul lui Hesselbach*;

b) o zonă medială (inferioară) – care este întărită de către *ligamentul lui Henle*, de către *ligamentul lui Colles*, de către *tendonul conjunct* și de către mica *aponevroză formată de către fibrele transversale ale bandetei ilio-pubiene a lui Thomson*.

Între aceste două zone (a și b) există:

c) o zonă medie care este foarte subțire pentru că se reduce numai la fascia transversalis, fără nici o altă întărire ligamentară. Această zonă constituie *adevăratul punct slab al peretelui posterior* al canalului inghinal. În această zonă se constituie *herniile inghinale directe*.

Marginea inferioară – este formată din partea mijlocie și inferioară a unei corzi tendinoase întinsă între spina iliacă antero-superioară și tuberculum pubian. Corespunde reflexiei fibrelor inferioare ale aponevrozei mușchiului oblic extern și se numește *ligamentul inghinal*, *arcada femurală*, *arcada crurală* (crus-cruis înseamnă gambă, deci denumirea este greșită și nu mai este recunoscută în Nomina Anatomica), *ligamentul Poupart*, *ligamentul lui Fallope*, *ligamentul lui Vesalius (Testut)*.

Ligamentul inghinal are o inserție mediană situată la baza spinei pubelui care se continuă fără limită netă cu pilierul lateral al inelului inghinal extern. Înainte de a atinge spina pubelui, ligamentul inghinal repauzează pe mușchiul pectineu sau fibrele sale se întrepătrund cu linia de reflexie a aponevrozei mușchiului oblic extern, înainte de a se insera pe *periostul crestei pectineale unde dă naștere ligamentului lui Cooper*.

Marginea superioară este formată în partea sa laterală (superioară) din partea cărnoasă a mușchiului oblic intern și a mușchiului transvers abdominal, iar în partea sa medială (inferioară) din *ligamentul conjunct*, care este un tendon în care se unesc fibrele mușchilor oblic intern și transvers, care se fixează pe pubis în partea situată între simfiza pubiană, spina pubelui și creasta pectineală.

Inelul inghinal extern sau subcutanat, orificiul extern – este format din fibrele aponevrotice care vor forma trei pilieri subdivizați astfel:

- *pilierul lateral* - aponevroza mușchiului oblic extern

- *pilierul medial*

- *pilierul posterior sau ligamentul lui Colles*, din fibrele arciforme. Toate aceste elemente sunt deja descrise.

Inelul inghinal intern, care ca și reper corespunde părții mijlocii a arcadei femurale, are o semicircumferință laterală sau externă puțin pronunțată, în timp ce semicircumferința medială sau internă este foarte marcată și formează o margine bine delimitată. Această margine este constituită din fascia transversalis până la locul unde aceasta se reflectă pentru a deveni foița comună a tecii cordonului spermatic. La acest nivel fascia transversalis este întărită prin ligamentul lui Hesselbach.

Cordonul spermatic la bărbat intră prin inelul inghinal intern și iese prin inelul inghinal extern. Aceste elemente diferite sunt menținute prin trei formațiuni care sunt dinăuntru spre în afară:

- fibroasa comună – care este o expansiune a *fasciei transversalis*

- mușchiul cremaster – care emană din *mușchii oblic intern și transvers*

- fascia externă – care este o aponevroză a *mușchiului oblic extern*

La femeie, canalul inghinal este ocupat de către ligamentul rotund al uterului care urmează același traiect ca și cordonul spermatic la bărbat. La ieșirea sa din inelul inghinal extern, el se divide în mai multe fascicule, dintre care unele se vor fixa pe tuberculul pubian dar cea mai mare parte se pierde în țesutul conjunctiv adipos al muntelui lui Venus și la nivelul labiilor mari.

Canalul inghinal are un traiect dinspre înăuntru spre în afară și de sus în jos. Restaurarea acestui traiect este unul din elementele cele mai importante ale intervenției chirurgicale pentru hernie inghinală.

Poziția bolnavului.

În nenumărate expuneri asupra herniilor, ce se referă la scrierile lui Bassini, se poate găsi următoarea frază: "pacientul are pelvisul ridicat". Pentru a face diversele manevre operatorii cât mai ușoare, este necesar ca regiunea inghinală să fie cât mai accesibilă posibil; acest lucru nu poate fi obținut decât plasând pacientul pe masa de operație cu pelvisul mult ridicat (Figura 1).

Incizia cutanată (Figura 2) începe la nivelul inelului inghinal extern și se continuă aproximativ 8-10 cm deasupra și paralel, spre un punct situat la 1,5 cm înăuntrul spinei iliace antero-superioare.

Pentru a localiza orificiul inghinal extern, vârful indexului poate fi introdus în inelul refulând pielea scrotului ce acoperă degetul. Limita superioară a inciziei cutanate este reprezentată prin lățimea unui deget plasat pe spina iliace antero-superioară.

După ce au fost secționată pielea și țesutul celular subcutanat, vor fi expuse aponevroza mușchiului oblic extern și inelul inghinal extern. Pentru a face acest lucru, aponevroza oblicului extern și inelul inghinal extern sunt eliberate de toate conexiunile care le leagă de țesutul subcutanat cu ajutorul unui tampon montat (Figura 3).

După o mică incizie cu bisturiul în partea superioară a aponevrozei mușchiului oblic extern se introduce o sondă canelată în direcția inelului inghinal extern, rămânând în contact cu fața profundă a aponevrozei. Sonda exteriorizată prin inelul inghinal este deplasată de preferință spre jumătatea medială a inelului inghinal, mai degrabă decât să fie ridicată chiar la mijlocul aponevrozei (Figura 4). Aponevroza este secționată cu bisturiul în totalitate.

În acest moment avem două foițe ale aponevrozei, de mărime diferită: foița laterală este mai mare decât cea medială (Figura 5).

După ce am tăiat aponevroza mușchiului oblic extern, se secționează inelul inghinal extern spre regiunea medială, după care cordonul spermatic este expus pe toată lungimea sa (Figura 5).

Marginile aponevrotice sunt menținute îndepărtate cu ajutorul penselor. Marginea foiței externe trebuie să fie mai lungă decât cea medială pentru că, în timpul reconstrucției aponevrozei, sutura se face într-un plan ce este mai medial decât stratul triplu subiacent. Această tehnică are două avantaje. Linia de sutură a aponevrozei și cele trei straturi subiacente nu corespund: cea a aponevrozei este mai medială și cele ale straturilor subiacente sunt mai laterale. Aceasta se datorează faptului că sutura triplului plan subiacent este întărită de către totalitatea marginii aponevrozei. În al doilea rând, linia de sutură a aponevrozei fiind mai medială, ea este la distanță de cordonul spermatic ce este astfel acoperit de către suprafața internă netedă a aponevrozei atunci când canalul inghinal este reconstruit.

Se realizează astfel izolarea mușchiului oblic intern și a mușchiului drept. Marginea medială a aponevrozei mușchiului oblic extern este trasă în sus și extremitatea indexului este inserată sub această buză aponevrotică (Figura 6). Printr-o mișcare de du-te vino, fascia externă a mușchiului oblic extern este izolată la fel ca porțiunea ce corespunde marginii libere a mușchiului drept ce se îndreaptă spre pubis.

Cei doi mușchi pot fi ușor coborâți pentru reconstrucția celor trei planuri, pentru că au fost eliberați de conexiunile lor cu aponevroza mușchiului oblic extern.

Nervul ilio-hipogastric (marele abdominogenital) aderă la fascia mușchiului oblic intern și este chiar încorporat în acesta. Trebuie izolat și împins în sus (cranial) în momentul reparării herniei.

Etapă următoare constă în izolarea cordonului, aplicând o tracțiune în jos pentru a eversa buza inferioară a aponevrozei mușchiului oblic mare, pentru a pune în evidență ligamentul inghinal (Figura 7). Cu degetul sau cu un tampon sau chiar cu mânerul bisturiului și urmând ligamentul inghinal de sus în jos și din afară spre înăuntru se izolează cordonul spermatic de ligamentul inghinal.

Imediat alături de ligamentul inghinal se găsește nervul ilio-inguinal (nervul mic abdominogenital) care, ca și nervul ilio-hipogastric este refulat pentru a evita rănirea lui.

Se procedează la izolarea totalității cordonului de planurile profunde ridicându-l în sus până la inelul inghinal intern cu același deget cu care a fost izolat partea sa inferioară (Figura 8 și 9).

Întimpul următor constă în disecția elementelor cordonului (Figura 10). Se introduce un deget îndoit în cârlig sub cordon, spre partea sa inferioară și îl trage ferm în jos.

În partea superioară a cordonului, aproape de inelul inghinal intern, operatorul separă cu degetul fascia superficială și mușchiul cremaster de elementele cordonului și de sacul herniar. În acest scop, el introduce prima falangă a indexului celor două mâini sub cordon: un deget în direcție laterală și celălalt deget în direcție medială (Figura 10); cu pulpa celor două police plasate deasupra cordonului, privind spre cele două indexe el începe disecția digitală printr-o ușoară strivire (digitoclație). Numai atunci când fascia superficială este foarte rezistentă este necesară utilizarea unui instrument pentru separare.

Fibrele cremasterului sunt astfel detașate pe toată lungimea cordonului până la intrarea în scrot. Este posibilă separarea în două fascicule a cremasterului, unul extern și altul intern în raport cu cordonul.

Este indispensabilă începerea separării fibrelor cremasterului în partea superioară, aproape de orificiul sacului, pentru că la acest nivel diferitele elemente sunt mai ușor de disociat. De fapt, imediat ce această manevră a fost întreprinsă, trebuie să vedem sacul și elementele cordonului spermatic bine individualizate. Mai jos, elementele se dispersează și pot fi incluse în fibrele cremasterului.

După ce a izolat bine fasciculele cremasteriene, operatorul le clampează cu o pensă Kocher, în partea lor inferioară și superioară. După aceasta, le secționează și ligaturează ambele bonturi cremasteriene, sub fiecare pensă Kocher, cu un fir de sutură (Figura 11).

Utilizând aceeași tehnică cu cea deja descrisă pentru izolarea fibrelor cremasterului, cordonul este separat la rândul său de sacul herniar, după deschiderea foiței profunde ce înconjoară cordonul și sacul.

Izolarea cordonului trebuie să înceapă în partea sa superioară și trebuie să continue până la extremitatea distală a sacului (Figura 12).

Odată cordonul spermatic izolat, el este tras în afară și în jos, apoi sacul este izolat în întregime (Figura 13).

Operatorul, după ce a ridicat cu o pensă fascia transversalis până la coletul sacului, folosind o a doua pensă sau un instrument bont, o degajează pe o distanță necesară pentru a expune grăsimea preperitoneală și vasele epigastrice (Figura 14).

Operatorul prinde apoi într-o pensă Péan atât marginea dilacerată a fasciei transversalis, cât și marginea oblicului intern și a mușchiului transvers. El ridică apoi în sus pensa Péan, în timp ce ajutorul împinge sacul în sus și în afară. Acum este ușor să introducă indexul său sub fascia transversalis, să înconjoare coletul sacului, să o separe în așa fel ca peritoneul și elementele ce-l înconjoară de fascia posterioară a peretelui abdominal, care este situată în dreptul inelului inghinal intern (Figura 15).

Coletul este eliberat cât mai departe posibil în fosa iliacă dreaptă, până la intrarea propriu-zisă a sacului, așa cum a scris Bassini. Această manevră este necesară pentru ligatura și secțiunea sacului herniar cât mai departe posibil, pentru ca bontul sacului să se retracte spre fundul plăgii, degajând orificiul inghinal intern în vederea reconstrucției sale.

După ce a terminat de izolat coletul sacului, operatorul se asigură din nou că baza sacului este goală pe dinăuntru, vizual și printr-o compresiune digitală, împingând tot conținutul visceral posibil prin această manevră. Operatorul strânge baza sacului între două degete, apoi aplică de o parte și de alta o pensă pe pliul astfel format înainte de a face o butonieră între cele două pense Péan ce împiedică sacul să fie atras spre fundul plăgii (Figura 16).

Sub controlul vederii, o pensă separă cele câteva tractusuri emanate din fascia laterală și din sac, apoi se plasează o pensă în unghiul proximal de incizie a sacului. Operatorul menține sacul deschis, etalând cele trei pense în așa fel încât să poată controla comod dacă coletul sacului este gol (Figura 17).



Figura 1. Poziția corectă a pacientului și delimitarea câmpului operator.



Figura 2. Traiectul inciziei cutanate.



Figura 3. Expunerea aponevrozei oblicului extern și a orificiului inghinal superficial.



Figura 4. Incizia aponevrozei oblicului extern

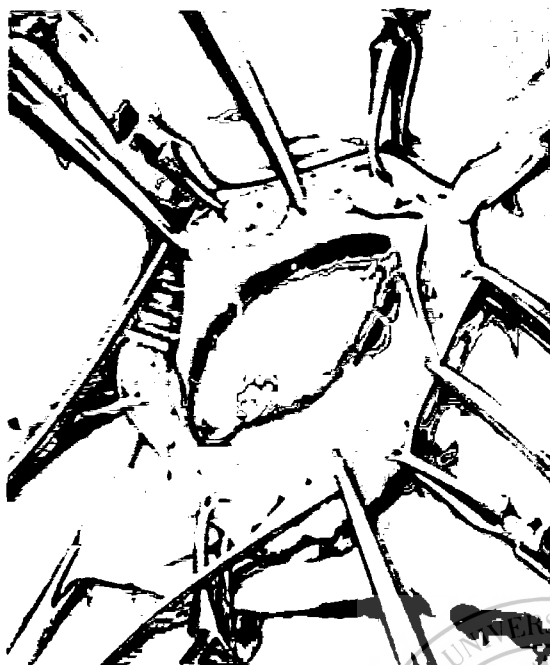


Figura 5. Descoperirea în totalitate a funiculului spermatic



Figura 6. Izolarea mușchului drept abdominal și a oblicului intern.



Figura 7. Izolarea cordonului de ligamentul lui Colles.

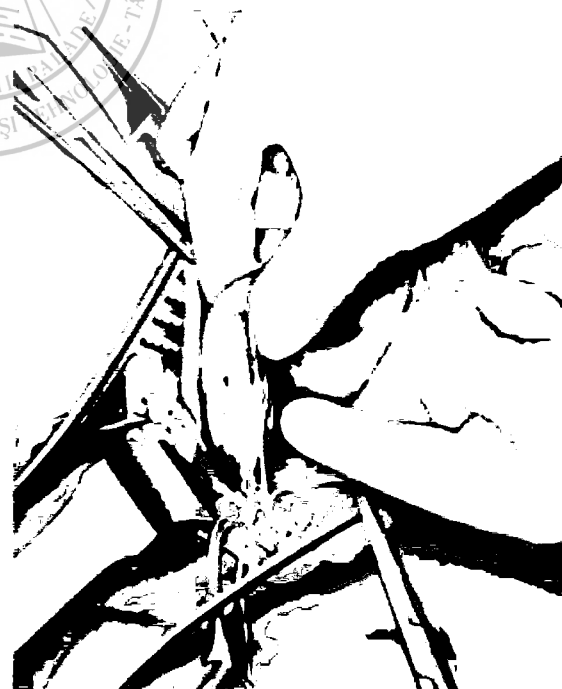


Figura 8. Izolarea funiculului de planurile subiacente: primul timp.



Figura 9 Izolarea cordonului de planul profund



Figura 10 Disocierea fibrelor mușchiului cremaster



Figura 11 Secționarea fibrelor mușchiului cremaster



Figura 12. Izolarea cordonului de sac



Figura 13. Izolarea sacului.



Figura 14. Izolarea coletului sacului - degajarea fasciei transversalis.



Figura 15. Izolarea coletului sacului cu ajutorul indexului.



Figura 16. Deschiderea sacului la nivelul bazei.



Figura 17. Lărgirea deschiderii sacului, urmată de ligatura transfixiantă a coletului.



Figura 18. Ligatura și secționarea sacului herniar.

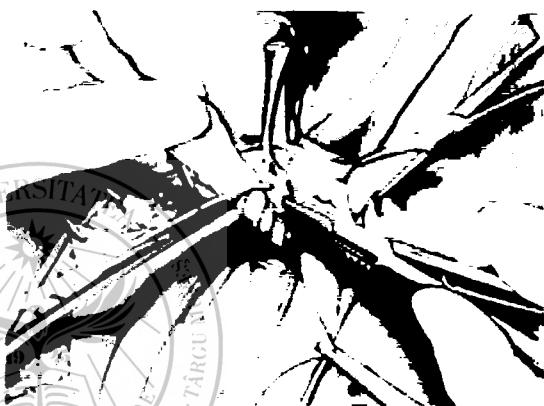


Figura 18 bis. Torsionarea sacului după Bassini.



Figura 19. Deschiderea fasciei transversalis pe toată lungimea canalului inghinal.

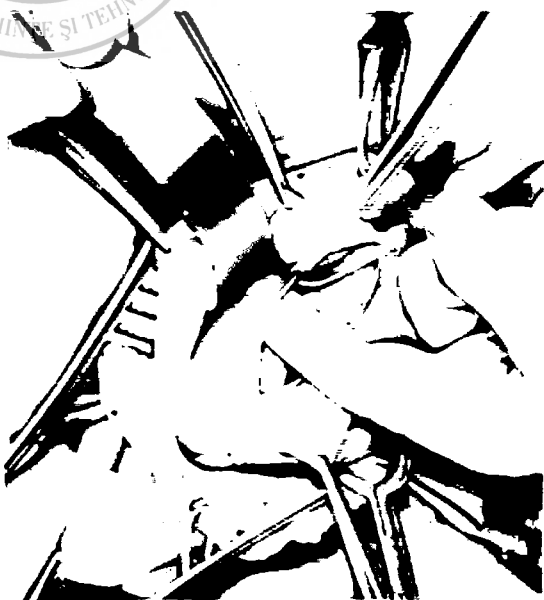


Figura 20. Separarea fasciei transversalis de grăsimea properitoneală.



Figura 21. Reconstructia peretelui posterior al canalului inghinal - cele trei planuri musculoaponevrotice și firul nr. 1, primul timp.



Figura 22. Reconstructia peretelui posterior al canalului inghinal - firul nr. 1, al doilea timp.



Figura 23. Reconstructia peretelui posterior al canalului inghinal - firul nr. 2.

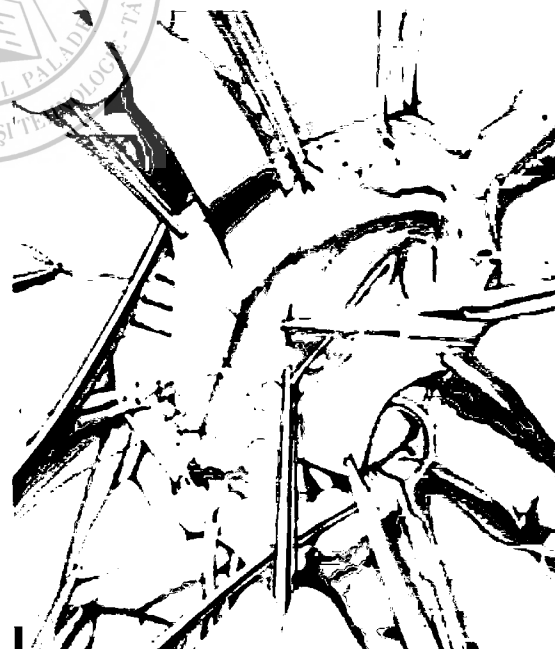


Figura 24. Reconstructia peretelui posterior al canalului inghinal - firul nr. 3, primul timp.

La nivelul coletului sacului, sub controlul vederii, operatorul străpunge sacul cu un ac încărcat și-l leagă cu un fir de mătase (Figura 17 în cartuș). Sacul este apoi secționat la 0,5 cm deasupra ligaturii (Figura 18). Bontul său se retractă rapid.

Operatorul, ajutându-se de o sondă canelată, deschide fascia transversalis pe mijlocul acesteia (Figura 19), deplasând instrumentul de sus în jos pentru a separa complet fibrele fasciei transversalis până la pubis. După ce s-a prins într-o pensă marginea superioară a fasciei transversalis, și marginea mușchilor oblic intern și transvers, degetul este introdus sub fascia transversalis până la o adâncime de 3-4 cm. Degetul acționează dinapoi-înainte și detașează atât fascia, cât și cei trei mușchi, de grăsimea properitoneală, până la pubis (Figura 20).

Pentru a ușura această manevră, este necesar ca ajutorul să retracte marginea medială a aponevrozei mușchiului oblic extern cât mai departe posibil, pentru a putea degaja bine fibrele cărnoase ale mușchilor oblic intern și extern, până la extremitățile lor inferioare cele mai joase, marginea mușchiului drept abdominal fiind acoperită de către foia sa anterioară.

Izolarea fasciei transversalis pe fața sa profundă de grăsimea properitoneală este necesară pentru că peretele posterior al canalului inghinal este constituit de către un triplu strat format din mușchiul oblic intern, mușchiul transvers și fascia transversalis. Fascia transversalis este foarte rezistentă și dă cea mai bună garanție de soliditate mușchilor ce se termină pe ligamentul inghinal, ceea ce va face un dublu strat format numai din cei doi mușchi. În plus, cei doi mușchi pot fi fixați la ligamentul inghinal fără tensiune numai în acest mod.

Reconstrucția peretelui posterior începe încărcând cele trei planuri – acesta fiind "punctul" sau "priza" fundamentală. Primul punct (prima priză) este cel mai important. El este plasat la partea inferioară și medială a celor trei planuri musculo-aponevrotice în direcția pubisului (Figura 21).

O sondă Kocher sau indexul este introdus sub fascia transversalis, instrumentul sau degetul fiind împinse până la extremitatea inciziei operatorii. Cu un ac triunghiular, încărcat cu un fir de mătase sau de material neresorbabil, se încarcă marginea liberă a mușchiului drept abdominal cu aponevroza sa și triplul strat format din mușchiul oblic extern, mușchiul transvers și fascia transversalis din afară spre înăuntru, la 2-3 cm de marginea liberă, până când vârful acului intră în cealaltă mână. Acul subiacentă ce este ținută în cealaltă mână. Acul urmează sonda pe 1 cm, apoi trece din nou prin cele trei straturi dar, dinăuntru spre înafară. Acul este din nou prins la 1 cm de marginea liberă, apoi

este trecut din nou prin cele trei straturi din afară spre înăuntru pentru a ieși din nou la marginea liberă a mușchilor. După ce se reperează poziția spinei pubisului cu degetul, aceasta este perforată în totalitate. Acest punct trebuie să fie executat întotdeauna așa cum este descris mai sus pentru că el constituie punctul esențial al tehnicii. A nu-l executa înseamnă a nu urma recomandările fundamentale ale lui Bassini.

A fost demonstrat că numeroase recidive apar în mod precis pentru că acest prim punct nu a fost trecut prin spina pubelui.

Acest fir nu se înnoadă și extremitățile celor două capete sunt reunite într-o pensă. Al doilea fir încarcă cele trei straturi și este trecut în aceeași manieră ca și primul, la 1 cm distanță de acesta. El încarcă marginea inferioară a mușchiului drept abdominal și, ceva mai mult din mușchiul oblic intern, din transvers și din fascia transversalis. Acul este prins din nou și firul nu încarcă numai exclusiv marginea liberă a părții terminale a ligamentului inghinal, dar, în mod egal ligamentul lui Colles. Acul este apoi dirijat în direcția crestei pectineale și penetrează periostul. În aceeași direcție, acul iese în afara marginii pubelui și își ia sprijin pe partea terminală a ligamentului inghinal. Se apreciază că este necesar să se insiste asupra acestui al doilea punct, pentru că dacă el este trecut numai prin ligamentul inghinal, el lasă un spațiu gol între primul și al doilea punct, adică o porțiță ce poate deveni zona de minimă rezistență, mai ales dacă între aceste două puncte există o distanță prea mare.

Diverși autori au operat recidive de hernie inghinală care s-au produs între primul și al doilea punct. În acest caz, s-a observat că al doilea punct a fost fixat numai pe marginea liberă a ligamentului inghinal și puțin prea departe de primul fir, care a fost trecut corect prin spina pubelui.

Numai în acest moment cele trei straturi sunt incluse în sutură (Figura 24), pentru că mușchiul drept abdominal nu mai face parte din regiune. Acul este trecut la aproximativ 3 cm de marginea liberă a acestui triplu strat.

Acul trebuie acum trecut prin marginea liberă a ligamentului inghinal (Figura 25). În acest scop și pentru a vedea mai bine, ligamentul inghinal trebuie tras în sus cu pensa de disecție sau cu o pensă hemostatică pusă pe marginea laterală a aponevrozei mușchiului oblic extern, ceea ce permite astfel întinderea și ridicarea ligamentului inghinal. În această manieră este mult mai ușor să se treacă acul numai prin marginea liberă a ligamentului inghinal și să se evite riscul de rănire a organelor ce trec pe dedesubt, în particular al venei femurale. Acest fir, ca și precedentele, nu se înnoadă imediat.

Celelalte fire sunt trecute după aceeași tehnică la o distanță de 1 cm unul de celălalt. În mod normal, pentru a termina acest plan de sutură sunt suficiente 6 fire.

Ultimul fir, care este foarte aproape de inelul inghinal extern, trebuie să fie trecut mai oblic decât celelalte (Figura 26 în cartuș). Din acest motiv, acest fir trebuie să încarce cele trei straturi musculo-aponevrotice la 1 cm deasupra punctului de ieșire a cordonului spermatic. În acest fel, odată firul de sutură înnodat, se constată cum cordonul se dirijează singur spre un unghi ascuțit în jos, dar fără a fi strangulat atunci când iese din inelul inghinal intern reconstituit. Inelul inghinal intern este deplasat oblic în jos, în raport cu poziția anormală pe care o avea datorită herniei.

Atunci când se trece acest ultim fir, trebuie avut grijă să nu se lezeze vasele epigastrice.

După ce s-a trecut acest ultim punct se începe înnodarea firelor (Figura 27). Se începe cu firul de plecare (primul fir) pentru că este vorba de un fir de mătase sau un alt material neresorbabil; firul se poate rupe la înnodare și este mult mai ușor de trecut din nou un alt fir când toate celelalte sunt încă nelegate. Peretele anterior al canalului inghinal poate fi acum reconstruit începând de la unghiul superior. Ca regulă generală, primul fir este plasat în afara inelului inghinal intern. Acolo nu există nici un pericol de a trece cu acul prin cordonul spermatic. Este de cea mai mare importanță de a nu reface un inel extern al canalului inghinal prea strâns sau prea lax. Pentru aceasta, în timp ce ajutorul întinde capetele ultimului nod și coboară unghiul inciziei la piele cu un depărtător, operatorul prinde și trage în sus pilierul medial al inelului, cu o pensă Péan. El alunecă apoi vârful indexului său sub acest pilier, menținând fața medială a degetului contra pubisului. La locul unde pilierul este în contact cu fața laterală a indexului, operatorul deplasează pensa Péan pentru a agăța pilierul. Acesta este modul corect de reconstrucție a inelului inghinal extern în aspectul său normal.

Orificiul nu trebuie să admită decât pulpa indexului; totalitatea falangei nu trebuie să treacă pe sub pilier. Ultimul fir este astfel plasat (Figura 28).

Este foarte important ca inelul inghinal extern să aibă dimensiuni corecte pentru că, dacă el este foarte strâns, el va comprima cordonul, ceea ce are ca rezultat alterarea vascularizației testiculului. Dacă se compromite drenajul venos, rezultă un edem ce este la originea stazei și a tumefierii testiculului. Dacă și artera este comprimată, rezultatul este o atrofie testiculară.

Odată sutura aponevrozei terminată, se închide planul subcutanat. Primul fir trebuie să fie pus foarte aproape de unghiul inferior al plăgii, contrar față de procedeul adoptat pentru sutura aponevrozei pentru că în partea inferioară a plăgii persistă un spațiu mort ce trebuie obliterat pentru ca întregul câmp operator să fie bine expus. Operatorul trece acul mai întâi prin țesutul subcutanat, la nivelul unghiului medial al plăgii, începând aproape de marginea superioară a plăgii pentru a-l scoate cât mai profund, urmând apoi să încarce imediat tranșa de sutură a aponevrozei mușchiului oblic extern între ultimul și penultimul fir (Figura 29).

Celelalte fire se pun urmând aceeași tehnică.

HERNIA INGHINALĂ DIRECTĂ

Timpii operatori descriși la intervenția chirurgicală pentru hernie oblică externă trebuie să fie executați la fel și pentru o hernie directă, cu excepția tratamentului sacului.

Hernia directă care s-a dezvoltat de obicei în partea medială a canalului inghinal survine nu din cauza unei rupturi, ci prin protruzia fasciei transversalis (punctul slab al canalului inghinal - a se vedea detaliile anatomice), care este subțiată și acoperă acul ca un înveliș. Sacul nu are în realitate un colet, cât mai ales un orificiu larg.

Dacă hernia este mică, după disecția îngrijită a fasciei transversalis de peritoneul sacului și după ce am izolat-o de grăsimea properitoneală, ca pentru o hernie oblică externă, cele trei planuri musculo-aponevrotice sunt suturate direct la ligamentul inghinal împingând sacul în profunzime fără a-l deschide. Dacă hernia este voluminoasă, este recomandabil să se deschidă sacul după ce l-am izolat de fascia transversalis ca mai înainte și, în timp ce ajutorul împinge înăuntru viscerele, se suturează peritoneul dincolo de sac utilizând o sutură peritoneală identică cu cea care urmează unei laparotomii; după această sutură, peritoneul în exces este excizat. Dacă există un dublu sac cu o parte deasupra și o parte dedesubtul vaselor epigastrice, înainte de a trata sacul este avantajos să secționăm vasele epigastrice, pentru că altfel devine problematică tratarea părții sacului situată deasupra vaselor, ceea ce poate fi la originea unei recidive.



Figura 25. Reconstituirea peretelui posterior al canalului inghinal - firul nr. 3, timpul al doilea.



Figura 26. Reconstituirea peretelui posterior al canalului inghinal - ultimul fir.



Figura 27. Înodarea firelor - primul fir este deja înodat iar al doilea fir este în curs de a fi înodat.



Figura 28. Reconstituirea orificiului inghinal superficial

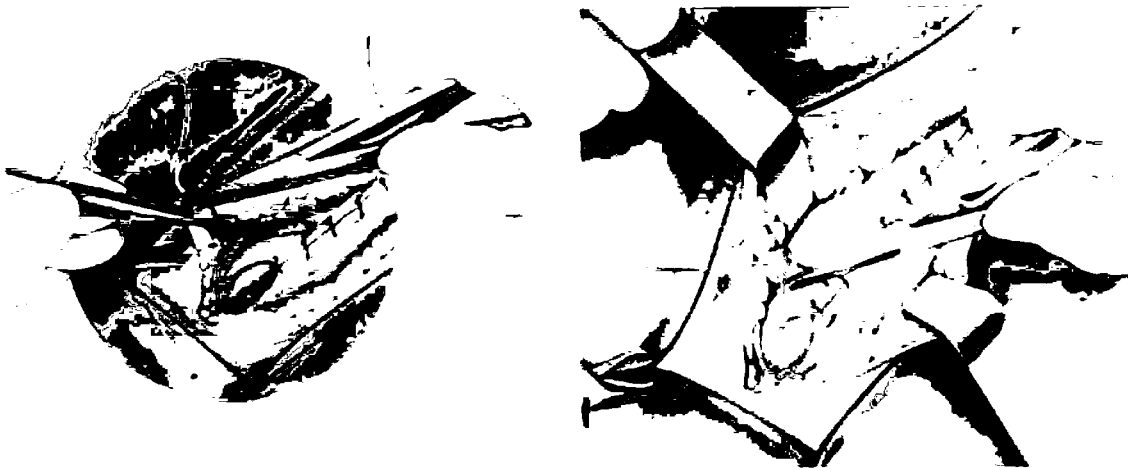


Figura 29. Capitonajul țesutului celular subcutanat.

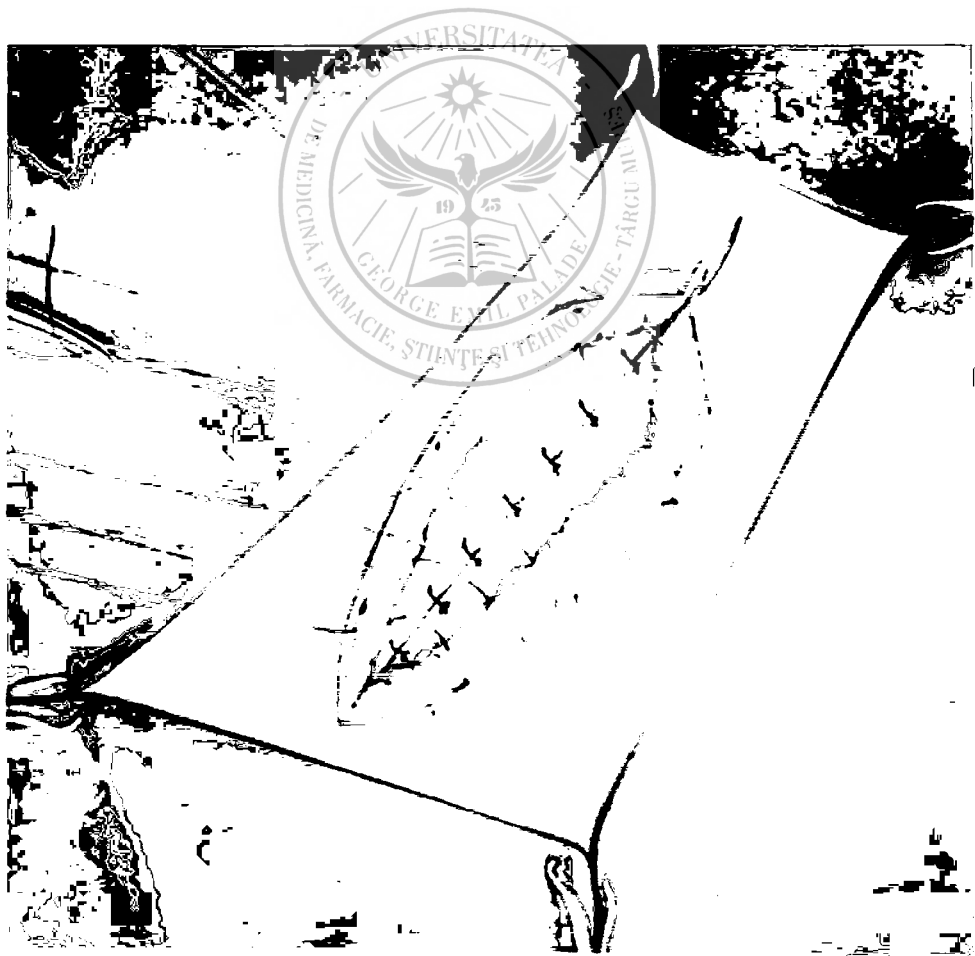


Figura 30. Înodarea firelor de capitonaj.

BIBLIOGRAFIE

1. MEADE RH - *The history of the abdominal approach to hernia repair Surgery*, 1956, 57:908-914
2. SPAY G - *De Bassini ă Shouldice ou quoi de neuf dans le traitement des hernies inguinales?*, Lyon Chirurgical, 1983, 79:150-151
3. ZIMMERMAN LM - *Eduardo Bassini - his role in the development of the hernial surgery*, Surgery, Gynecology, obstetrics, 1937, 64:971-973
4. TROIANESCU O - *Chirurgia herniilor*, Ed Medicală, București, 1959
5. IONESCU T - *Chirurgie de la paroi abdominale, in Thomas Jonnnesco - sa vie, son oeuvre, Livre jubilaire offert au Professeur a l'occasion de sa trentieme année d'enseignement*, Imprimerie de la Cour Royale, F Göbl Fils, Bucarest, 1925:41-51.
6. CHINAGLIA A - *Détails opératoires concernant le traitement de la hernie inguinale selon la méthode originale de Bassini*, în CordianoC, Nardi G: Atlas en couleurs de chirurgie digestive, Ed Piccin Nuova Libreria, Padova, 1991
7. SKANDALAKIS JE, GRAY SW, AKIN JT JR - *The surgical anatomy of hernial rings*, The Surgical Clinics of North America, 1974, vol 54, 6:1227-1233
8. LYTLE WJ - *Inguinal Anatomy*, Journal of Anatomy, 1979, 128:581-594



Echinococoză hepatică multirecidivată, complicată intratoracic drept cu fistulă biliobronșică, asociată cu echinococoză toracică secundară postchirurgicală dreaptă

Alexandru Boțianu¹, Petre Boțianu¹, Alexandrina Ioniță², Mircea Buruiian³,
Ion Pribac⁴, Valentin Căreianu⁵

Autorii prezintă cazul bolnavului M.L., 32 ani, operat în ultimii 12 ani de 5 ori: 1-Chist hidatic pulmonar drept prin toracotomie axilară dreaptă (1968); 2-Chist hidatic hepatic operat pe cale abdominală (1978); 3-Chist hidatic renal stâng: nefrectomie stângă (1983); 4-Chist hidatic splenic: splenectomie; 5-Chist hidatic pulmonar drept și chist hidatic hepatic al lobului drept prin toracofrenotomie dreaptă și drenaj transpleurodiafragmatic al cavității restante intrahepatice de la care se constituie o fistulă biliobronșică confirmată prin fistulobronhografie cu Lipiodol Ultrafluid și prin expectorația bilioasă a bolnavului. La ultima intervenție a fost identificat și un chist hidatic interaortico-cav superior care a fost lăsat pe loc datorită vecinătăților periculoase (identificat și la internare prin ecografie cardiacă, pe peretele posterior al atrului drept, pe care îl comprimă). În clinica noastră ecografia hepatică a pus în evidență încă un chist hidatic necomplicat situat în lobul stâng hepatic. Se intervine pe cale toracică găsindu-se: 1-Echinococoză pleurală și mediastinală secundară postchirurgicală; Chist hidatic mediastinal interaortico-cav cu compresiunea peretelui posterior al atrului drept (chistectomie ideală); 2-Două chiste hidatice pleurale pe fața mediastinală a lobului superior drept (dublă chistectomie ideală); 3-Chist hidatic în scizura mare (chistectomie ideală); 4-Chist hidatic al pleurei mediastinale (chistectomie ideală); 5-Dublă chist hidatic al pleurei parietale în sinusul costodiafragmatic drept (dublă chistectomie ideală, lavajul mării cavități pleurale cu alcool etilic 1000 ml); 6-Cavitate restantă intrahepatică după chist hidatic operat, drenată transpleurodiafragmatic, complicată cu fistulă bilio-bronșică prin piramida bazală dreaptă (electroexcizia traiectului tubului de dren, drenaj extrapleural și extraperitoneal al cavității intrahepatice restante, dublă frenorafie, rezecție manuală atipică a piramidei bazale drepte); 7-Pahipleurită generalizată (decorticare Fraser-Gourd, dublu drenaj aspirativ toracic Mathey-Evrest); 8-Chist

The authors present the patient M.L., 32 year old, operated for 5 times in the last 12 years: 1-Right pulmonary hydatid cyst: right axillary thoracotomy (1968); 2-Hepatic hydatid cyst: abdominal approach (1978); 3-Left renal hydatid cyst: left nephrectomy (1983); 4-Splenic hydatid cyst: splenectomy; 5-Right pulmonary and left lobe hydatid cyst: right thoracophrenotomy and transpleurodiaphragmatic drainage of the intrahepatic remaining cavity, which caused the development of a biliobronchic fistula diagnosed by fistulobronchography with Ultrafluid Lipiodol and by the bilious expectoration of the patient. During the last surgical intervention a superior interaorticocaval hydatid cyst was also found, but was left untouched because of the dangerous location. This later cyst was also diagnosed preoperative by cardiac echography, situated on the posterosuperior wall of the right atrium; the abdominal echography also found an uncomplicated cyst in the left hepatic lobe. Surgery is performed via a thoracic approach, the following being found intraoperatively: 1- Postoperative secondary pleural and mediastinal echinococcosis, superior interaorticocaval mediastinal hydatid cyst with compression of the left atrium – ideal cystectomy; 2-Two pleural hydatid cysts on the mediastinal surface of the right superior pulmonary lobe – double ideal cystectomy; 3-Hydatid cyst of the large scizure – ideal cystectomy; 4-Hydatid cyst of the mediastinal pleura – ideal cystectomy; 5-Double hydatid cyst of the parietal pleura in the right costodiaphragmatic sinus – double ideal cystectomy, lavage of the pleural cavity with 1000 ml ethilic alcohol; 6-Remained intrahepatic cavity after operated cyst, drained transpleurodiaphragmatic, with biliobronchic fistula through the right basal pyramid – electroexcision of the drain route, extrapleural and extraperitoneal drainage of the remaining cavity, double phrenotomy, atypical manual resection of the right basal pyramid; 7-Generalised pachipleuritis – Fraser-Gourd decortication, Mathey-Evrest double aspirative thoracic

¹Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Clinica ATI II, Târgu-Mureș

³Disciplina de Radiologie și Imagistică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

⁴Clinica de Pneumoftiziologie, Târgu-Mureș

⁵Clinica Radiologie II, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

hidatic hepatic necomplicat al lobului stâng (chistectomie cu capitonajul pe dren al cavității restante, procedeul Rivas, efectuat prin toracofrenotomie dreaptă și rezecția cartilajului coastei a VII-a drepte; șoc anafilactic la punția chistului hepatic, ceea ce ne obligă la amânarea timpului abdominal de drenaj al căii biliare principale). Neefectuarea drenajului CBP a dus la recidiva fistulei bilio-pleurale care se închide după colecistectomie și drenaj Kehr. Se practică toracostomie (metoda "open-window") până la închiderea completă a fistulei bilio-pleurale, cavitatea reziduală pleurală postero-bazală dreaptă fiind rezolvată printr-o toracopleuroplastie pe 5 coaste cu sistem de irigație-aspirație în circuit închis, după procedeul nostru. Reinternat în 1994 pentru un chist hidatic multilocular lombar drept, cu evoluție descendentă pe fața posterioară a rinichiului, rezolvat prin lombotomie și plumbaj muscular. Vindecare.

Cuvinte cheie: echinococoză hepatică multirecidivată, complicații intratoracice, tratament chirurgical

drainage; 8-Uncomplicated left hepatic lobe hydatid cyst - Rivas procedure performed through right thoracophrenotomy with resection of the seventh right costal cartilage. Anaphylactic shock during the puncture of the hepatic cyst, which forces us to postpone the abdominal operator sequence of drainage of the main biliary duct. This led to the relapse of the biliopleural fistula which has closed after cholecistectomy and Kehr drainage. A thoracostomy ("open-window" procedure) was performed until the complete closure of the biliopleural fistula, the remaining right posterolateral pleural cavity being abolished after performing of a thoracopleuroplasty on 5 ribs with a irrigation-aspiration closed-circuit system, our own procedure. Readmitted in 1994 for a right lumbar multilocular hydatid cyst, with a descending evolution on the posterior aspect of the right kidney, operated on by lombotomy and muscular filling. Recovery.

Key-words: Multirrelapsed hepatic echinococcosis, intrathoracic complications, surgical treatment

Echinococoză multirecidivată și cea secundară pun probleme deosebite de tratament chirurgical,¹ transformând o boală benignă într-o boală cu evoluție potențial letală, așa-numita "echinococoză malignă".² Atunci când boala hidatică cu localizare hepatică se complică intratoracic, alegerea tacticii și a tehnicilor chirurgicale devin și mai dificile.^{3,4,5}

Prezentăm bolnavul M.L., 32 ani, transferat în Clinica Chirurgicală II Târgu-Mureș dintr-un alt serviciu chirurgical cu diagnosticul de: "Fistulă bilio-bronșică de la o cavitate intrahepatică dreaptă subdiafragmatică după chist hidatic hepatic operat, drenată transtoracic; chist hidatic hepatic necomplicat al lobului stâng".

Bolnavul a fost operat în ultimii 10 ani de 5 ori pentru diverse localizări ale bolii hidatice:

1.Chist hidatic pulmonar drept prin toracotomie axilară dreaptă (1968);

2.Chist hidatic hepatic operat pe cale abdominală (1978);

3.Chist hidatic renal stâng cu nefrectomie stângă (1983);

4.Chist hidatic splenic: splenectomie (1988).

Ultima oară a fost operat în 05.06.1989 printr-o toracotomie posterolaterală dreaptă prin spațiul VII intercostal pentru un chist hidatic pulmonar (pentru care s-a făcut chistectomie) și pentru un chist hidatic hepatic al lobului drept rezolvat prin frenotomie dreaptă concomitentă și drenaj transpleurodiafragmatic al cavității restante intrahepatice, de la care se constituie o fistulă bilio bronșică confirmată prin fistulo-bronhografie cu lipiodol ultrafluid, precum și prin expectorația bilioasă a

bolnavului. Intraoperator s-a constatat și un chist hidatic mediastinal posterior situat între vena cavă și aorta ascendentă, care a fost lăsat pe loc datorită vecinătăților periculoase.

La Târgu-Mureș se efectuează o ecografie cardiacă (cu înregistrare pe bandă video - Prof. dr. Dan C. Bratu) care arată chistul hidatic mediastinal situat pe peretele postero-superior al atrului drept pe care îl comprimă.

Ecografia hepatică confirmă prezența chistului hidatic hepatic necomplicat situat în lobul stâng, precum și a cavității restante din lobul drept, din care examenul bacteriologic arată *Proteus morgagni*, *Streptococcus faecalis* și *Stafilococcus aureus*.

La internarea în Clinica Chirurgicală II Târgu-Mureș, starea generală a bolnavului precum și constanțele biologice sunt bune, ceea ce permite intervenția chirurgicală. Protocol operator nr. 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1619, 1620, 1621, 1622/17.10.1989.

Tabel I. Antibiogramă.

	Streptococcus faecalis	Stafilococcus aureus
Penicilină	R	R
Oxacilină	R	15 mm - S
Ampicilină	18 mm - S	R
Cefalotin	-	-
Kanamycină	R	20 mm - S
Gentamicină	R	24 mm - S
Cloramfenicol	R	20 mm - S
Tetracilină	R	R
Eritromicină	R	26 mm - S
Novobiocin	-	-
Lincomicin	-	-
Rifampicină	-	-
Cotrimoxazol	R	22 mm - S





Figura 1. Bolnavul M.L., 32 ani. Echinococoză toracică dreaptă secundară postchirurgicală (după un chist hidatic pulmonar drept operat și rupt intraoperator), asociată cu fistulă biliobronșică dreaptă (după chist hidatic al lobului drept hepatic abordat transfrenic drept și drenat transpleurodiafragmatic). Radiografie toracică P.A. la internare. Se observă 2 chiste hidatice mediastinale drepte.



Figura 2. Bolnavul M.L., 32 ani. Radiografie toraco-abdominală dreaptă: injectarea de Lipiodol ultrafluid prin drenul transpleurosubdiafragmatic în cavitatea restantă intrahepatică dreaptă, combinată cu colecistocolangiografie cu Pobilan și Razebil opacifiază bronșia piramidei bazale drepte.



Figura 3. Bolnavul M.L., 32 ani. Ecografie hepatică preoperator. Se observă chistul hidatic hepatic necomplicat din lobul stâng, care în momentul puncționării intraoperatorii a declanșat șocul anafilactic, ce ne-a obligat la amânarea timpului abdominal.



Figura 4. Bolnavul M.L., 32 ani. Radiografie toracică P.A. în ziua a 4-a după prima operație (decorticare + extirparea a 7 chiste toracice drepte; lavajul cavității pleurale cu 1000 ml alcool, drenajul extrapleural și extraperitoneal al cavității intrahepatice drepte; chistectomie cu capitonajul pe dren Rivas al chistului hidatic din lobul stâng hepatic). Plămânul reexpansionat la perete.



Figura 5. Bolnavul M.L., 32 ani. Radiografie toracică P.A. la 8 zile după prima operație. Amânarea timpului abdominal datorită șocului anafilactic pe masă duce la recidiva fistulei bilio-pleurale drepte cu "fuga" plămânului de la perete. Bila s-a exteriorizat prin toracotomie.



Figura 6. Bolnavul M.L., 32 ani. Radiografie toracică P.A. în decubit ventral, după efectuarea timpului abdominal. Cavitătea reziduală postero-laterală dreaptă este studiată prin introducerea de Lipiodol prin toracostomie.



Figura 7. Bolnavul M.L., 32 ani. Radiografie toracică P.A. la 5 zile după toracopleuroplastie inferioară pe 5 coaste cu sistem de irigație-aspirație în circuit închis.

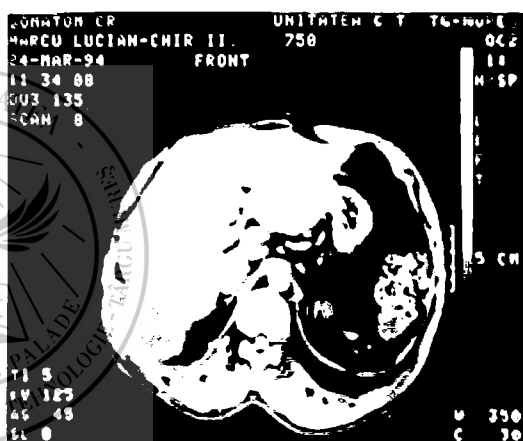


Figura 8. Bolnavul M.L., 32 ani. Examenul CT evidențiază un chist hidatic hepato-lombar drept recidivat, ce coboară pe fața posterioară a rinichiului drept, abordat prin patul coastei a XI-a (Ochsner-De Bakay).



Figura 9. Bolnavul M.L., 32 ani. Radiografie toracică P.A. la 3 luni după externare. Se remarcă reexpansiunea foarte bună a lobului inferior drept sub plastronul de toracopleuroplastie. Probele respiratorii la 3 luni: C.V. 112%. Practic nu există hiperinflație compensatorie a plămânului stâng, plămânul drept fiind cu funcționalitate păstrată.

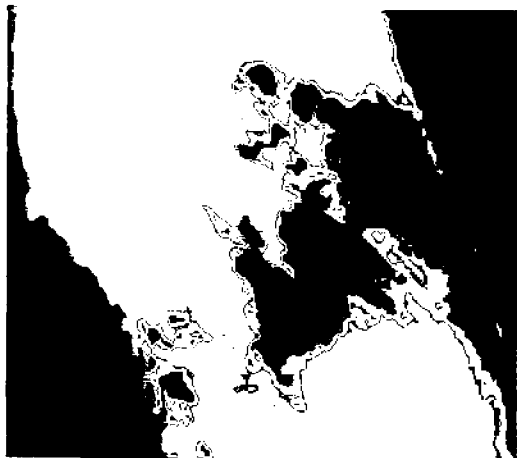


Figura 10. Bolnavul M.L., 32 ani. Radiografie toracică profil drept la 3 luni după externare.

Tabelul II. Antibiogramă

	<i>Proteus morgagni</i>
Ampicilină	R
Carbenicilină	-
Kanamicină	R
Streptomycină	R
Neomicină	-
Gentamicină	R
Cloramfenicol	R
Tetracilină	R
Cotrimoxazol	R
Furazolidon	-
Polimixină	-
Nitrofurantoin	R
Acid nalidixic	15 mm - I
Sulfafurazol	R
Colistin	11 mm - I

Se constată:

1. Echinococoză pleurală și mediastinală secundară postchirurgicală:

- chist hidatic mediastinal interaorticocav superior, cu compresiunea peretelui superior al atriului drept: chistectomie ideală;

- 2 chiste hidatice pleurale pe fața mediastinală a lobului superior drept: dublă chistectomie ideală;

- chist hidatic în scizura mare: chistectomie ideală;

- chist hidatic al pleurei mediastinale: chistectomie ideală;

- dublu chist hidatic al pleurei parietale în sinusul costodiafragmatic drept: dublă chistectomie ideală; lavajul mării cavități pleurale cu alcool absolut 1000 ml;

2. Cavitate restantă intrahepatică după chist operat, drenată transpleuro-diafragmatic, complicată cu fistulă bilio-bronșică prin piramidă bazală dreaptă: electroexcizia traiectului tubului de dren; drenajul extrapleural și extraperitoneal al cavității intrahepatice drepte, dublă frenorafie; rezecția manuală atipică a piramidei bazale drepte (datorită compromiterii parenchimului pulmonar);⁶

3. Pahipleurită generalizată: decorticare Frazer-Gourd; dublu drenaj aspirativ toracic Mathey-Evrest;

4. Chist hidatic hepatic necomplicat al lobului stâng hepatic: chistectomie cu capitonajul pe dren al cavității restante, procedeul Rivas, efectuat prin toracofreno-romie dreaptă și rezecția completă a cartilajului coastei a VII-a dreaptă; șoc anafilactic la sfârșitul intervenției: TA=40mmHg în momentul formolizării chistului hidatic hepatic necomplicat din lobul stâng, ceea ce ne obligă la amânarea timpului abdominal de drenaj al căii biliare principale.

Evoluția postoperatorie bună, cu reexpansiunea completă a plămânului, dar datorită apariției unei fistule bronșice, probabil de la rezecția de piramidă bazală, și apoi, după închiderea fistulei bronșice a recidivei fistulei bilio-pleurale, se intervine în ziua de 06.11.1989, protocol operator nr. 1686, efectuându-se colecistectomie tactică, drenaj Kehr, visceroliză. În continuare se fac spălături pe drenul anterior și apoi se deschide toracotomia la polul scapular al inciziei pe o distanță de aproximativ 14 cm, efectuându-se spălături de 2 ori pe zi cu soluții dezinfectante alternativ cu soluții de antibiotice, după metoda "open window", până la închiderea completă a fistulei bronșice și a celei biliare, constituindu-se o cavitate reziduală postero-laterală dreaptă. Se reintervine în 05.12.1989, protocol operator nr. 1847, efectuându-se toracopleuroplastie pe 5 coaste cu sistem de irigație aspirație în circuit închis după procedeul Boțianu. Evoluția postoperatorie bună. Părăsește clinica vindecată pe 25.12.1989.

Este reinternat în clinica noastră în ziua de 10.03.1994 cu diagnosticul de trimitere: "Pneumonie bazală dreaptă". Deși postoperator în 1989 a urmat un tratament cu Mebendazol, bolnavul prezintă de fapt un chist hidatic multilocular care s-a dezvoltat pe fața posterioară a rinichiului drept pornind probabil de la o însămănțare din sinusul costodiafragmatic drept posterior.

Se intervine chirurgical în ziua de 30.03.1994 și se găsește un chist hidatic hepato-lombar drept multirecidivat, multilocular, pentru care se practică chistectomie în patul coastei a XI-a (Ochsner - De Bakay).

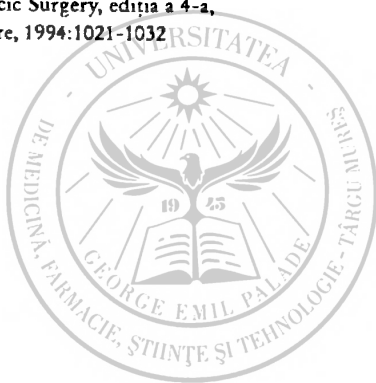
"P.O. nr. 417/30.03.1994. Incizie toracolo-mbară de-a lungul coastei a XI-a. Se deperiostează coasta a XI-a pe aproximativ 12 cm și se pătrunde imediat în cavitatea chistică evacuând 14 vezicule între 1 și 3,5 cm diametru și încă 10-15 vezicule mici, cu diametru în jur de 3-4 mm. Se tratează cavitatea cu alcool timp de 10 minute după care se explorează digital, constatându-se că are 2 compartimente ce comunică între ele larg, unul cranial de aproximativ 5/7 cm și celălalt caudal de 4/5 cm. Cu electrocauterul se execută o perichistectomie hepatică minimă și se constată că formațiunea s-a dezvoltat parțial intrahepatic și parțial extrahepatic, plonjând pe fața posterioară a rinichiului drept, depășind 1/2 din înălțimea acestuia. Se badijonează cavitatea hepatică cu iod sulfamidat și se chiuretează viguros, după care se pune un dren roșu prin contraincizie în punctul cel mai decliv, apoi se

capitonează cu catgut cromat atraumatic nr. 1 perichistul hepatic. Se încarcă pe același fir transfixiant diafragma și masa musculară lombară de vecinătate, pentru a reduce cavitatea restantă atât prin capitonaj cât și prin plombaj cu mușchi. Drenaj al masei musculare prin contraincizie cu tub de politen. Lavajul plăgii cu antibiotic. Ață la piele. Pansament steril.”

Părăsește clinica vindecat. Nu a mai repetat tratamentul cu Mebendazol.⁷

BIBLIOGRAFIE

1. JUVARA I, PRIȘCU A, TEJU G, VASILESCU D - *Chistul hidatic pulmonar*, Ed Medicală, București, 1958:169-75
2. HORVAT T, CORDOȘ I, NISTOR C, ET AL - *Considerații generale asupra chistelor hidatice cu localizare toracică*, în Jurnalul de chirurgie toracică, 1997, 2:137-143
3. SYMBAS PN, ALETRAS H - *Hydatid disease of the Lung*, în Shields TW: *General Thoracic Surgery*, ediția a 4-a, Ed Williams&Wilkins, Baltimore, 1994:1021-1032
4. ANTOFIE C, CHIRCULESCU F, BULGARU L - *Probleme de tactică chirurgicală în hidatidoza pulmonară multiloculară bilaterală și hepatică*, Jurnalul de chirurgie toracică, 1996, 3:239-243
5. ISELIN M, DUBAU R, DUBOST C, DURANCEAU M, GALEY JJ, MAILLARD JN, MATHEY J, THOMERET G - *Traite de technique chirurgicale - Poumon*, vol. II, ediția a doua, Ed Masson et C^{ie}, Paris, 1955:433-510
6. HORVAT T, NICODIN A, CORDOȘ I, ET AL - *Rezecția pulmonară în echinococoză*, Jurnalul de chirurgie toracică, 1997, 2:149-153
7. BOȚIANU AM, BURUIAN M, DAMIAN V, ET AL - *Observații critice asupra cazurilor de echinococoză toracică complicată tratate postoperator cu Mebendazol*, în Jurnalul de chirurgie toracică, 1997, 2:143-149



Sechestrație pulmonară stângă extralobară cu chist de sechestrare

Alexandru Boțianu¹, Petre Boțianu¹, Anca Sin², Alexandrina Ioniță⁴,
Vasile Damian¹, Ion Pribac³, Valentin Căreianu⁵

Sechestrația pulmonară este o malformație congenitală caracterizată prin separarea unui teritoriu lobar sau segmentar care este irigat de o arteră sistemică anormală venită din aortă sau dintr-o ramură a aortei. Acest teritoriu se transformă chistic. Autorii prezintă cazul bolnavului I.A., de 28 ani, internat pentru junghi toracic stâng, febră, expectorație purulentă moderată. Radiografiile evidențiază o opacitate inomogenă situată în unghiul cardio-frenic stâng. Intraoperator se găsește un teritoriu pulmonar supurat, transformat chistic, extralobar, cu un vas arterial din ventriculul stâng. Se rezecă formațiunea. Examenul histopatologic confirmă diagnosticul de sechestrație pulmonară. Vindecare

Cuvinte cheie: sechestrație pulmonară stângă.

The pulmonary sequestration is a congenital malformation characterised by the separation of a segment or lobe of lung tissue, which is irrigated by a systemic vessel arising from the aorta or one of its branches. The authors present the patient I.A., 28 year old, who was admitted for chest pain, fever and cough with purulent phlegm. The chest radiographs show an inhomogenous opacity in the left cardio-phrenic angle. During the operation, was found a suppurated pulmonary territory, with cystic aspect, which was irrigated by a vessel arising from the left ventricle. The histopathological examination confirmed the diagnosis of pulmonary sequestration. Full recovery.

Keywords: left pulmonary sequestration.

Sechestrația pulmonară este un teritoriu de tesut pulmonar care nu are comunicare bronșică cu arborele traheo-bronșic normal. Vascularizația acestui teritoriu este asigurată de un vas din circulația sistemică. Acest vas pornește de obicei din aorta abdominală, are un traiect ascendent și traversează diafragma pentru a ajunge la teritoriul sechestrat. Vasul sistemic poate avea originea și la alte nivele, inclusiv din arterele coronare.¹ Întoarcerea venoasă se face de obicei prin venele pulmonare dar se poate face și prin sistemul venos sistemic.^{1,2}

Sechestrația extralobară este separată de plămânul normal și are propria ei pleură viscerală. Sechestrația intralobară este situată în plin parenchim pulmonar normal.

Sechestrația apare probabil dintr-un mugure pulmonar ce se desprinde din porțiunea

cranială a intestinului primitiv, împreună cu propria lui vascularizație.⁴ Această teorie a fost propusă de Boyden în 1958, pe baza unor studii pe embrioni. Studii ulterioare făcute de Iwai și asociații săi (1973) au confirmat această teorie.

SECHESTRAȚIA EXTRALOBARĂ

Sechestrația extralobară are o formă triunghiulară și este localizată de obicei adiacent de aortă sau esofag, în sinusul cardio-frenic posterior. Poate să apară și în alte locuri, inclusiv în partea superioară a compartimentului visceral al mediastinului sau chiar la nivelul retroperitoneului.⁵ Există și cazuri de localizare bilaterală⁶. Cel mai adesea este asimptomatică și se descoperă de obicei cu ocazia unor radiografii toracice de rutină sau efectuate pentru altă afecțiune. Cele cu localizare inferioară se pot asocia cu o hernie diafragmatică congenitală. Angiografia obișnuia să fie metoda de elecție pentru diagnostic, dar în cele mai multe cazuri leziunea poate fi identificată prin ecografie și CT.

Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș
Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și

Farmacie, Târgu-Mureș

Clinica de Pneumoftiziologie, Târgu-Mureș

Clinica ATI II, Târgu-Mureș

Clinica Radiologie II, Târgu-Mureș

Adresă de corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgie II,
Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu,
Nr 38, Târgu-Mureș

SECHESTRAȚIA INTRALOBARĂ

Savic și colaboratorii săi (1979) au revăzut o serie largă de sechestrații și au constatat că din 391 de sechestrații intralobare, 164 au fost localizate la nivelul lobului inferior drept și 227 la nivelul lobului inferior stâng. Doar în 9 cazuri sechestrația a fost localizată la nivelul lobilor superiori sau mijlociu. În acest studiu, în 96% din cazuri întoarcerea venoasă se făcea prin sistemul venos pulmonar.

Comunicările prin porii lui Kuhn pot duce la infecții cronice în teritoriul sechestrat. Copiii și adulții tineri cu pneumonii recurente de lob inferior stâng trebuie suspectați de sechestrație intralobară.⁷ Infecția poate duce la formarea de abcese, ceea ce va face diagnosticul și mai dificil. La unii copii și adulți modificările degenerative de tip aterosclerotic din artera sistemică ce vascularizează sechestrația pot duce la hemoptizie.^{8,9} Reynolds comunică un caz care prezenta hemoptizii și o masă pulmonară expansivă; artera sistemică devenise aterosclerotică și dezvoltase un fals anevrism în interiorul lobului sechestrat.¹⁰ La nou-născut, fluxul sanguin ridicat prin artera sistemică asociat cu o întoarcere venoasă pulmonară normală poate duce la insuficiență cardiacă congestivă.

La nou născut, diagnosticul poate fi pus adesea ecografic, iar la copil și adultul tânăr cu ajutorul tomografiei computerizate.¹¹ Angiografia este indicată atunci când există dubii în ceea ce privește diagnosticul exact sau în cazul în care se dorește localizarea exactă a vaselor arteriale aberante și a venelor care asigură întoarcerea venoasă. Bronhoscopia nu oferă de obicei date care să ajute la punerea diagnosticului, dar oferă date utile pentru diagnosticul diferențial; uneori poate pune în evidență anomaliile arborelui bronșic, ceea ce ajută chirurgical în timpul rezecției.

Tratamentul constă în rezecția segmentară a teritoriului sechestrat sau în lobectomie atunci când modificările inflamatorii nu permit rezecția izolată a segmentului afectat. În ultima perioadă de timp, aceste rezecții se pot efectua și prin chirurgie toracică video-asistată¹².

Un aspect tehnic important al acestor rezecții este necesitatea de a identifica exact și de a ligatura vasul aberant. Harris și Lewis (1940) au raportat o încercare de lobectomie la un copil de 5 ani, care a dus la exsanguinare și deces intraoperator deoarece artera sistemică nu a fost recunoscută și a fost secționată înainte de a putea fi controlată.

Venele de întoarcere trebuie de asemenea identificate înainte de rezecție. Thilenius (1983) și Alivazatos (1985) au raportat cazuri de infarct pulmonar după ligatura inadecvată a venelor, cu blocarea totală a circulației de întoarcere a plămânului drept în cursul rezecției unei sechestrații de lob superior drept. Shermeta (1985) a identificat o anomalie similară și a reanastomozat cu succes venele pulmonare ale lobului superior drept și mijlociu la atriul stâng.

Prezentăm bolnavul I.A., 28 ani, din Cerghizel-Ungheni, muncitor, fără antecedente patologice, a cărui boală a avut un debut clinic insidios, în urmă cu circa o lună față de internarea în Clinica Chirurgie II din Târgu-Mureș, cu dureri la baza hemitoracelui stâng, febră 39-38° Celsius, cu transpirații, tuse cu expectorație purulentă. Bolnavul se internează în Clinica Medicală III din Târgu-Mureș, unde cazul este interpretat ca un abces pulmonar bazal stâng, pentru care a urmat tratament perfuzabil cu Penicilină și Metronidazol. După 3 săptămâni de tratament, bolnavul prezintă o accentuare a simptomatologiei, motiv pentru care se transferă la Clinica Chirurgie II din Târgu-Mureș.

La internare în Clinica Chirurgie II din Târgu-Mureș bolnavul prezintă o stare generală ușor alterată, cu febră 38,5° Celsius, tuse cu expectorație purulentă moderată.

Examenul obiectiv general - fără modificări. Examenul obiectiv local - freamăt pectoral ușor diminuat, submatitate și murmur vezicular diminuat la nivelul părții inferioare a hemitoracelui stâng.

Examinările de laborator: Hc 41%, Hb 13,5g%, Leucocite 7700/mm³, uree 31mg%, glicemie 80mg%, Na 153 mEq/l, K 4,2 mEq/l, proteinemie 5,8g%, Timol 1, SGOT 3,5 U.I., SGPT 2,5 U.I., VSH 16/40.

Examenul radiologic pune în evidență o opacitate inomogenă situată în unghiul cardiofrenic stâng.

Examenul ecografic abdominal - fără modificări.

Se intervine chirurgical în ziua de 28.08.1997, găsindu-se un teritoriu pulmonar supurat, transformat chistic, extralobar, cu un vas arterial din ventriculul stâng. Se rezecă formațiunea, vasul aberant fiind pensat și apoi ligaturat cu un fir în "X".

Examenul anatomo-patologic (Dr. Anca Sin) arată: "Parenchim pulmonar malformat, transformat chistic, cu circulație arterială provenind din marea circulație. Chistul este tapetat cu un epiteliu aplatizat, peretele lui fiind



Figura 1. Radiografie toracică PA în Clinica Medicală III



Figura 2. Radiografie toracică LLS în Clinica Medicală III



Figura 3. Radiografie toracică PA în Clinica Chirurgie II



Figura 4. Radiografie toracică LLS în Clinica Chirurgie II



Figura 5. Radiografie toracică PA la 3 luni postoperator



Figura 6. Radiografie toracică LLS la 3 luni postoperator

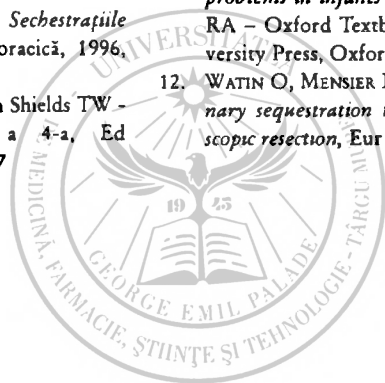


de grosime inegală și conținând un țesut conjunctiv de tip interlobular și numeroase vase cu pereți mult îngroșați. Infiltratul inflamator însoțitor este de tip mixt, limfoplasmocitar și granulocitar. Diagnostic anatomopatologic: Sechestrare pulmonară extralobară cu chist de sechestrare."

Evoluția postoperatorie favorabilă, cu excepția unui mic hematom la polul superior al plăgii de toracotomie, care se rezolvă prin puncții și evacuări repetate. Părăsește clinica vindecat. Controalele efectuate la 2 ani de zile nu arată modificări patologice.

BIBLIOGRAFIE

1. SILVERMAN ME, WHITE CS, YISKAND AA - *Pulmonary sequestration receiving arterial supply from the left circumflex coronary artery*, Chest, 1994:948-949
2. CARPINȘAN C, STAN A - *Patologia chirurgicală a toracelui*, Ed Medicală, București, 1971:193-253
3. HORVAT T, NIȚODIN A, TELEU L - *Sechestrările pulmonare*, în Jurnalul de chirurgie toracică, 1996, 1:228-235
4. BLEVINS CH - *Embryology of the lungs*, în Shields TW - General Thoracic Surgery, ediția a 4-a, Ed Williams&Wilkins, Baltimore, 1994:41-57
5. NISELON JB, BLUM MD, COOK WA - *Retroperitoneal pulmonary sequestration: a rare congenital anomaly in a 71 year old man*, J Urol, 1994, 152:2341-2343
6. CERRUTI MM, MARMOLEJOS F, CACCIARELLI T - *Bilateral intralobar pulmonary sequestration with horseshoe lung*, Ann Thorac Surg, 1993, 55:509-510
7. HORVAT T, CORDOȘ I, MARINESCU L - *Supurație pulmonară complexă în cazul unei malformații complexe traheo-bronho-vasculare*, în Jurnalul de chirurgie toracică, 1996, 1:343-348
8. RUBIN EM, GARCIA H, HOROWITZ MD - *Fatal massive hemoptysis secondary to intralobar sequestration*, Chest, 1994:954-955
9. JANSSEN DP, SCHILTE PP, DE GRAAFF CS, VAN DIJK HA - *Bronchopulmonary sequestration associated with an aneurysm of the aberrant artery*, Ann Thorac Surg, 1995, 60:193-194
10. REYNOLDS M - *Congenital lesions of the lung*, în Shields TW - General Thoracic Surgery, ediția a 4-a, Ed Williams&Wilkins, Baltimore, 1994:859-875
11. SHAMBERGER MC, HENDREN WH - *Thoracic surgical problems in infants and children*, în Morris P J, Malt RA - Oxford Textbook of Surgery, Ed Oxford University Press, Oxford, 1994:1996-2034
12. WATIN O, MENSIER E, DELECLUSE P, RIBET M - *Pulmonary sequestration treated by video-assisted thoracoscopic resection*, Eur J Cardio-Thorac Surg, 1994:156



Sindrom nefrotic datorat unei glomerulonefrite membranoproliferative la o pacientă cu tiroidită autoimună

Ioana Floarea-Dulău¹, Simona Răcășan², Dan Vlăduțiu³, Mihai Pațiu-Ioan³,
Liliana Pârvu³, Mirela Gherman-Căprioară³

Între patologia renală și cea endocrină există o interrelație complexă. Unele disfuncții renale (de ex. sindromul nefrotic sau insuficiența renală cronică) sau dializa influențează activitatea glandei tiroidiene sau efectele hormonilor tiroidieni la nivelul organelor țintă. Pe de altă parte, hormonii tiroidieni și bolile tiroidiene (hipo- sau hipertiroidismul) duc la numeroase alterări renale (modificarea fluxului sanguin renal și a filtrării glomerulare, a metabolismului ionilor, apariția proteinuriei etc). Cazul pe care îl prezentăm reprezintă un exemplu de suferință autoimună tiroidiană cu glomerulonefrită consecutivă.

PREZENTARE DE CAZ

O femeie de 47 ani, fără antecedente familiale sau personale patologice, a prezentat din ianuarie 1998 edeme ale feței și membrelor inferioare. S-a adresat serviciului de endocrinologie unde s-a stabilit diagnosticul de hipotiroidism (radioiodocaptare cu valori ușor crescute la 24 h, TSH 8.6 μ U/ml, T4 3 μ g/dl) și s-a început tratament hormonal substitutiv, cu L-thyroxină în doză de 100 mg/zi. Cu această ocazie s-a găsit hipertensiune arterială (până la 170/100 mmHg) și proteinurie masivă (până la 5 g/24h), fiind îndrumată, în februarie 1998, la Clinica Nefrologie Cluj. Aici s-au evidențiat

edeme ale feței și membrelor inferioare (simetrice, albe, moi, cu godeu), valorile tensionale fiind între 170/100 și 150/90 mmHg. Pacienta avea proteinurie masivă (între 3.7-6.8 g/24h), hematurie microscopică (20-30 hematii/câmp - 14.200/min), leucociturie discretă (5-10 leucocite/câmp - 7800/min), cilindri hialini și eritocitari (3400/min), fără bacteriurie. În ser s-a constatat hipoproteinemie (3.6 g/dl), hypoalbuminemie (1.8 g/dl), hiper- α_2 -globulinemie relativă (0.72 g/dl - 20%), hipo- γ -globulinemie (0.36 g/dl); hiperlipidemie (2030 mg/dl) și hipercolesterolemie (393 mg/dl); funcția renală era normală (uree 35 mg/dl, creatinina 0.85 mg/dl), VSH 96/118 mm. Secreția faringiană era normală, ASLO a fost sub 160 UT, anticorpii anti-HCV și antigenul HBs erau absenți. AAN și ANCA au fost negative, complexe imune circulante (CIC) au fost crescute la 70×10^{-3} UI. S-au mai evidențiat IgG 96 UI/l, IgA 210 UI/l, IgM 298 UI/l, C3 155 mg/dl, C4 41.6 mg/dl, crioglobuline pozitive și anticorpi antitireoglobulinici prezenți. Ecografic - rinichii nu aveau modificări patologice. S-a efectuat puncție biopsie renală, evidențiindu-se la microscopia optică un glomerul cu transformare sclerozantă completă, toți glomerulii având sinechii ghem-capsulă și tendință la lobularizare. La 1-2 glomeruli existau hematii în spațiul Bowman. Există o creștere ușoară a populației celulare și a elementelor fibrilare mezangiale, cu depozite PAS pozitive la acest nivel. Tubii aveau modificări celulare distrofice și cilindri eritocitari și hialini în unele lumene. Aspectul pledează pentru o glomerulonefrită membranoproliferativă tip I.

S-a stabilit diagnosticul de *tiroidită autoimună, hipotiroidism, glomerulonefrită membranoproliferativă imună, sindrom nefrotic, HTA secundară*.

¹Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Clinica Nefrologie și Hemodializă, Cluj-Napoca

³Catedra de Nefrologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca

Adresă pentru corespondență: Dulău-Floarea Ioana, Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38, 4300, Târgu-Mureș

S-a instituit regim hiposodat, hipolipidic, hipoproteic, tratament cu prednison (inițial 1x80 mg, timp de 6 săptămâni, apoi doza a fost redusă progresiv), anticoagulant, antihipertensiv (furosemid, captopril, atenolol), substitutiv cu hormoni tiroidieni (L-thyroxina 1x100 µg), normolipemiant (lipanthyl). După 2 săptămâni răspunsul la corticoterapie a fost favorabil (edemele, proteinuria și lipidemia s-au redus, proteinemia a crescut), după alte 2 săptămâni s-a înregistrat o nouă creștere a proteinuriei, a lipidemiei și a colesterolului. Din aceste motive, pe lângă corticoterapie, s-a introdus azathioprina (1.2 mg/kgc/zi), după care edemele au dispărut, tensiunea arterială este menținută în limite normale cu doze minime de captopril, proteinuria s-a menținut între 1.5-2 g/24h, proteinemia la 6 g/dl, lipidemia la 1300 mg/dl, colesterolemia la 350 mg/dl, TSH a scăzut la 3.8 microU/ml. Tratamentul de substituție cu hormoni tiroidieni a fost redus treptat și abandonat după 11 luni.

DISCUȚII

La orice pacient cu glomerulonefrită membranoproliferativă, evaluarea etiologică trebuie să includă crioglobulinemia mixtă (tipul II și III) și afecțiunile autoimune (lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, sindromul Sjogren, tiroidita autoimună). Hepatita C reprezintă o cauză frecventă de crioglobulinemie și glomerulonefrită membranoproliferativă consecutivă, dar a fost exclusă la pacienta analizată, datorită absenței anticorpilor anti-VHC. Apariția fenomenelor de sindrom nefrotic la câteva săptămâni după tabloul clinic și hormonal de hipotiroidism sugerează o legătură între cele două afecțiuni. La pacienții cu sindrom nefrotic, în special femei, s-a descoperit uneori o afecțiune tiroidiană autoimună.

În aceste cazuri au fost puși în evidență, în sânge, anticorpi antitiroidieni peroxidazici (TPO-Ab), cât și TSH crescut¹ (vezi tabelul). Din punct de vedere structural, anticorpii antitiroidieni sunt imunoglobuline, în special din grupele G, M și A.^{2,3,4} Se presupune că în patogeniza glomerulonefritei intervin CIC, formate din tireoglobulină, care a părăsit foliculul tiroidian, și anticorpii antitiroidieni. Prezența complexelor imune în sânge și în glomeruli argumentează pentru implicarea acestor complexe în patogeniza glomerulonefritei. Formarea CIC nefritogene este amplificată de o leziune tiroidiană preexistentă, ca aceea indusă de iodul radioactiv, probabil prin eliberarea de tireoglobulină. Pe plan experimental, tiroidita produsă la iepuri prin injectare de tireoglobulină (heterologă sau omologă, dar chimic alterată), se poate însoți de glomerulonefrită prin CIC. La păsări cu tiroidită autoimună spontană s-au evidențiat, în glomeruli, CIC care conțin tireoglobulină.⁵ Tiroidita autoimună nu pare să se însoțească în mod preferențial de un anumit tip morfopatologic de glomerulonefrită.

La rândul lui, sindromul nefrotic poate afecta profund metabolismul și reglarea metabolismului proteinelor, cât și a hormonilor și prohormonilor legați de proteine. În această situație se află și hormonii tiroidieni.⁶ În cadrul sindromului nefrotic, pierderile urinare masive de proteine în general, se pot însoți de pierderi de TBG (thyroid binding globulin, cu GM de 59.000 Da, proteina transportoare a tiroxinei). Scăderea concentrației TBG duce la scăderea valorii diagnostice a T4 total (TT4).⁷ În literatură se menționează apariția hipotiroidismului (frust), mai ales la copii cu sindrom nefrotic. La aceștia s-au observat pierderi masive urinare de T₄, T₃, TBG, FT₄ și FT₃, proporționale cu excreția

Tabelul 1.

Denumirea anticorpului	Efecte	Consecințe	Tireopatii în care se pun în evidență
Anticorpi antitireoglobulinici (AcTg)	favorizează procesele de fibroză tiroidiană	Modificări degenerative tiroidiene	- tiroidita autoimună - mixedem idiopatic - tiroidita Hashimoto - boala Basedow - gușa simplă
Anticorpi antimicrosomiali (AcM)	- citotoxic pentru tireocit - hiperplazie tiroidiană	- atrofie tiroidiană - gușa	- tiroidita autoimună - mixedem idiopatic - tiroidita postpartum - tiroidita Hashimoto - boala Basedow
Thyroid Stimulating Immunoglobulin (TSI)	stimulează receptorii TSH	hipertiroidie, hipertrofie tiroidiană	hipertiroidie tip boală Basedow
Thyroid Growth Immunoglobulin (TGI)	stimulează receptorii TSH sau ai factorului de creștere	crește numărul foliculilor tiroidieni	- gușa difuză cu normotiroidie (simplă) - tiroidita Hashimoto
Thyrotropin Binding Inhibitory Ig (TBII)	inhibă legarea TSH de receptori	atrofie și hipofuncție tiroidiană	- tiroidita atrofică - mixedemul idiopatic
Thyrotropin blocking Ig (TBI)	blochează receptorul TSH	autonomie funcțională difuză	hipertiroidie tip autonomie difuză

zilnică urinară de proteine. Mai mult, proteinuria se corelează negativ cu nivelurile serice ale T_3 , T_4 , FT_3 , FT_4 și TBG, iar albumina serică - cu TSH seric.^{8,9} În aceste cazuri, însă, nu apar anticorpi antitiroidieni.

Conform altor studii, hipotiroidismul reversibil prezent la pacienții cu disfuncție renală s-ar datora mai curând alterării transportului renal al iodului, decât unui mecanism autoimun, probabil printr-un efect Wolff-Chaikoff prelungit. În aceste cazuri, la nivelul glandei tiroide s-a constatat un defect de organizare a iodului, fără modificări atrofile sau distrofice ale glandei.¹⁰

În concluzie, apariția, posibil simultană, a sindromului nefrotic și a tiroiditei, dă mai multă credibilitate ipotezei că cele două anomalii imunologice sunt legate printr-un mecanism necunoscut.¹¹

BIBLIOGRAFIE

1. WESTMAN KWA, ERFURTH EMT, HAGMAR L - *Increased prevalence of thyroid peroxidase antibodies (TPO-Ab) in women with glomerulonephritis*, Nephrol Dial Transpl, 1993, 8:402-6
2. THOMOPOULOS P, LUTON JP - *Thyroïde. Physiologie et moyen d'exploration*, In: Godeau P, Herson S, Piette JC, Ed Traite de Medecine, Paris: Medecine-Sciences Flammarion, 1996:1764-6
3. TOTOIANU IG, VASILESCU G - *Bolile tiroidei la adult și copil*, Târgu-Mureș: Casa de editură "Lumina Transilvaniei", 1993
4. WARTOFKY L, NUOVO AJ - *Adverse effects of iodide*, In: Becker K, Ed Principles and practice of endocrinology and metabolism, Philadelphia: Lippincott, 1990:300-306
5. CURTIS BW - *Renal response to immunological glomerular injury*, In: Brenner B, Rector FC, Eds The Kidney, Philadelphia: Saunders, 1996:1322-30
6. VAZIRI ND - *Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome*, Amer J Nephrol, 1993, 13:360-64
7. SMALLRIDGE RC - *Evaluation of thyroid function: blood tests*, In: Becker K, Ed Principles and practice of endocrinology and metabolism, Philadelphia: Lippincott, 1990:278-84
8. ITO S, KANO K, ANDO T - *Thyroid function in children with nephrotic syndrome*, Ped Nephrol, 1994, 8:412-5
9. MATTO T - *Hypothyroidism in infants with nephrotic syndrome*, Ped Nephrol, 1994, 8:657-9
10. SATO K, OKAMURA K, YOSHINARI M - *Reversible primary hypothyroidism and elevated serum iodine level in patients with renal dysfunction*, Acta Endocrinol, 1992, 126:253-9
11. RITZ E - *Simultaneous relapse of minimal-change glomerulonephritis and Graves' disease*, Nephrol Dial Transpl, 1997, 12:1541

Fasciita necrozantă "sinergistică": observații medico-legale și morfopatologice într-un caz cu evoluție naturală

Hecser Laszlo¹, Dumitru Matei², Viorel Hădăreanu¹, Harald Jung²

Fasciita necrozantă este o infecție neobișnuită a țesuturilor moi, cel mai frecvent cauzată de bacterii virulente producătoare de toxine, proces care se caracterizează prin necroza fascială extinsă, în același timp, cu cruțarea relativă a pielii supraiacente și a musculaturii striate subiacente. Boala este adesea asociată cu un sindrom toxic sever și are o evoluție fudroiantă-fatală dacă nu este prompt diagnosticată și tratată agresiv. Agentul etiologic al infecției este predominant *Streptococcus pyogenes* grupa A (beta-haemolyticus), dar în forma "sinergistică" a afecțiunii, flora este polimicrobiană. Autorii se referă la un caz la care diagnosticul fasciitei necrozante s-a stabilit după autopsie medico-legală și în contextul datelor examinărilor complementare (histopatologie, bacteriologie). Analiza retrospectivă a relevat existența unui traumatism mecanic minor al cotului stâng (plăgă superficială), urmată la 5 zile de debutul infecției. Boala a avut o evoluție naturală în sensul că numita, femeie de 44 ani, a refuzat consultul medical și orice terapie locală sau generală. Simptomatologia clinică locală și generală s-a agravat progresiv și moartea s-a produs la 6 zile de la debutul clinic. Autopsia și examenul histopatologic au demonstrat un proces supurativ-necrotic fascial și al părților moi la nivelul membrului brahial stâng cu extensia procesului în teritorial axilar stâng, hemitoracal stâng, iar examenul bacteriologic din acest teritoriu a identificat *Streptococcus pyogenes* beta-haemolyticus grupa A, *Klebsiella* și *Proteus*.

Cuvinte cheie: fasciita necrozantă, inflamația țesuturilor moi.

Necrotic fasciitis is an unusual infection of soft tissues, most frequently caused by toxins producing virulent bacteria, a process characterised by extended deep fascial necrosis along with the relative spare of the above skin and the below stripped muscles. The disease is often associated with a severe toxic shock syndrome and has a fatal quick evolution unless it is promptly diagnosed and aggressively treated. The etiologic agent of infection is predominantly a Streptococcus pyogenes group A (beta-haemolyticus), yet in the "synergistic" form of the disease, the flora is a polymicrobial one. The authors refer to a case where the diagnosis of the necrotic fasciitis was established after forensic autopsy and in the context of the complimentary examinations performed (histopathology, bacteriology). The retrospective analysis proved the existence of a minor mechanic trauma of the left elbow (a shallow wound) followed after 5 days by the beginning of the infection. The disease had a natural course, meaning that the woman, aged 44, refused medical control and any kind of local or general therapy. The local and general clinical symptoms progressively worsened and death occurred 6 days after the clinical onset. The autopsy and histopathological examinations proved a fascial necrotic-oozing process of the soft tissues at the level of the left brachial member with extension of the process into the left axilar region, while the bacteriological examination in this area identified the Streptococcus pyogenes beta-haemolyticus group A, Klebsiella and Proteus.

Key words: necrotic fasciitis, soft tissue inflammation.

Infecțiile necrozante ale țesuturilor moi periferice sunt cauzate de o largă varietate de microorganisme și apar în corelație cu un număr mare de condiții medicale, în parte particulare.^{1,2,3,4,5}

Pe de altă parte, datorită faptului că diferite infecții cutanate și de părți moi au prognostic diferit și modalități terapeutice diferențiate, diagnosticul diferențial al acestor afecțiuni constituie un element practic deosebit.⁶ Piodermitele superficiale comune nu se extind

dincolo de stratul cutanat (epiderm și derm) și această categorie include erizipelul, impetigo, foliculita, ectima, furunculoza și carbunculoza.^{7,8} Celulita este o infecție a pielii mai profundă decât erizipelul. Fasciita necrozantă implică primar fascia superficială, țesutul adipos subcutanat (care conține și structurile vasculare și nervoase) și fascia profundă. Mionecroza - clostridială sau non-clostridială - (gangrena gazoasă) se referă la condiția ce rezultă într-o necroză musculară supraacută, cu implicarea tardivă a țesutului cutanat supraiacent și a țesuturilor moi.⁹

Fasciita necrozantă (FN) este o afecțiune neobișnuită a țesuturilor moi, de regulă cauzată de bacterii virulente producătoare de toxine, care se caracterizează prin necroză fascială

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Disciplina de Medicină .892-3

²Laboratorul exterior de medicină legală Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Hecser Laszlo, Disciplina de Medicină Legală, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, Str. Gheorghe Marinascu

extinsă, în același timp, cu crușarea relativă a pielii și musculaturii striate subiacente.^{6,9} Boala este adesea asociată cu un sindrom toxic sever și are o evoluție rapid fatală dacă nu este prompt diagnosticată și tratată agresiv.^{10,11}

În ceea ce privește nomenclatura afecțiunii, aceasta s-a schimbat în decursul vremurilor și prezentarea succintă nu este lipsită poate de considerente practice. La începutul secolului al XIX-lea, boala s-a definit ca ulcer malign, ulcer gangrenos, ulcer putrid, phagedena ("eating-away"), ulcus phagedenicus, phagedena gangenosa, și "hospital gangrena".¹² În 1924, *Meleney*¹³ descrie izbucnirea în Peking a unei "epidemii" de gangrenă de spital, unde această incidență a fost mult mai mare decât cea din țările din vest, denumind gangrena streptococică-hemolitică. Termenul de fasciită necrozantă a fost folosit pentru prima dată de *Wilson* în 1952¹⁴ și cuprinde elementul morfo-clinic cel mai important al infecției, necroza fascială. Reactualizarea interesului față de FN aparține lui *Stevens et al.*¹⁵

În ultimul timp s-a atras atenția publică asupra acestei infecții neobișnuite cu evoluție adesea fatală, prin atribuirea unor termeni cu mult răsunet în mass-media, de tipul "Killer Bug", "Flesh-eating Bacteria" și "Galloping Gangrene".^{12,16,17,18,19} Agentul infecțios cel mai incriminat la referă la *Streptococcus pyogenes*. În perioada 1989-1991 s-a estimat că în SUA au apărut anual 10 000- 15 000 cazuri de infecții invazive datorate *Streptococcus* grupa A, cu FN care a fost prezentă la 5-10% din aceștia, cu rata de mortalitate de 28%,²⁰ dar în alte studii mortalitatea variază între 14%,²¹ și 76%.⁶

FN poate să apară în oricare regiune a corpului, dar se notează frecvența mai mare la nivelul peretelui abdominal,^{22,23} extremității superioare și inferioare,²⁴ și regiunea perineală.^{8,22,23,24,25,26,27,28,29,30} Agentul patogen poate pătrunde în spațiul subcutanat printr-o soluție de continuitate cutanată supraiacentă sub formă de plagă, escoriație, arsură, contuzie, înțepături de insecte sau incizie chirurgicală.⁶ Boala apare mai frecvent la bolnavii cu diabet zaharat, alcoolism cronic, la pacienții imunodepresivi-imunosupresivi și la cei cu vasculopatie periferică.^{8,31} FN apare și la tineri, a căror antecedente personale sunt lipsite de elemente patologice, de altfel sănătoși,^{22,32} chiar în lipsa unei soluții de continuitate cutanată decelabilă clinic. La această categorie de bolnavi, etiologia este heterogenă, cu o specie virulentă a streptococului beta-hemolitic grupa A, care simptomatologia clinică comună este dominată de sindromul de șoc toxic streptococic.^{15,31}

PREZENTAREA CAZULUI

Se prezintă cazul nr. 4515-644/1994, IML Târgu Mureș, Comisia de control și avizare nr.154/E2/1994, IML Târgu Mureș. Numita R.E., 44 ani, de sex feminin, la data de 24 septembrie 1994 a fost victima unei agresiuni din partea soțului, suferind prin lovire directă cu un corp contondent un traumatism al regiunii cotului stâng. Din relatarea fiicei victimei rezultă că la 5 zile, aceasta a acuzat dureri și tumefierea regiunii cotului stâng care în zilele următoare s-a extins pe întreg membrul superior stâng (braț, antebraț, mână) și ulterior în regiunea toraco-mamară stângă. Numita a refuzat să se prezinte la medic sau să fie consultată la domiciliu. A luat doar antalgice. A decedat "subit" la domiciliu la data de 3 octombrie 1994. Având în vedere moartea neașteptată, "suspectă" din punct de vedere juridic, organele de urmărire penală au început cercetarea penală și au dispus efectuarea unei constatări pe cadavru (autopsie) conform art.114 C.p.p.

Autopsia efectuată la data de 4 octombrie 1994 a evidențiat: La nivelul glandei mamare drepte cadranul supero-extern echimoză de 4x2 cm și de 1x1,2 cm, de culoare violacee-verzuie palidă. În regiunea subclaviculară dreaptă echimoză de 2x1 cm, de culoare violacee-verzuie. Regiunea umărului stâng, brațul stâng, antebrațul stâng mai ales fața externă, prezintă edem deosebit de accentuat, de culoare violacee-palidă cu zone hemoragice diseminate, de asemenea, cu zone largi detașate de epiderm în lambouri, țesuturile subiacente denudate fiind lucioase, de culoare violacee-palid. La nivelul membrului brahial respectiv se constată bule numeroase de diferite dimensiuni cu conținut sero-hemoragic tulbure. La nivelul antebrațului stâng, evident tumefiat și împăsttat, 1/3 medie, marginea cubitală, se constată o plagă de 2x1 cm, având marginile anfractuoase, de culoare violacee din care se elimină mase hemoragice-purulente de culoare gălbuie-violacee. Disecția extinsă a regiunii evidențiază un proces necrotic-purulent care cuprinde mai ales antebrațul până la structurile periostale (cubitus, radius). Musculatura toracală anterioară stângă, țesutul conjunctivo-adipos subcutant, regiunea axilară stângă cu edem accentuat și infiltrat sero-hemoragic masiv extins fascial. Adenomegalie axilară stângă importantă. Anemie generalizată. Splina de 370g, intumescentă.

Histopatologia (nr. 55 580-55 589, IML Târgu Mureș) evidențiază anemia generalizată a organelor parenchimatose, distrofie miocardică,

distrofie hidro-protidică și microvacuolară hepatocitară. În părțile moi, țesutul conjunctivo-adipos subcutanat, fascia superficială și profundă, musculară antebrațului stâng, se constată un proces necrotic, cu edem interstițial și infiltrat leucocitar difuz, accentuat.

Examenul bacteriologic (nr. 3630/1994, Spitalul Județean Târgu Mureș, Bacteriologie) identifică în culturile însămânțate din plaga antebrațului stâng *Streptococcus pyogenes* grupa A (beta-haemolyticus), *Proteus vulgaris*, *Klebsiella*.

S-a concluzionat că moartea numitei a fost violentă, fiind datorată stării septico-toxice în urma procesului inflamator necrotico-supurativ hemoragic antebraț stâng (fasciită necrozantă), cu extindere invazivă loco-regională. S-a opinat că leziunile traumatiche constatate s-au putut produce atât prin lovire directă cu un corp contondent, cât și prin lovire indirectă de o suprafață dură (cădere).

În sarcina soțului s-a reținut săvârșirea infracțiunii de lovire (vătămare) cauzatoare de moarte (art.183 C.p.) și Tribunalul Mureș s-a pronunțat în acest sens.

DISCUȚII

Fasciita necrozantă la extremitățile superioare sau inferioare ale corpului apare cel mai des în urma unei traume, injecții, sau în urma înțepăturilor de insecte.²⁷ Ea se poate dezvolta la locul unei escoriații nesemnificative sau a unei plăgi, dar chiar și în cazul unui țesut cutanat intact;³¹ uneori condițiile clinice rămân indefinite și paleta microbiană neclarificată.^{18,32} În literatura medicală actuală există o definiție imprecisă a FN,²² care se referă la folosirea unei terminologii variate ca: gangrena necrozantă streptococică-hemolitică, gangrena bacteriană sinergistică progresivă, erizipelul necrotizant, fasciita supurată, gangrena acută dermală și gangrena de tip Fournier (fasciita necrozantă genitală la bărbați).^{7,23,33} FN postoperatorie este denumită gangrenă progresivă bacteriană sinergică; de regulă apare pe fondul unei plăgi anterioare (traumatice) și care se întinde pe cutis, evitând fascia profundă.³⁴

Fasciita necrozantă se clasifică în două tipuri: tipul 1 și tipul 2.^{32,35} Tipul 1 este forma polimicrobiană, cu cel puțin un agent microbian anaerob izolat în combinație cu una sau mai multe specii facultativ anaerobe ca streptococi netipizabili și microbii din categoria Enterobacteriaceae. Acest tip este reprezentat de infecțiile postoperatorii și gangrena Fournier.³⁶ Tipul 2

este un tip monomicrobian, cel mai des cauzat de streptococul din grupa A (GAS), cu semnalarea creșterii recente a incidenței.^{37,38} Se descrie și forma recurentă a infecției.³⁹ În 1933, Meleney⁴⁰ a preferat termenul de "hemolytic streptococcus gangrene" vs "synergistic gangrene", terminologia din urmă fiind rezervată formelor polimicrobiene ale infecției.

În ciuda aplicării unor scheme terapeutice largi de antibiotice foarte active, rata de morbiditate și mortalitate a bolii în ultimii 60 de ani nu s-a schimbat esențial.^{13,41,42} Aceasta se datorește unei strategii terapeutice insuficiente pentru a modifica substratul fiziopatologic responsabil pentru distrucția tisulară devastatoare locală și pentru toxicitatea sistemică.^{43,44}

Începând cu anii 1980 - 1985, agentul etiologic major al FN îl constituie streptococul din grupa A (GAS).^{31,41,45} Creșterea recentă a formelor severe de infecție cu GAS, în particular sindromul de șoc toxic streptococic (STSS) și FN, este relatată în legătură cu schimbările serotipice ale distribuției microbiene, producția de toxine sau a altor factori.^{42,46} În legătură cu infecțiile GAS se sugerează că la începutul anilor 1980 a apărut o nouă clonă de M1, care a dus la creșterea incidenței formelor grave în Europa, Noua Zeelandă și SUA.⁴⁷ S-a dovedit că 91% din speciile M1 izolate din cazurile severe conțin gena toxinei SPE-A (streptococcal pyogenic exotoxin). La aceste specii, denumite M1 *inv*⁺ pentru M tip 1 (invasive phenotype positive), s-a demonstrat că ele întrețin un bacteriofag care cuprinde și toxina SPE-A și este foarte legat de acum clasicul bacteriofag T12.⁴⁷ Concomitent cu creșterea incidenței STSS crește și incidența bacteriemiei și septicemiei cauzate de streptococi M1.⁴⁸ Această observație sugerează că variația clonală M1 *inv*⁺ poate exprima alți factori de virulență care măresc invazia bacteriană în țesuturile profunde. Alte microorganisme patogene cu capacitate de a invada sistemul circulator sanguin, ca *Listeria* și *Salmonella*, pătrund ușor în celulele epiteliale. Aceasta duce fie la creșterea lor intracelulară sau la un pasaj intermediar tranzitiv spre alte țesuturi, inclusiv limfaticile și sângele. Speciile M1 *inv*⁺ au capacitatea de a exprima unele superantigene ca toxina pirogenică, toate cu potențialul de a induce STSS și FN, și aceste specii de streptococi sunt mult mai des asociate cu sepsis decât alte serotipuri. Deși GAS sunt considerați în primul rând a avea efecte patogenetice extracelulare, Lă Penta et al⁴⁹ au găsit că acești streptococi pot supraviețui și intracelular. Studiile de culturi celulare au demonstrat că GAS invadează

celulele epiteliale la care se asociază și o rezistență extracelulară față de gentamicină și penicilină. Acest proces de internalizare apare printr-un mecanism endocitic, care este dependent de polimerizarea actinei. Mecanismul explică și persistența GAS după penicilinoterapie, deși aceste tulpini sunt genetic sensibile la penicilină totuși în celulele mamiferelor devin capabile de a scăpa efectului acestui antibiotic.⁵⁰ Contaminarea plăgii sau chiar a soluției minore de continuitate cutanată (escoriație) figurează de regulă, în antecedentele personale ale bolnavilor cu STSS și FN. Contaminarea poate rezulta în urma self-inoculării sau de la un contact direct cu alte specii care sunt adăpostite în organism. Infecțiile minore, inaparente, apar a fi sursa de rezervă. Prin urmare este rezonabil a sugera că o specie care invadează foarte eficient celulele mamiferelor este probabil purtătoare de factor de virulență și va persista și după o penicilonoterapie agresivă. Dacă numărul speciilor de streptococi M1 *inv** crește la populație, probabilitatea contaminării unor plăgi crește de asemenea.⁵⁰

În ultimii 10 ani au apărut câteva publicații în care se asociază administrarea medicamentelor antiinflamatoare non-steroidice (NSAIDs) cu apariția și constituirea FN, de regulă cauzată de streptococi beta-hemolitici din grupa A, la pacienți mai ales de vârstă tânără, fără antecedente patologice, care au beneficiat de acest tratament pentru leziuni inflamatorii minore, nevralgii, artrite.^{51,52,53,54,55,56} Aceste medicamente, de altfel cu efecte benigne, se folosesc pe o scară terapeutică largă și se apreciază că numărul pacienților care au beneficiat de ele este de sute de milioane, chiar de miliarde.⁶ Este probabil că aici există mai degrabă o simplă corelație decât o relație de cauză-efect dintre administrarea acestor medicamente (episoade extrem de frecvente) și apariția FN (episoade extrem de rare). Totuși trebuie luat în considerare efectul imunodepresiv al NSAIDs,⁵⁷ care impune precauțiuni în administrarea lor în cazul inflamațiilor țesuturilor moi unde etiologia infecției nu poate fi diagnosticată cu certitudine.^{15,58}

Cazul observat de noi este printre puținele cazuri diagnosticate cu ocazia unei autopsii medico-legale⁵⁹ și subliniază severitatea acestei inflamații cu constituirea STSS, la care probabil infecția primară a fost cea streptococică, asociată cu *Klebsiella*, și *Proteus*. În această observație, cu evoluție spontană, fatală în decurs de 6 zile de la debut, nu s-a putut evidenția un factor condițional, pacienta neavând, în ultima perioadă, înaintea leziunii cutanate superficiale suferite, antecedente patologice și nici tratament antiinflamator în ultima perioadă.

BIBLIOGRAFIE

1. SINGH G, RAY P, ADHIKARI S, KHANNA SK - *Bacteriology of necrotizing infections of the soft tissue*, Aust NZ J Surg, 1996, 66:747-750
2. BOSSHARDT T L, HENDERSON V J, ORGAN JR CH - *Necrotizing soft-tissue infections* Arch Surg, 1996, 131:846-852 (discussion 852-854)
3. URSCHEL J D, TAKITA H, ANTKOWIAK J G - *Necrotizing soft-tissue infections of the chest wall*. Ann Thorac Surg, 1997, 64:276-279
4. CHAPNICK E K, ABTER E I - *Necrotizing soft-tissue infections*. Infect Dis Clin North Am, 1996, 10:835-855
5. SOMER T, FINEGOLD S M - *Vasculitides associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs*, Clin Infect Dis, 1995, 20:1010-1036
6. GREEN S J, DAFOE D C, RAFFIN T A - *Necrotizing fasciitis*. Chest 1996, 110:219-229
7. CONLY J - *Soft tissue infections*, In: HALL JB, SCHMIDT GA, WOOD DH, et al (eds), Principles of critical care, New York: McGraw-Hill, 1992:325-334
8. CANOSO J J, BARZA M - *Soft tissue infections*, Rheum Dis Clin North Am, 1993, 19:293-309
9. CARROL J A - *Common bacterial pyodermas*, Postgrad Med, 1996, 100:69-75
10. WEINBRENN M J, PERINPANYAGAM R M - *Streptococcal necrotizing fasciitis*, J Infect, 1992, 25:299-302
11. DONALDSON P M W, NAYLOR B, LOWE J W, et al - *Rapidly fatal necrotizing fasciitis caused by Streptococcus pyogenes*, J Clin Pathol, 1993, 46:617-620
12. LOUDON I - *Necrotizing fasciitis, hospital gangrene, and phagedena*, Lancet 1994, 344:1416-1419
13. MELENEY F L - *Hemolytic streptococcal gangrene*, Arch Surg, 1924, 9:317-364
14. WILSON B - *Necrotizing fasciitis*, Am Surg, 1952, 18:416-431
15. STEVENS D L, TANNER M H, WINSHIP J, et al - *Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin*, N Engl J Med, 1989, 321:1-7
16. Anonymous - *Resurgent infections*. Nature 1994, 369:344
17. NOWAK R - *Flesh-eating bacteria: not new, but still worrisome*, Science 1994, 264:1665
18. MOSES AE - *Necrotizing fasciitis: flesh-eating microbes*, Isr J Med Sci, 1996, 32:781-784
19. FILE T M, TAN J S, DIPERSIO R J - *Diagnosis and treating the "flesh-eating bacteria syndrome": group A streptococcal necrotizing fasciitis*. Clev Clin J Med, 1998, 65:241-249
20. CDC EDITORIAL NOTE - *Invasive group A streptococcal infections - United Kingdom*, JAMA, 1994, 272:16
21. ADANT J P H, BLUTH F, FISSETTE J - *Necrotizing fasciitis: a life-threatening infection*, Acta Chir Belg, 1998, 98:102-106
22. UMBERT I J, WINKELMANN R K, OLIVER G F, et al - *Necrotizing fasciitis: a clinical, microbiologic, and histopathologic study of 14 patients*, J Am Acad Dermatol, 1989, 20:774-781
23. VOROS D, PISSIOTIS C, GEORGANTAS D, et al - *Role of early and intensive surgery in the treatment of severe necrotizing soft tissue infections*, Br J Surg, 1993, 80:1190-1191
24. WARD R C, WALSH M S - *Necrotizing fasciitis: 10 years experience in a district general hospital*. Br J Surg, 1991; 78:488-489
25. SUDARSKY L A, LASCHINEGER J C, COPPA C F, et al - *Improved results from a standardized approach in treating patients with necrotizing fasciitis*. Ann Surg, 1987, 206:661-665

26. MCHENRY C R, PIOTROWSKY J J, PETRINIC D, et al - *Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections*, Ann Surg, 1995, 221:558-565
27. WANG K C, SHIH C H - *Necrotizing fasciitis of the extremities*, J Trauma, 1992, 32:170-182
28. LOSCAR M, SCHELLING G, HALLER M, et al - *Group A streptococcal toxic shock syndrome with severe necrotizing fasciitis following hysterectomy - a case report*, Intensive Care Med, 1998, 24:190-193
29. GOEPFERT A R, GUINN D A, ANDREWS W W, HAUTH J C - *Necrotizing fasciitis after cesarean delivery* Obstet Gynecol, 1997, 89:409-412
30. SCHORGE J O, GRANTER S R, LERNER L H, FELDMAN S - *Postpartum and vulvar necrotizing fasciitis - early clinical diagnosis and histopathologic correlation*, J Reprod Med, 1998, 43:586-590
31. CHELSOM J, HALSTENSEN A, HAGA T, HOIBY E A - *Necrotizing fasciitis due to group A streptococcus in western Norway: incidence and clinical features*, Lancet 1994, 344:1111-1115
32. BISNO A L, STEVENS D L - *Streptococcal infections of skin and soft tissues*, N Engl J Med, 1996, 334:2402-45
33. THIBAUT G E - *Clinical problem-solving: desperate appliance*, N Engl J Med, 1994, 330:623-626
34. BARZILAI A, ZAAROR M, TOLEDANO C - *Necrotizing fasciitis: early awareness and principles of treatment*, Isr J Med Sci, 1985, 21:127-132
35. GIULIANO A, LEWIS F, HADLEY K, et al - *Bacteriology of necrotizing fasciitis*, Am J Surg, 1977, 134:52-57
36. FOURNIER J A - *Gangrene foudroyant de la verge*, Semaine Med, 1883, 3:345-347
37. STEVENS DL - *Invasive group A streptococcus infection*, Clin Infect Dis, 1992; 14:2-13.
38. MUSSER J M - *Molecular population genetic analysis of emerged bacterial pathogens: selected insights*, Emerging Infect Dis, 1996, 2:1-17
39. BONILLA H, BARG N I, KAUFFMAN C A, BRADLEY S F - *Recurrent necrotizing fasciitis due to group A streptococcus*, Infect Dis Clin Practice 1998, 7:422-424
40. MELENEY F L - *"Hemolytic streptococcus gangrene" vs "synergistic gangrene"*, Surg Gynecol Obstet, 1933, 56:847-852
41. KAUL R, McGEER A, LOW DE, et al - *Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of 77 cases*, Am J Med, 1997, 103:18-24
42. LOW D E, McGEER A - *Skin and soft tissue infection: necrotizing fasciitis*, Curr Opin Infect Dis, 1998, 11:119-123
43. LUKOMSKI S, SREEVATSAN S, AMBERG C, et al - *Inactivation of Streptococcus pyogenes extracellular cysteine protease significantly decreases mouse lethality of serotype M3 and M49 strains*, J Clin Invest, 1997, 99:2574-2580
44. NORRBY-TEGLUND A, LUSTIG R, KOTB M - *Differential induction of Th 1 versus Th 2 cytokines by group A streptococcal toxic shock syndrome isolates*, Infect Immun, 1997, 65:5209-5215
45. HEJASE M J, SIMONTIN J E, BIRBLE R, COOGAN C L - *Genital Fournier's gangrene: experience with 38 patients*, Urology, 1996, 47:734-739
46. VIANI R M, LEWIS A, BRADLEY J S - *Postoperative group B streptococcal necrotizing fasciitis in a previously healthy child*, Pediatr Infect Dis J, 1997, 16:630-631
47. CLEARY P, KAPLAN E L, HAUDLEY J P, et al - *Clonal basis for resurgence of serious streptococcal disease in the 1980's*, Lancet 1992, 321:518-521
48. MARTIN P R, HOIBY E A - *Streptococcal serogroup A epidemic in Norway 1987-1988*, Scand J Infect Dis, 1990, 22:421-429
49. LAPENTA D, RUBEN S C, CHI E, CLEARY P - *Group A streptococci efficiently invade human respiratory epithelial cells*, Proc Natl Acad USA, 1994, 91:12115-12119
50. SCHLIEVERT P M, ASSIMACOPoulos A P, CLEARY P P - *Severe invasive group A streptococcal disease: clinical description and mechanisms of pathogenesis*, Review J Lab Clin Med, 1996, 127:13-22
51. RIETVELD J A, PILMORE H L, JONES P C, et al - *Necrotizing fasciitis: a single centre's experience*, N Z Med J, 1995, 108:72-74
52. RIMAILHO A, RIOU B, BICHARD C, et al - *Fulminant necrotizing fasciitis and non-steroidal anti-inflammatory drugs*, J Infect Dis, 1987, 155:143-146
53. SMITH RJ, BERK SL - *Necrotizing fasciitis and nonsteroidal antiinflammatory drugs*, South Med J, 1991, 84:785-787
54. BRUN-BUISSON C J L, SAADA M, TRUNET P, et al - *Hemolytic streptococcal gangrene and non-steroidal anti-inflammatory drugs*, Br Med J, 1985, 290:1786
55. BIRKINSHAW R, O'DONNELL J, SAMY I - *Necrotizing fasciitis as a complication of steroid injection*, J Accid Emerg Med (UK), 1997, 14:52-54
56. HOLDER E P, MOORE P T, BROWNE B A - *Non-steroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis, An update*, Drug Safety 1997, 17:369-374
57. VAN AMMERS P M, MOORE P J, SACHO H - *Necrotizing fasciitis after caesarean section - association with non-steroidal antiinflammatory drugs*, S Afr Med J, 1991, 80:203-204
58. BURGE T S, WATSON J D - *Necrotizing fasciitis: be bloody, bold, and resolute*, Br Med J, 1994, 308:1453-1454
59. BUNAI Y, NAGAI A, NAKAMURA I - *Sudden unexpected death due to Fournier's gangrene*, Intern J Legal Med, 1997, 110:661-665

Distrofii musculare progresive la copii: criterii diagnostice

Eugenia Moldovan¹, Ana Popescu², Laszlo Jozsef³

Distrofiile musculare progresive sunt un grup de boli determinate genetic, al căror mod de transmitere variază de la transmiterea X-linkat recesivă la autosomal recesivă sau dominantă. Aspectele patologice de degenerare progresivă a mușchilor scheletici cum sunt necroza fibrelor, activitatea regenerativă și fibroza reactivă, reuesc acest grup de afecțiuni. Cea mai cunoscută este distrofia musculară Duchenne, dar și cea mai malignă, la care, în mod cert, un istoric familial este pus în evidență. Sunt descrise un număr de 3 cazuri de 7 ani, 8 ani și 14 ani, prezentând diagnosticul de distrofie musculară, forma clasică Duchenne. Pe baza criteriilor de diagnostic precizate de Jennekens F.G. în 1994, sunt prezentate particularitățile fiecărui caz. Cunoscut fiind modul de transmitere, pentru a putea formula un sfat genetic corect, se impune cercetarea antecedentelor heredocolaterale încercând a detecta rudele ascendente din partea mamei, electromiografia, biopsia musculară și creatinfosfokinaza la mamă. Dacă probantul este un caz izolat, este posibil să fie o mutație nouă și nu există un risc pentru descendenți. Cuvinte cheie: distrofia musculară Duchenne, distrofina, biopsie musculară.

Progressive muscular dystrophies are a group of genetic disease, which are transmitted either X linked recessive or autosomal recessive or dominant. The pathologic aspects of progressive degeneration in all striated muscles are fiber necrosis, regenerative activity and reactive fibrosis and they join together this group of diseases. The best known and also the most dangerous is the Duchenne muscular dystrophy, in which a family history is usually found. We present here a number of 3 cases of 7, 8 and 14 years of age presenting the diagnosis of progressive muscular dystrophy, classic form Duchenne. On the basis of diagnosis criteria built by Jennekens F.G. in 1994 we present the characteristics of each case. Knowing the way of transmission, to be able to formulate a true genetic advice we must investigate the following: heredocolateral antecedentes, trying to detect the ascending relatives of maternal side, electromyography, muscular biopsy and mother's level of creatinfosfokinase. If the patient is an isolated case of disease it is possible to be a new mutation so that there is no risk for another offspring.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, dystrophin, muscular biopsy.

Distrofiile musculare progresive sunt un grup de boli determinate genetic al căror mod de transmitere variază de la transmiterea X-linkat recesivă la autosomal-recesivă sau dominantă.

La Centrul European Neuromuscular (ENMC) din Baarn, Olanda (1994), unde s-a organizat un workshop pentru bolile neuromusculare, s-au stabilit și dat spre publicare criteriile diagnostice pentru bolile neuromusculare. În mod special s-a clasificat grupul heterogen de boli privind statusul genetic, relevat prin studiile genetice ale AND-ului și a genelor specifice bolilor. În cadrul primei clase arătându-se mutații în cadrul genei distrofin.

În prima clasă sunt prezentate, de către Jennekens F.G. și colaboratorii, distrofiile Duchenne și Becker.

Cea mai cunoscută dar și cea mai malignă este distrofia musculară Duchenne, la care în mod cert este pus în evidență un istoric familial.

Aspectele patologice de degenerare progresivă a mușchilor scheletici cum sunt necroza fibrelor, activitatea regenerativă și fibroza reactivă cu fibre hialine, creșterea țesutului conjunctiv endomisial și a țesutului adipos, sunt caracteristice acestei clase de boli. Distrofia musculară Duchenne (DMD) este adesea cea mai malignă și necruțătoare din familia acestor boli cu transmitere genetică. Genele DMD sunt localizate pe brațul scurt al cromozomului Xp21.

Boala afectează exclusiv bărbatii, care sunt neurologic intacti la naștere.

Copii merg mai lent iar dificultatea începe cu slăbiciune (oboseală) pelvi-femurală sau scapulo-humerală, cruțând mușchii mimicii și deglutiției; descris clinic sub denumirea semnului Gower pozitiv (dificultate în ridicare – Figura 1).

Apare pseudohipertrofia mușchilor extensori care sunt infiltrați cu grăsime și fibroză reactivă, mai ales pe gambă și fese (Figura 2).

¹Laboratorul de Anatomie-patologică, Centrul de Sănătate Publică Târgu-Mureș

²Clinica Pediatrică I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

³Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Eugenia Moldovan, Str. Arany Janos, Nr. 6/3, Târgu-Mureș

Creșterea creatinkinazei (CK) serice este un indicator timpuriu al acestei forme de distrofie și poate preceda alterările patologice din mușchi. Un nivel foarte înalt al creatinfosfokinazei serice (CPK), încă de la începutul bolii, este un criteriu diagnostic al distrofiei Duchenne.

În biopsia musculară apar anomalii privind:

- variația în diametrul și forma fibrelor musculare (fibre atrofici, angulate și hipertrofice),
- zone de fibre necrotice și regenerative
- fibre hialine
- creșterea țesutului conjunctiv și adipos endomisial.

Imunohistochimic, pe secțiuni la gheață, se observă atenuarea până la lipsa reacției pentru distrofina (Figura 3 A și B).² Studii de biologie moleculară a proteinelor citoscheletale modificate în distrofii musculare cum sunt: distrofina, adalina, spectrina, merozina și distroglicanii, sunt de cea mai mare importanță, demonstrându-se că distrofina este markerul specific al distrofiei Duchenne.^{2,3} Distrofina este deficientă și în distrofia Becker, însă este o lezare mai ușoară. Spectrina are o structură oarecum omologă cu distrofina, iar marcajul pentru spectrină poate fi utilizat la monitorizarea integrității membranei fibrei. Fibrele care arată negative la marcajul pentru ambele: distrofina și spectrină, sunt lezate sau sunt în stadii precoce ale regenerării. Fibrele care sunt negative pentru distrofina, dar pozitive pentru spectrină reflectă adevărată anomalie a expresiei genei distrofin și indică un diagnostic al distrofiei musculare, cu expresie pe cromozomul Xp21 (Figura 4 A și B).

Cauza morții este adesea o cardiomiopatie insidioasă, conducând la tahicardie sinusală, aritmii cardiace și insuficiență cardiacă congestivă. Un caz ce a demonstrat moartea timpurie a unui tânăr de 19 ani, a fost studiat și din punct de vedere genetic, iar prin metoda Tunel s-a explicat fenomenul morții subite prin apoptoza celulelor miocardice afectate de boală.³

PREZENTARE DE CAZ

Am studiat clinic și morfopatologic un număr de 3 cazuri, de 7 ani, 8 ani și 14 ani, propunând un diagnostic de distrofie musculară progresivă, forma clasică Duchenne.

B.L., 8 ani:

- în antecedentele heredo-colaterale - deces al fratelui mamei;

- biopsia musculară (Figurile 5, 6) demonstrează modificări patognomonice pentru DMD clasică, forma severă.

S.V., 14 ani:

- în antecedentele heredo-colaterale: mama, 47 ani, sănătoasă; 2 frați sănătoși; o soră a mamei decedată la 18 ani cu DMD;

- antecedente personale: al doilea copil născut cu retard în dezvoltarea motorie la vârsta

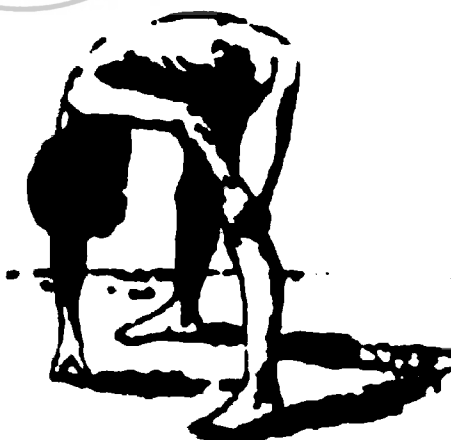
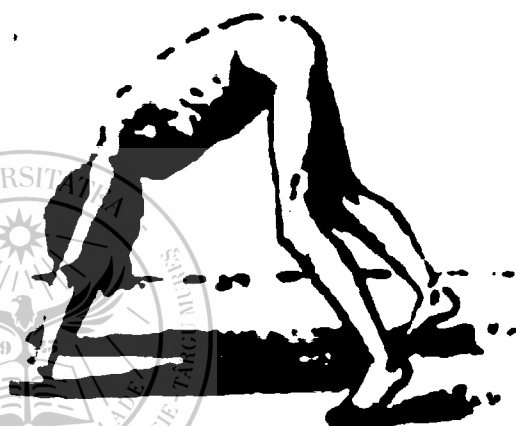


Figura 1. Dificultate în ridicare: semnul Gower.

de sugar; de la vârsta de 5 ani nu se mai poate ridica. Cunoscut clinic la 9 ani cu debut de boală infecțioasă: pneumopatie acută, scolioză, ROT abolite;

- paraclinic: CPK serică crescută, LDH, transaminaze, aldolaza peste valorile normale;

- biopsia musculară (Figura 7): exprimate inegalități de formă și mărime a fibrelor, fibre hialine distrofice, substituție adipoză și fibroză exprimată.

Clinic, la toate cazurile am găsit semnul Gowers pozitiv (Figura 1).¹⁰

Paraclinice constată creșterea nivelului seric al CK muscular, iar electromiografic (EMG): traseu neconcludent.

Biopsia musculară: prin examinarea secțiunilor la parafină, colorate cu colorația uzuală HE și speciale: HPAS sau Van Gieson, tricrom Gömori, la microscopie optică, modificările observate sunt confirmate de cele descrise în literatura de specialitate. La cazurile studiate de noi, aspectele caracteristice sunt: necroza și regenerarea fibrelor, fibroza endomisială și perimisială exprimată, cu tendință de substituție a fibrelor musculare care sunt împrăștiate cu aspect variabil ca dimensiune și formă (multe fibre mici, angulate, alături de câteva fibre mari hipertrofice (Figurile 5, 6 și 7). Fibroza stratului endomisial, reacție nespecifică predictibilă la leziuni în bolile cronice musculare, este vizibilă în timpul fazelor timpurii ale DMD. Insuficiența diferențierii fibrelor este observată în preparate histochimice, în special prin reacția ATP-azei. Astfel, majoritatea fibrelor sunt necomune, undeva între tipurile I și II, în proporția lor, ca și profilul noroios, întunecat, observat mai degrabă decât acel "checker-board" normal. În stadiul final, biptic, aproape toată grosimea mușchiului este înlocuită cu țesut grăso-fibros, doar câteva fibre musculare supraviețuind. Acest aspect este similar, după unii, cu stadiul final al leziunilor inflamatorii musculare. Același aspect l-am observat și la două din cazurile noastre demonstrat pe figurile prezentate. Nu am avut posibilitatea studiului imunohistochimic și genetic la cele 3 cazuri studiate.



Figura 2. Hipertrofia gambei și lordoză.

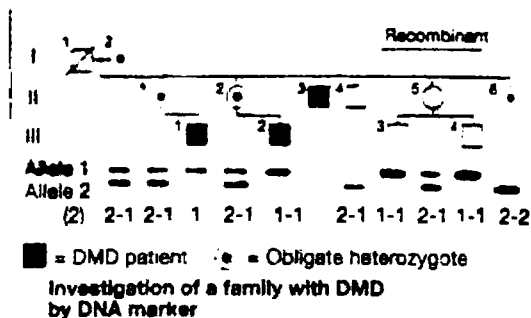


Figura 3A. Investigația markerului AND în familiile cu DMD.

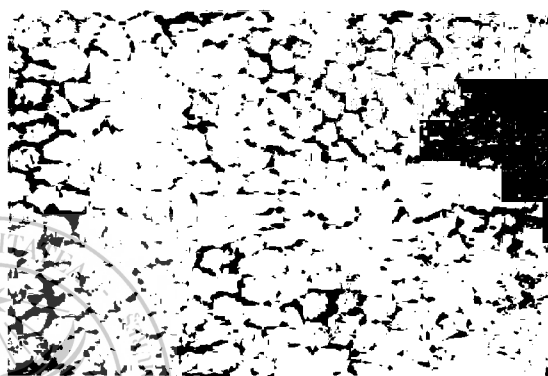


Figura 3B. Arii cu lipsa distrofinei la heterozigoti.

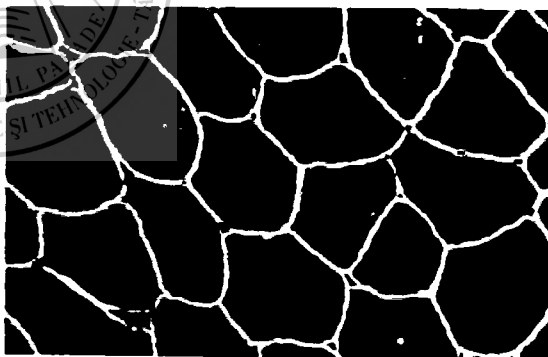


Figura 4A. Colorația imunohistochimică pentru distrofină (anticorpi monoclonali antiportuione C-terminală a proteinei) după Angelinni C., 1994: la normal.



Figura 4B. Aceeași colorație, distrofina absentă.

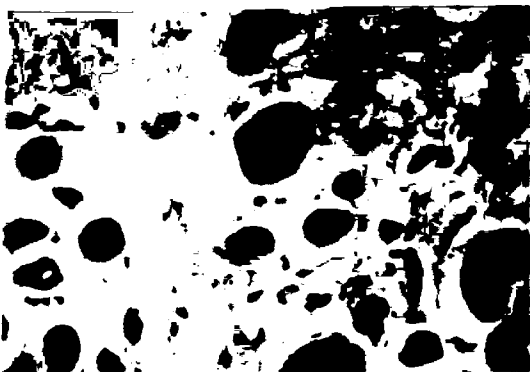


Figura 5. Colorație HEx100, biopsia musculară arată variabilitate în diametru și mărimea fibrelor musculare, caz clinic

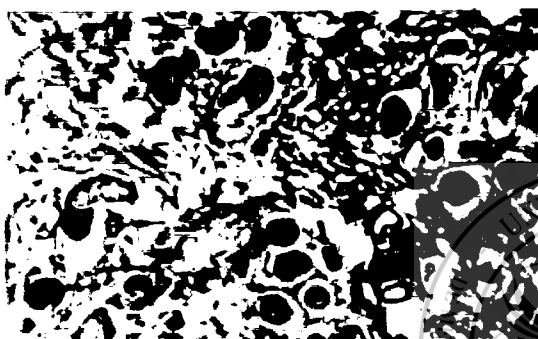


Figura 6. Colorație Van Giesonx100, același caz cu aspect de fibroză exprimată endo- și perimisială.

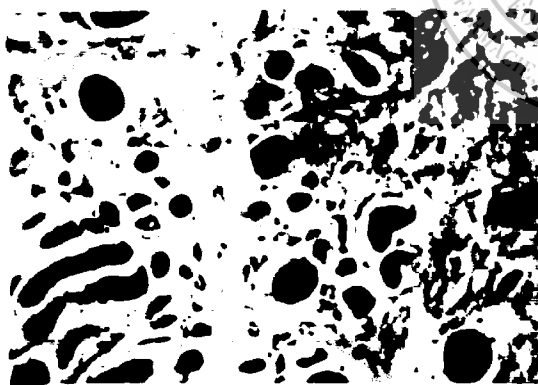


Figura 7. Colorație HPASx100, aspecte de necroză și regenerare a fibrelor musculare într-unul din cazurile clinice de DMD.

CONCLUZII

- Cunoscut fiind modul de transmitere, pentru a putea formula un sfat genetic, complex și concret, se impune cercetarea antecedentelor heredo-colaterale încercând a detecta rudele ascendente din partea mamei; EMG (electromiografia), biopsia musculară și CK la mamă.

- Studiul biopsiei musculare reprezintă un important criteriu în precizarea diagnosticului bolii.

- Utilizarea metodelor histochimice și în special a reacției ATP-aza pentru tiparea fibrelor musculare ar decide tipul de fibră afectată.

- Studiul modificărilor genetice, cromozomială ar putea aduce precizarea de înaltă specialitate a diagnosticului distrofiei Duchenne.

- Corelarea aspectelor clinice, paraclinice și nu în ultimul rând ale celor genetice moderne și de biologie moleculară ne-ar permite conform criteriilor propuse de ENMC în 1994, un diagnostic complet.^{1,2,3,4,5,6,7,8,10}

Întrucât este o boală mortală, sfatul genetic pentru mamele purtătoare sau determinarea sexului fătului la 14 săptămâni de gestație, cu avort selectiv, vor limita atâta suferință.

BIBLIOGRAFIE

1. COLOMER OJV, TORRES J, HUEZO MONTOYA C - *Specificity of dystrophin immunohistochemical technique in muscular dystrophy*, Neurol, 1993, 8:112-5
2. JENNEKENS FGI, LP TEN KATE, M DE VISSER, AR WINTZEN - *Duchenne and Becker muscular dystrophies in diagnostic criteria for neuromuscular disorders*, ENMC, ed Alan EH, Emery, Baarn, Netherlands, 1994:8-13
3. MOLDOVAN E, VALENTE MV, CALABRESE F - *Studiul imunohistochimic al biopsiei musculare; Un caz particular de boală Duchenne*, A XXI-a Sesiune Anuală de valorificare a cercetării științifice a ISPCM - Târgu-Mureș, 1996
4. PASSOS-BUENO MR, BAKKER E, KNEPPERS AJL, ET AL - *Different mosaicism frequencies for proximal and distal DMD mutations indicate difference in etiology and recurrence risk* - American Journal of Human Genetics, 1992, 51:1150-1155
5. POPESCU A, MOLDOVAN E, KUZTOS I, POPESCU C - *Distrofi musculare progresive la copil*, Revista de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș, 1999:68
6. ROSAI J - *Skeletal muscle*, Ackerman's Surgical Pathology, Ed VIII-a, Mosby, St. Louis, 1996, 11:2398-2414
7. SCHMIDT ACHERT M, FISCHER P, MÜLLER-FELBER W, ET AL - *Heterozygotic gene expression in endomyocardial biopsies: a new diagnostic tool confirms the Duchenne carrier status*, Clin Investig 1993, 71:53-247
8. SJOBERG G, EDSTROM L, LENDAHL U - *Myofibers from Duchenne/Becker muscular dystrophy and myositis express the intermediate filament nestin*, J Neuropatol Exp Neurol, 1994, 53:416-23
9. TACHI N, WAKAI S, WATANABE Y, ET AL - *Asymptomatic Becker muscular dystrophy: expression of dystrophin and dystrophin-related protein*, Pediatr Neurol 1993, 9:9-207
10. FORBES CH, JAKSON W - *Muscular dystrophy in Color atlas and text of clinical medicine*, Mosby-Wolfe, 1997:515-516

Necroza hemoragică a ficatului, complicație precoce post transplant

Anca Sin¹, Adriana Habor¹, Diana Pescaru², Liliana Fediuc²

Necroza hemoragică a ficatului (NHH) apare în prima săptămână după un transplant hepatic ortotopic. Ea se caracterizează printr-un sindrom febril, urmat de instalarea unei insuficiențe hepatice brutale. Este o complicație rară (seria Burke și colab. 4 cazuri la 1500). Diagnosticul a fost stabilit după excluderea altor cauze de insuficiență hepatică. Pentru clinician este dificilă stabilirea unui diagnostic precoce înaintea instalării brutale a insuficienței hepatocelulare severe. Diagnosticul s-ar putea baza pe dozarea citokinelor, sTNF α Rec (receptor solubil al TNF α), sIL2Rec (receptor solubil al interleukinei 2) și a interferonului γ (INF γ). Cazul studiat permite stabilirea a două etiologii: o hepatită herpetică sau o NHM în cadrul unei reacții Shwartzman localizată la nivelul ficatului. Locul citokinelor rămâne să fie determinat în acest tip de reacție ca și rolul proteinelor de adeziune. Odată stabilit acest diagnostic în momentul apariției insuficienței hepato-celulare, el va implica o nouă greșă în super-urgență. Interesant de remarcat este utilizarea unor scheme terapeutice care inhibă anumite secreții ale citokinelor ce pot declanșa reacția Shwartzman, (Ac antiINF γ , Ac anti TNF α , Ac anti ICAM1).

Cuvinte cheie: necroza hemoragică; transplantul; citokine

The NHM appears during the first week after a THO. It is characterised by fever followed by a sudden hepatic failure. This is a rare complication (Burke and al serie, 4 cases out of 1500). The diagnostic may be evoked as soon as the other possible reasons of hepatic failure have been stained. The difficulty for the practician, resides whih the earliness of the diagnosis which has to be stated before the sudden appearance of the sever hepatocellular insufficiency. The diagnosis may be based on the serum cytokines levels (INF γ , sIL2Rec, sTNF α Rec). Concerning the case we studied, we can evoke two etiologies: Hepatitis due to herpes simplex virus (HSV1) or a NHM within the context of a shwartzman reaction limited to the liver. For this type of reaction, the importance of adhesions molecules. This diagnosis must lead to a registration of the patient in order to make a new graft in extreme emergency. Other therapies might be efficient, especially those which can inhibit INF γ , ICAM-1 causing the shwartzman reaction.

Keywords: hepatic haemorrhagic necrosis, transplantation, cytokines

Este vorba de o femeie în vârstă de 58 de ani care a beneficiat în septembrie 1990 de un transplant hepatic pentru ciroză alcoolică (scor Child C cu ascită refractară). Tratamentul imunosupresor profilactic indus în momentul primei grefe cuprindea: metilprednisolon (Solumedrol), ciclosporină (Sandimmen) și Azathioprină (Imurel).

Consecințele primului THO au fost marcate de un episod de respingere acută severă, în 15 ianuarie, tratat prin administrare de 1g metilprednisolon, urmat de un reciclaj.

Pacienta a avut de asemenea două episoade de hepatită cu CMV la 6 luni și la 17 luni, tratate cu Gancyclovir (Cymevan) timp de 14 zile. Starea clinică a fost tot timpul satisfăcătoare

astfel că a urmat tratament ambulatoriu până în mai 1995. Totuși, testele biochimice hepatice nu au fost niciodată normalizate după episodul de respingere acută inițială, cu citoliză și colestază anicterică moderată, respectiv de ordinul 2N pentru alaninaminotransferază (ALAT), 6N pentru gamaglutaryltransaminază și 5N pentru fosfataza alcalină (PAL). Puncțiile biopsie hepatice (PBH) realizate între 1994-1996 ne orientează mai degrabă spre o hepatită lobulară. Totuși, pe o puncție biopsie realizată în martie au fost regăsite distrofii pe un canal interlobular. Nu era recidivă de alcoolism iar pacienta avea o bună toleranță la tratamentul imunosupresor. Serologia virală B,C, viremia C prin PCR (polymerase chaine reaction) erau negative.

În ianuarie 1996, la 5 ani și jumătate de la transplant, atunci când imunosupresia cuprindea 7mg de metilprednisolon, 50mg ciclosporină cu o ciclosporemie de 35ng/ml, o agravare a testelor funcționale hepatice (ALAT 4N, PAL

¹Laborator Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Spitalul Clinic Județean, Mureș

Adresă pentru corespondență: Anca Sin, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38, 4300, Târgu-Mureș

6N, gamaGT 6N) determină realizarea unei noi PBH. Aceasta nu arată nici un semn în favoarea respingerii acute sau cronice (absența endoteliului, colangitei, număr de canale biliare interlobulare normale pe zece spații porte examinate). Existau în contrast leziuni inflamatorii limfocitare portale și lobulare, infiltratul era în majoritate limfocitar, observându-se de asemenea grămezi de polimorfonucleare (PMN) grupate în jurul corpișorilor de necroză acidofilă, în ciuda absenței de microabcese, de incluziuni virale și de marcaj cu anticorpi E13 (markerul replicării active de CMV): acest aspect putea stabili un nou episod infecțios cu CMV ce implica un nou tratament de 15 zile cu Gancyclovir.

O nouă PBH făcută cu o lună mai târziu (februarie 1996) înaintea absenței ameliorării biochimice, regăsește aceleași elemente, cu predominanța unui infiltrat inflamator limfocitar portal și lobular ca și semne de suferință hepatocelulară nesistematizată, iar în spațiile porte a fost evidențiată o distrofie a canaliculelor biliare. O nouă PBH, realizată în mai 1996, indică semne de suferință hepatocitară difuză mai ales în zonele centrolobulare precum și o colestază intrahepatocitară și canaliculară. S-a regăsit un ușor infiltrat inflamator portal, câteva aspecte de endoteliță, dar mai ales imagini de colangită degenerativă cu aspecte de hiperplazie și distrofie colangiocitară. Asocierea acestor leziuni cu necroza hepatocitară centrolobulară, oferă aspectul de leziuni ischemice. Ecografia Doppler confirmă permeabilitatea arterei hepatice iar diagnosticul de respingere cronică inițială duce la înlocuirea ciclosporinei cu TACROLIMUS (PROGRAF), cu începere din 03.06.1996. Lipsa ameliorării clinice și biologice duce la o nouă PBH, 15 zile mai târziu. Se regăsesc aceleași aspecte dar mai ales se observă în anumite spații porte dispariția canalelor biliare. Se stabilește diagnosticul de respingere cronică, iar pacienta este trecută pe lista de așteptare în vederea unui retransplant.

Cu 13 zile înaintea celui de-al doilea THO, pacienta beneficiază de o a patra cură cu Gancyclovir, înaintea unei recurențe a infecției cu CMV, (viremia depistată prin PCR din ser, IgG antiCMV la +++, inoculare salivară, urinară pe MRC5 +, Ac anti-Ag precoce, peste 200).

THO are loc în 19.07.1996, la 6 ani după primul. S-a făcut o grefă izogrup 0+, cu un cross-match limfocitar negativ. Intervenția s-a realizat cu excluderea vasculară hepatică completă a ficatului, utilizându-se un Cell-Saver fără shunt cavo-cav. Perioada de ischemie a fost de 5h 45minute: clamparea, declamparea arterei hepatice 2h 50 minute, a venei porte 2h, a venei

cave superioare și a venei cave inferioare 1h, durata intervenției fiind de 9h 20minute. A fost realizată o deviație coledoco-coledociană. Pacienta a beneficiat de 11 prize globulare și de 12 prize de plasmă proaspătă congelată. Tratatamentul profilactic imunosupresor a conținut metilprednisolon, azathioprină și ciclosporină 85mg.

Au existat discrete leziuni de conservare. Antibioterapia profilactică a asociat: vancomicina, norfloxacină, tazocilina, apoi norfloxacină și tazocilina. Testele serologice HIV (human immunodeficiency virus), HTLV 1 și 2 (human T-Thymus derived cell leukemia lymphoma virus) și Ac anti HBc (antigen asociat nucleocapsidei hepatitei B), Ac anti-HBs (antigen de suprafață al HBV), antiCMV, ale donatorului, erau negative. La anatomie patologică grefonul a prezentat un marcaj E13, HBs, HBc negativ (markeri ai CMV și HBV). Consecințele imediate au fost ușoare până în ziua a patra, cu stare clinică satisfăcătoare (extubație la 24h după intervenție, afebril, funcție renală discret alterată - creatinină de 140micromol/l, testele funcționale hepatice evoluând favorabil). Controlul ecodoppler din 3 ianuarie a fost normal.

În ziua a patra, situația se degradează brusc, cu apariția unui frison, cu febră 40,9 grade C, cu dureri abdominale difuze și diaree. Analizele multiple realizate, bacteriologice, fungice (hemocultură, ECBU, aspirație traheală, cultură din lichidul de dren, lichide profunde, determinarea stafilococului meticilino-rezistent, și a clostridiei), au fost negative. Testele clinice pentru Aspergillus, Candida, Toxoplasma, Cryptococcus, Chlamidia Psytacci, Trachomatis și Pneumoniae au fost de asemenea negative.

Antibioterapia a fost modificată asociind tazocilină, ofloxacină și vancomicină, iar imunosupresia a fost parțial suspendată. În ziua a patra s-a suspendat de asemenea ciclosporina și azathioprina, pacienta primind doar 70 mg de metilprednisolon.

În ziua a cincea, este introdus TACROLIMUS. Testele funcționale hepatice rămân corecte până în ziua a șaptea, când apare o citoliză brutală, predominant cu ASAT crescută și icter, cu insuficiență renală oligoanurică, cu scăderea bruscă a factorului V. La ecodoppler - nu se vizualizează tromboze pe vena portă sau artera hepatică, nici pe venele suprahepatice. În ipoteza unei recidive a hepatitei cu CMV se reintroduce Gancyclovir. Înaintea degradării rapide și grave a funcției hepatice, se practică o nouă PBH în ziua a opta. Examenul microscopic permite observarea unui

ficat congestiv, asociat cu plaje violacee, fără să se vizualizeze vasele (prezența aderențelor). Examenul microscopic vizualizează un infiltrat inflamator limfocitar și plasmocitar slab reprezentat și o necroză centro și mediolobulară importantă. Hepatocitele periportale erau normale, existau rare semne de colangită și endotelită, fapt ce evocă o respingere acută ușoară. Sinusoidalele erau pline cu sânge, dilatate, cu elemente de necroză acidofilă și pigmenți, fără să se vadă celulele endoteliale necrozate. Canaliculele biliare erau normale.

Markerii HBs și HBc erau negativi: o celulă din 1000 prezenta un marcaj nuclear specific pentru CMV cu sau fără incluzii paranucleare (Ac monoclonal E13, în imunofluorescență, insuficient pentru a stabili o replicare activă virală).

O celulă din 50 prezenta un marcaj nuclear și citoplasmatic, pentru herpes virus (Ac policlonali în peroxidază). HSV1 apare pozitiv cu sonde de hibridizare herpes pe țesut.

PCR în ser era negativă, dar a fost pus în evidență un inhibitor de Taq-polimerază. Înaintea recepționării buletinului anatomopatologic, în ziua a noua s-a administrat încă o priză de 1 g metilprednisolon. Înaintea primirii rezultatelor virusologice în ipoteza unei hepatite cu CMV și/sau cu HSV1, Acyclovirul (Zovirax) a fost asociat cu Gancyclovir (începând cu ziua a opta).

În ziua a noua pacienta era oligoanurică, cu hipotermie, trombopenie, anemie și tablou de CIVD (coagulopatie intravasculară diseminată). Pe plan clinic existau sângerări importante în punctele de puncție, sau hematoame difuze. Pacienta era acum reînscrisă în vederea unui retransplant în super-urgență.

În ziua a unsprezecea este făcută o propunere de grefă. Pacienta prezenta acum un tablou de insuficiență multiviscerală prea avansată pentru ca retransplantul hepatic să fie realizabil. În ziua a treisprezecea pacienta a decedat. Autopsia a fost făcută în aceeași zi. Ficatul era de culoare neagră cu zone hemoragice extinse pe secțiuni. S-a observat o ascită de 2 litri, citrină. Venele suprahepatice și căile biliare erau permeabile, la fel artera hepatică. Vena portă prezenta o tromboză neocluzivă. Pancreasul, plămânii erau normali.

MATERIAL ȘI METODE

1. Material.

Ser și biopsie hepatică în a opta zi.

Serurile pacientei au fost congelate timp de un an la -20 grade C și decongelate în două reprize.

Noi am dispus de:

- 4 seruri înainte de al II-lea THO: 22.03.96; 10.05.96; 01.07.96; 15.07.96.

- un ser după al II-lea THO: 22.07.96 (ziua a patra). Dozările nu au fost făcute în dublură (cantitatea de ser era insuficientă), grefa a avut loc în 18.07.96. Dozările citokinelor IL4, sTNFRec din 22.03.96 și din 10.05.96 nu s-au realizat deoarece serul era în cantitate insuficientă.

- O biopsie hepatică s-a realizat chirurgical în 26.07.97 (ziua a opta). Fragmentele de țesut hepatic au fost congelate în izoptan răcit în azot lichid, stocat la -80 grade C.

2. Metode.

Dozarea citokinelor.

Citokinele au fost dozate din toate serurile prin metoda ELISA. sIL2Rec (sIL2Rec ELISA kit de DIACLONE) cu un titru minim detectabil de 8pg/ml și o valoare de 0,88mg, N+/- 1,01mg/ml. IL-6 (IL-6 ELISA kit) titrul minim detectabil de 2pg/ml. IFN γ (HUMAN IFN γ Duoset Genzyme diagnostic). TNFalfa (TNFalfa ELISA kit), titrul minim detectabil 5pg/ml. IL4 (IL4 Enzyme immunoassay Kit) immunotech, titrul minim detectabil în ser 5pg/ml. sTNFalfa Rec (ELISA Bender Med Systems), titrul minim detectabil 80pg/ml cu un coeficient de variație de 1,89%.

Imunomarcaje tisulare.

Secțiunile de țesut hepatic de 6micrometri grosime au fost făcute cu criotomul și montate pe lame cu gelatină și fixate în acetona. O tehnică imunoenzimatică indirectă în trei straturi a fost aplicată pentru toți Ac primari mononucleari utilizați. Ac secundari și terțiari sunt Ac de porc anti-capră, iepure, biotinilați DAKO Nr. 406. Revelarea s-a făcut prin diamino-benzidină care dă o colorație maronie cu complexul streptavidină-peroxidază.

REZULTATE

Dozările citokinelor serice circulante înainte și după a II-a grefă.

Un titru crescut de IFN γ a fost observat după cel de-al II-lea THO după această dată s-a remarcat titrul crescut al IL2. IL10 este nedetectabilă înainte de THO, titrul fiind peste 512pg/ml în ziua a patra.

Imunomarcajele efectuate pe biopsia hepatică în ziua a opta.

Marcajele imunohistochimice pun în evidență predominanța limfocitelor CD8, posibil activate, marcajele CD3, CD1a, Cd4, CD22 și HLA-DR nefiind pozitive. Marcajul CD68 apare exprimat doar pe lamele martor (rejet acut). C1q, C3, C4, IgG apar negative.

DISCUȚII

Tabloul clinic prezentat de către pacientă a fost caracterizat de o funcție inițială bună a grefonului, până în ziua a șaptea, urmat de o degradare foarte brutală a funcțiilor grefonului, ceea ce a dus la moartea pacientei. Această evoluție elimină diagnosticul de grefon non funcțional, caracterizat prin ascensiunea rapidă a ASAT și ALAT, bilă în cantitate scăzută - imediat postoperator (24-48 h), o CIVD severă cu insuficiență hepatocelulară instalată rapid. Alte etiologii evocate sunt: tromboza arterei hepatice și/sau venelor suprahepatice, care sunt complicații grave și care de asemenea se manifestă prin febră, citoliză masivă și alterarea funcțiilor hepatice. Acestea sunt complicații survenite în primele 10 zile. Două ecodoppler arterio-venoase au demonstrat permeabilitatea arterei hepatice și a venelor suprahepatice. La necropsie s-au găsit vasele arteriale hepatice normale și o tromboză a venei porte. Consecința acestei stări a fost instalarea unei insuficiențe hepatocelulare.

Două alte etiologii au fost eliminate:

- Rejetul hiperacut sau rejetul normal acut.

El survine în prima săptămână după THO. Diagnosticul se pune pe mai multe elemente. S-au regăsit frecvent Ac antilinfocitotoxici (cross match limfocitar) și cu pozitivizarea aglutininelor. La acestea se adaugă un tablou de CIVD, o trombocitopenie severă sub 10.000 și o scădere a complementului. Histologic se pun în evidență trombi vasculari fibrino-plachetari periportali și prezența unui exudat cu polimorfonucleare neutrofile. Țesutul este îmbibat cu sânge, prezintă necroză hepatocelulară posibil hemoragică și depuneri de IgG, de C1q, C3, C4. Studiul nostru nu a pus în evidență depuneri de complement, de Ig, de trombi periportali, de infiltrat cu polimorfonucleare.

- Rejetul acut celular a fost pus în evidență între a 5-a zi și a 30-a zi după un THO și câteodată mai tardiv. Cazurile severe asociază febra cu scăderea cantității de bilă care devine pală. Biologic se regăsește o creștere a enzimelor hepatice, a bilirubinei și o colestază. Există de asemenea o leucocitoză eozinofilică. Histologia notează grade diferite de gravitate. Formele severe pun în evidență o endotelită cu infiltrat inflamator limfocitar, eozinofilic, monocitar, peri-portal și peri-biliar. Respingerea acută este histologic prezentă în 75% din cazuri. Există de asemenea o necroză centrolobulară. Secrețiile citokine sunt marcate printr-un răspuns TH1 (T helper tip 1), fie printr-o creștere a IL-2 și a

IFNgama. Expresia sIL2Rec este prezentă în respingerea acută și este cu atât mai mare cu cât respingerea este mai importantă. Secrețiile citokinelor puse în evidență de studiul nostru nu permit orientarea spre un răspuns efector TH1 sau TH2 în faza inițială a NHM.

Necroza hemoragică este o complicație precoce a THO descrisă în 1989 de Hubsher și colaboratori - traducând o reacție de tip Schwartzman limitată la nivelul grefonului și mediată prin citokine în special TNFalfa și TNFgama. Leziunile anatomo-patologice sunt marcate de o necroză masivă, extinsă centrolobular sau mediolobular, adesea asociată cu zone hemoragice; formarea de trombi în sinusoides și în vasele mici poate sau nu să se producă. În imunohistochimie nu există depozite de complement (C3, C1q), de IgM, IgG, IgA. Leziunile evidențiate de studiul nostru sunt superpozabile. Au fost propuse diferite ipoteze:

- Schwartzman a observat că o primă injecție cu bacterii gram negative în derm, urmată după o zi de o a doua injecție intravenoasă, produce o necroză hemoragică la locul primei injecții. De asemenea, două injecții la un interval de o zi, de lipo-polizaharide (LPS) provoacă o reacție sistemică cu colaps circulator.

- Reacția Schwartzman Sanarelli localizată în ficat a fost descrisă de Mori pornind de la o singură injecție în vena portă cu Adenovirus și/sau de AgHBV. Studiul nostru regăsește similitudini cu studiul lui Burke și colab., referitor la pacienții cu transplante hepatice și renale. Clinic regăsim semne în favoarea tabloului septic sau viral (febră, dureri abdominale, diaree), înaintea creșterii ASAT, ALAT. Leziunile anatomopatologice asociază o necroză hemoragică centrolobulară cu respectarea hepatocitelor periportale, cu sinusoides îmbibate cu sânge, cu respectarea venulelor portale, a ductelor biliare și arteriale hepatice din spațiul port. Un anumit grad de respingere acută celulară este adesea asociat. Profilul citokinic particular regăsit în NHM și marcat de titruri crescute de TNFalfa, IFNgama, în puseu febril, are rolul de posibil mediator al reacției Schwartzman Sanarelli (utilizarea de anticorpi anti IFN gama murin la soarece și de anticorpi anti-TNF poate inhiba această reacție). Rezultatele noastre par similare cu cele ale lui Burke și colab., cu o creștere importantă a IFNgama. Mai mult, noi am realizat un ser martor pregreșă într-o perioadă imunitară calmă. A fost interesantă efectuarea serului martor la pacienți prezentând o respingere acută și evoluție postgreșă normală. Studiul lui Burke și colab. a găsit o

diferență semnificativă între grupul de pacienți prezentând o NHM și două grupuri martor (rejet acut, pacienți cu grefare fără complicații). TNFalfa în studiul nostru nu este interpretabil. Molecula este labilă, prelevările (piesele de biopsie) au fost congelate în două reprize și conservate un an. Am preferat dozarea sTNFalfaRec, martor al secreției de citokine. Studiul nostru permite punerea în evidență a acțiunii limfocitelor TCD8 activate. INF gama este o citokină produsă de limfocitele TCD8 și NK. El poate activa producerea de derivați de oxigen. Radicalii liberi au o toxicitate directă pe celulă, putând duce la apoptoză. Mecanismul declanșant al reacției Shwartzman este bazat pe existența a două semnale succesive cu necesitatea unei pauze între ele. Burke și colaboratorii au indicat rolul endotoxinei. Un prim semnal poate apare în momentul declampării venei porte după THO. În cazurile în care factorul viral a fost găsit, titrul IFNgama era superior titrului TNFalfa. Studiul nostru a regăsit un factor viral (CMV, HSV1), eveniment care ar putea fi mediat prin prezența proteinelor de adeziune ce pot inhiba reacția de tip Shwartzman prin utilizarea AC anti-ICAM1.

Factori bacterieni au fost invocați de asemenea în inițierea reacției de tip Shwartzman Sanorelli în ficat. Elisabeth și colab., raportează un caz de insuficiență hepatică acută în cursul unui THO, indusă printr-o reacție Shwartzman, cu plecare de la bacili Gram negativi, evidențiați prin microscopie electronică. În studiul nostru, diferitele prelevări bacteriene au fost negative și antibiopprofilaxia optimă. Studiul nostru relevă titruri importante de IL-10 post-transplant. Sursa de IL-10 este macrofagică (celulele Kupffer). În pofida titrurilor crescute de IL-10 post-transplant, se regăsește o insuficiență a grefonului, probabil datorată reacției Shwartzman. Un titru crescut de IL-10 nu este suficient pentru a inhiba această reacție.

Mecanismul reacției Shwartzman în observațiile noastre ar putea fi explicat în modul următor: primul semnal, eliberarea masivă de endotoxină în urma reperfuziei portale provenind din intestin, cu creșterea în vena portă a LPS și TNFalfa. Creșterea bruscă a citokinelor este responsabilă de tabloul enteropatiei cu febră; al doilea semnal ar putea fi reparația infecției cu CMV, dar cu puține argumente (o celulă dintr-o mie prezintă un marcaj specific E13 și imunofluorescență), o bacteriemie tranzitorie care ar putea explica negativarea analizelor, o infecție cu HSV 1.

Alt mecanism discutabil ar fi cel al superantigenelor ce se pot lega de moleculele CMV. Aceste superantigene activează un număr mare de clone T independente de peptidele recunoscute prin TCR în asociere cu moleculele de CMV ale celulei prezentatoare de antigen. Acest concept se poate extinde la bacterii sau virusuri. Ele antrenează o activitate brutală policlonală de limfocite cu eliberarea masivă de IL-2, INFgama și TNFalfa. Semnele observate corespund cu cele văzute după tratamente cu doze mici de IL-1 (diaree, frison, febră). Studiul nostru pune în evidență titruri de sIL2R și INFgama foarte crescute. Simptomatologia și secrețiile citokinelor descrise în lucrarea noastră sugerează ipoteza unui mecanism imunitar, plecând de la superantigene de origine virală (HSV1, CMV), puse în evidență prin PCR pentru țesut și HIS.

Necroza hemoragică este o entitate care s-a regăsit în hepatitele herpetice cu virus HSV 1. Numeroase cazuri au fost raportate la pacienți imunocompetenți precum și la cei imunodeprimați. Hepatita cu HSV 1 se aseamănă cu șocul septic. Simptomatologia în timpul viremiei este săracă și durează de la 1 la 10 zile și se instalează după o perioadă cu diaree, dureri abdominale, febră peste 39 grade C. Nu s-au constatat alte localizări cum ar fi cele cutanate sau ORL. Leucopenia, trombocitopenia și CIVD sunt frecvent asociate. Titrurile de transaminaze sunt crescute peste 1000 și creșterea este brutală. Pacienții decedază frecvent în săptămâna care urmează creșterii transaminazelor, cu tablou de insuficiență multiviscerală. Anatomia patologică evidențiază căi biliare normale, o necroză hemoragică și un infiltrat inflamator limfocitar portal mediu. Necroza este centrolobulară, cu participare portală minimă. Studiul nostru a permis punerea în evidență a HSV-1 prin HIS. Cultura nu a putut fi realizată.

Totuși infecția cu HSV pare puțin probabilă din mai multe motive: absența altor localizări în afara țesutului hepatic (leziuni cutanate, ORL), nu s-au evidențiat incluzii specifice pentru HSV, viremia detectată prin PCR pe seruri a rămas negativă în ciuda severității tabloului clinic (dureri abdominale, febră). De reținut însă prezența unui inhibitor de Taq polimerază ce a permis explicarea reacției negative a PCR. Histopatologic nu s-au remarcat incluzii specifice, iar serologia nu este în favoarea unei infecții acute.

CONCLUZI

NHM a grefonului în THO, complicație mediată umoral, devine o entitate definită prin 4 parametri:

1. Episod febril trădând o patologie virală sau infecțioasă acută cu titruri crescute de TNFalfa și INFalfa.
2. O creștere brutală și importantă a transaminazelor după trei zile.
3. Eliminarea altor complicații precoce (rejet superacut, acut, tromboză de vene hepatice, VBDS acut).
4. Leziuni anatomopatologice specifice.

Singurul tratament actual se bazează pe THO în superurgență (după Burke 4 cazuri- trei retransplanturi de urgență- două supraviețuiri). O depistare precoce ar putea fi luată în considerare, bazată pe dozările citokinelor INFgama, TNFalfa, sTNFalfaRec. Ar putea fi propuse diferite tratamente (Ac anti TNFalfa, Ac anti INFgama). Introducerea substanței Tacrolimus (un inhibitor al citokinelor mai puternic decât Ciclosporina) nu permite prevenirea acestei complicații. Studiul rolului proteinelor de adeziune a permis o nouă apreciere fiziopatologică a acestei reacții mediată de citokine. A fost propusă, de asemenea, utilizarea Ac anti ICAM1.

BIBLIOGRAFIE

1. BURKE GW, CIROCCO R, VICIANA A, RUIZ P - *Early graft loss secondary to massive haemorrhagic necrosis following orthotopic liver transplantation*, Transplantation 1996, 61:1370-1376
2. HUBSHER SG, ADAMS DH, BUCKLELS JA, ET AL - *Massive haemorrhagic necrosis of the liver transplantation*, J Clin Pathol, 1989, 42:360-370
3. *Hepatologie*, Universites francophones, Ellipses/aupelf, 1991:294-295
4. SCHLITT - *Clinical and immunological aspects of liver allograft rejection*, Transplantation proceedings, 1996:514-516
5. UEDA Y, KWANG LEE H, ITO S, ET AL - *In vivo neutralization of tumor necrosis factor attenuates the generalized Schwartzman reaction in the rabbit*, Journal of Endotoxin Research, 3:67-75
6. BERG DJ, KUHN R, ROJENSKY K, MULLER W, MERRAN S, DAVIDSON N, GRUING G, RENNICK D - *IL10 is a central regulator of the response to LPS in Murine models of endotoxic shock and the swartzman reaction but not endotoxin tolerance*, J Clin Invest, 1995:2339- 2347
7. CHARLES A, JANNEWAY JR - *Are there Cellular Superantigens?* Immunological Reviews 1993: 131: 189-200
8. KAUFMAN B, SANDEEP A, GANDHI E, LOUIS E - *Herpes Simplex Virus Hepatitis, Case report and review*, Clinical infectious diseases, 1992, 14:38-45
9. STEININGER R, ROTH E, FUGGER R, ET AL - *Transhepatic metabolism of TNF α , IL6 and endotoxin in the early hepatic reperfusion period after human liver*, Transplantation 1994, 58:179-182

Transplant și retransplant hepatic (urmărirea evoluției a 5 cazuri spitalizate la C.H.U. Besançon - Franța)

Anca Sin

Studiul se referă la cinci cazuri care au beneficiat de transplant hepatic și care au prezentat complicații severe și tardive. Cazurile aparțin Clinicii de Transplant din orașul Besançon, Franța, unul dintre ele supraviețuind câțiva ani de la transplant, altele decedând în urma unor complicații incompatibile cu viața. Urmărirea evoluției s-a făcut conform unor grile standard de evaluare clinică și histopatologică a leziunilor apărute.

Cuvinte cheie: transplant hepatic, reject cronic și acut, infecție virală

The study contain 5 follow-up cases of liver transplant concerning short term and long term complications after the transplant procedure. The cases belongs to the Liver Transplant Department Besançon, France, which presents fatal complications or have a good survival. The follow-up of these cases was made accordingly with a standard evaluation criteria of complications, at the same time being assessed the clinical parameters and histopatologic lesions.

Key words: liver transplant, acute/chronic rejection, viral infection

Din seria de 168 de transplantate hepatice efectuate la Spitalul Jean Minjot din Besançon, 17 pacienți au fost retransplantați, trei au primit al treilea grefon, iar o persoană a fost transplantată de 4 ori.

Vârsta medie este de 46 de ani.

Vom prezenta evoluția a 5 persoane din seria celor cu transplant și retransplant hepatic; după o trecere în revistă a dosarelor, am încercat să acordăm o atenție deosebită aspectului microscopic al pieselor și al biopsiilor hepatice efectuate posttransplant. Vom aminti și câteva date mai importante referitoare la indicații de transplant, prognostic, aspecte tehnice, complicații, perspective.

PROTOCOL CHIRURGICAL

Prelevările sunt realizate prin procedeul multi-organe. Fără excepție, lichidul de conservare este soluția Universității din Wisconsin (VW).

Transplantul este efectuat conform tehnicii clasice la care s-au adăugat câteva modificări în virtutea progreselor în chirurgia de transplant:

-Utilizarea unei incubatii extracorporeale cu pompa Biomedicus

-Din 1993 se practică tehnica de conservare a venei cave cu anastomoză cavo-cavă latero-laterală pe clampaj cav lateral

-Revascularizația arterială a grefonului depinde de configurația anatomică a donatorului și a beneficiarului

-Au fost utilizate două tipuri de reconstrucție biliară:

1. Anastomoză coledoco-coledociană,

2. Anastomoză bilio-digestivă pe ansă (după Roux).

PROTOCOL DE IMUNOSUPRESIE

În principiu imunosupresia este triplă, asociind corticoizii, Ciclosporina și Azatioprina în funcție de formula sanguină.

Uneori, administrarea ciclosporinei a fost decalată pentru protejarea funcției renale; în acest caz a fost prescris ser antilinfocitar până la introducerea Ciclosporinei. În general Azatioprina a fost oprită după unu, doi ani.

Tratamentul anti-rejet "per primam intentionem" constă în administrarea de corticoizi. Respingerile corticorezistente sunt tratate cu anticorpi monoclonali OKT3.

Uneori, alternativa la anticorpii monoclonali OKT3 a fost utilizarea serului anti-linfocitar, chiar a celui al anticorpilor monoclonali antireceptor al interleukinei 2 (BB10).

ANTIBIOPROFILAXIE

Decontaminarea digestivă începe cu Fluocinolon și Amfotericina B pe cale bucală.

Prevenirea hepatitei B diferă de la bolnav la bolnav:

-În principiu toți bolnavii neinfecțați sunt vaccinați

-Dacă vaccinarea nu s-a efectuat sau titrul anticorpilor este insuficient, se administrează gamaglobuline specifice în doză de 10.000 UI în primele 24h ale grefei și în ziua următoare

-Bolnavii purtători ai antigenului HBs și transplantați pentru ciroză post-virală sunt tratați prin administrare de imunoglobuline în doză de 10.000 UI la o oră după faza anhepatică, apoi 10.000 UI/24h timp de 10 zile. Prin urmare doza este de 10.000 UI/lună, în așa fel încât să se mențină titrul anticorpilor circulanți superior raportului 1/80.

-Utilizarea de imunoglobuline anti-citomegalovirus depinde de indicații specifice cazului

Au fost introduse două medicamente:

- 1.Ser antifibrinolic (aprotinina) perioperator;
- 2.Prostaglandina (PGE1) celor la care ficatul transplantat dă semne de disfuncție precoce.

PROTOCOL DE SUPRAVEGHERE POST OPERATORIE

-În primele zile, supravegherea biologică se face din șase în șase ore.

-Supravegherea morfologică se face prin echo-doppler începând din a doua zi. Dopplerul este indicat de asemenea la cea mai mică suspiciune de atingere vasculară, completat la nevoie cu o arteriografie sau scanner.

-În ziua a 10-a se practică o puncție biopsie echo-ghidată a grefonului.

-Examele biologice sunt cotidiene, prelevările pentru examinările bacteriologice, hebdomadare.

După externare, pacienții sunt examinați sistematic și investigați periodic.

DIAGNOSTICUL DE GREFON NONFUNCȚIONAL PRIMAR

Se bazează pe o citoliză severă fără tromboză vasculară, o scurgere biliară minimă și pe tulburări majore de coagulare. Majoritatea bolnavilor prezintă semne de encefalopatie și alterarea funcției renale.

DIAGNOSTICUL DE REJET ESTE HISTOLOGIC

-Rejet acut: infiltrat inflamator portal, atingere biliară și vasculară. Semne clinice și biologice specifice, însoțitoare.

-Rejet cronic: arterită spumoasă, dispariția canalelor biliare, dispariția hepatocitelor centrolobulare.

INDICAȚII DE RETRANSPLANT HEPATIC

Patru cauze principale:

- 1.Grefon nefuncțional;
- 2.Rejet;
- 3.Cauze tehnice (complicații arteriale, venoase și biliare);
- 4.Alte cauze.

Cea mai frecventă cauză este rejețul. Copiii sunt expuși complicațiilor tehnice și în particular trombozelor arteriale.

Retransplantul precoce (înainte de trei luni de la transplant) are drept cauze nonfuncționalitatea, tromboza arterială și rejețul acut.

Retransplantul tardiv are drept cauză rejețul cronic, recidiva unei hepatite virale și complicațiile arteriale.

În seria noastră repartizarea indicațiilor de retransplant s-a făcut în felul următor, respectând procentele:

- Nonfuncțional 28,6%,
- Rejet cronic 33,3%,
- Complicații tehnice 14,3%,
- Alte cauze 9,5%,
- Recidive virale 14,3%, din 21 de cazuri de retransplant.

A. Grefon nonfuncțional:

-Absența totală a semnelor de funcționare ale grefonului, ducând la deces

-Citoliză importantă, coagulopatie ce se agravează progresiv și lipsa scurgerii biliare

-Encefalopatie, insuficiență renală.

Echipa lui H. Bismuth relevă în 1991 un risc semnificativ crescut de producere a PNF la grefonii care prezintă 30% steatoză.

Echipa din Wisconsin, stabilește în 1993, principalii factori favorizanți ai PNF:

1. Legați de donator:

- Mai mult de trei zile de spitalizare,
- Vârsta peste 49 de ani.

2. Legați de grefon:

- O ischemie rece prelungită peste 18 ore,
- O steatoză importantă detectată prin examen extemporaneu,
- Practicarea reducerii în dimensiuni a grefonului.

3. Legați de beneficiar:

- O persoană prea tânără,
- Existența insuficienței renale înaintea primului transplant.

METODE TERAPEUTICE PENTRU REZOLVAREA PNF

Diagnosticul poate fi stabilit cu vigilență încă de la primele ore după transplant, mai ales dacă se asociază și anumiți factori de risc.

Începând cu 1989, Prostaglandinele PGE1 au facilitat rezolvarea disfuncției primare a grefonului. Ele au rol hepatotrofic, ameliorează fluxul arterial hepatic și rezistența la ischemie și corectează o parte din tulburările adeziunii plachetare.

Dacă evoluția este favorabilă într-un timp scurt, retransplantul poate fi evitat, însă tratamentul medical nu trebuie să întârzie prea mult momentul reintervenției, pentru a nu deteriora ireversibil funcțiile vitale.

SELECȚIONAREA GREFONULUI PENTRU A EVITA INSTALAREA PNF

R. Markin utilizează într-o serie de 385 de grefoni următoarele criterii de excludere: steatoza microvacuolară severă peste 45%, necroza ischemică întinsă, colangita cronică importantă, fibroza periductală difuză, granulomul inflamator, fibroza în punte, cancerul. Un alt mod de evaluare mult studiat și foarte interesant ar fi examenul histologic extemporaneu din momentul prelevării (J. Pruim, E. Tenvergert, M.J.H. Sloof). Recent, o echipă olandeză a realizat un studiu "caz-martor" ("title case") destinat să evalueze grefonul "ideal", în afara criteriilor histologice. Factorii de risc citați mai sus duc la eliminarea anumitor grefoni, iar penuria de grefoni face să se accepte din ce în ce mai mult și grefonii cu un anumit grad de risc.

Astfel, Pruim a respectat următoarele criterii de selecție: spitalizarea donatorului sub 5 zile, absența stopului cardiac, tensiunea arterială medie superioară valorii de 60mmHg, nivelul creatininei sub 200micromol/l, transaminaze sub 200UI și bilirubinemie sub 35mmol/l.

În seria noastră de 168 transplante, incidența PNF este de 3,5%. Au fost folosiți și grefoni cu steatoză. Din șase bolnavi cu PNF, patru sunt în viață, doi au decedat din cauza suprainfectării.

B. Rejet:

-Rejetul hiperacut este contestat de mulți autori. Aspectul clinic este cel al PNF, iar histologic, apare necroza hepatocitară;

-Rejetul acut apare între a 4-a și a 21-a zi de la transplant, dar se întâmplă să apară și mai târziu. Se caracterizează prin alterarea stării generale și prin modificări biologice hepatice. Diagnosticul de certitudine este histologic. În anii 1985, după tratamentul cu corticoizi, singurul remediu rămânea retransplantul. Descoperirea anticorpilor monoclonali OKT3 și FK506, ca și diagnosticarea precoce și completă a rejetului acut, au permis plasarea lui printre cauzele rare de retransplant hepatic. Cu fiecare episod de RA, grefonul pierde 10% din valoarea sa funcțională. 5-10% dintre rejetele acute evoluează spre rejet cronic.

-Rejetul cronic: proces distructiv cu pierderea tardivă a grefonului. Incidența sa este de 9%. Leziuni caracteristice. Factorii favorizanți: colangită sclerozantă, existența unei compatibilități HLA DR, hepatită cu CMV a primului grefon, numărul de respingeri acute, absența Azotioprinei în tratamentul imunosupresor și un alt rejet cronic. Recidiva sub o formă mai gravă se poate produce în 90% din cazuri. În formele debutante a fost propus FK 506 ca tratament preventiv al recidivei.

Aspecte imunologice: compatibilitatea ABO este o regulă majoră în transplantul hepatic. În caz de urgență nu se respectă întotdeauna această regulă, iar grefele ABO-incompatibile au o rată mică de supraviețuire.

În seria noastră au fost șapte respingeri cronice, apărute la cinci pacienți după 2-29 de luni de la grefa precedentă.

Patru dintre ei au făcut o infecție cu CMV.

În prezent doi dintre cei cinci pacienți sunt în viață. Doi au decedat foarte rapid după retransplant, iar al treilea la 18 luni de la recidiva unui colangiocarcinom.

Într-un singur caz, după un an de la transplant, se produce R.C., se efectuează retransplantul repetat după nouă luni și repetat a patra oară după două luni.

C. Cauze tehnice

a) complicații arteriale:

-tromboza arterială este frecvent întâlnită. Apar cam la 10 zile după grefă. În prezent examenul doppler permite diagnosticul precoce. Survine frecvent la copii, mai ales în cazul folosirii ficatului redus în dimensiuni. Prevenirea trombozei se face folosind:

- un timp de ischemie mai mică de 18 h,
- un tratament anticoagulant postoperator, când vasele sunt de calibru mic și mai ales la copil,
- un examen doppler înainte de a face revascularizația de urgență

-ruptura arterială: o complicație care poate duce la moarte datorită hemoragiei sau infecției rupturii. Ruptura candidozică este citată des în literatură. Unul dintre cazurile seriei noastre a suferit o disjunctie completă a pediculului în urma unei laparatomii pentru hemoragie digestivă apărută în ziua a 20-a post transplant. Refacerea nefiind posibilă, bolnavul a fost ținut în faza anhepatică printr-o anastomoză portocavă(până la obținerea unui alt grefon). În ciuda tratamentului antifungic, evoluția a fost nefavorabilă.

b) complicații venoase

-tromboza portă: mai puțin frecventă, este favorizată de calibrul mic sau existența șunturilor venoase porto-cave cu debit crescut. La copii se pot observa asocieri de tromboze venoase și arteriale(indicație majoră de retransplant)

-Sindromul Budd-Chiari este rar. Cauza este în general medicală. Tromboza supra-hepatică poate fi recidivantă dacă a fost indicația primului transplant. (Pacient care prezintă un episod infecțios după al doilea transplant apoi tromboza supra-hepatică și portală acută și decedează în timpul celui de-al treilea transplant).

-Tromboza cavei inferioare, se poate constata preoperator. În mod direct este un pericol mare pentru pacient (mai mult decât pentru grefon, fiindcă sunt atinse venele renale).

c) complicații biliare:

-incidența lor este de 11,5%, se observă existența obstacolelor pe căile biliare. Un caz din zece constituie cauză de retransplant. Cauza pierderii grefonului este o colangită cronică. Distrucția arborelui biliar este probabil consecința apariției unei angiolite în urma unei litiaze intrahepatice.

D.Alte cauze:

a) Recidiva hepatitei virale:

-Hepatita virală B: la pacienții cu hepatită cronică, fără replicare virală, riscul de recidivă sub formă gravă după transplant este redus 70%, prin administrare de gamaglobuline specifice în doze mari. Durata tratamentului este discutabilă, unii autori preconizându-l toată viața. În cazul unei recidive de ciroză, experiența noastră ne arată că un retransplant este urmat în 80% din cazuri de recidivă (dosar nr. 4). Pacient cu ciroză posthepatită B, a prezentat două recidive succesive, justificând două retransplanturi în urgență. În momentul decesului, markerii hepatitei B au fost deja puși în evidență pe cel de-al treilea grefon

-Hepatită virală C: recidiva virală C pe grefon, se produce în 70-80% dintre cazuri.

Prognosticul nu este atât de grav ca în cazul hepatitei B. poate îmbrăca o formă agresivă, cirogenă (30% dintre recidive) sau poate îmbrăca o formă de hepatopatie lent progresivă. Indicația de retransplant este discutabilă, dar evoluția imprevizibilă face discutabilă decizia luată. (dosar nr. 14) Retransplantul pentru recidivă sub formă de ciroză postvirală C, după 9 luni de la transplant decedează cu aspergiloză cerebrală la un an după retransplant.

b)Indicații rare de retransplant:

- Recidiva cancerului,
- Hepatita fulminantă "de novo" pe grefon,
- Limfoame induse,
- Infecții,
- Cauze multifactoriale.

PERIOADA POSTOPERATORIE

A.Complicații precoce

Experiența bisontină:16 reintervenții în primele luni, pentru nouă bolnavi: 8 hemoragii intraperitoneale sau hematoame, 4 intervenții pentru hemoragie digestivă, o ocluzie, un ulcer perforat, o fistulă biliară și o lobectomie hepatică stângă pentru infarctizare.

Complicațiile medicale din primele trei luni, sunt dominate de infecții bacteriene: 5 bolnavi prezintă o insuficiență renală, 8 infecții cu stafilococ și enterococ, 4 episoade de rețet acut, 3 infecții cu CMV, 3 candidoze profunde, 2 traheostomii, un infarct miocardic în reanimare.

B.Complicații tardive:

- O reintervenție la sfârșitul a 18 luni, pentru refacerea anastomozei bilio-digestive
- O reintervenție după 15 luni pentru recidivă de colangiocarcinom
- O necroză a căii biliare principale la nivelul convergenței justificând punerea unui dren biliar intern-extern până la decesul bolnavului
- O infecție cu micobacterii
- Recidive pentru colangiocarcinom, hepatite virale, rețet cronic, echinococoză alveolară
- La cei 17 pacienți, n-a fost diagnosticat nici un cancer indus

-Efecte secundare ale tratamentului imunosupresor: hipertensiunea arterială, dislipidemie, nefropatii datorate toxicității Ciclosporinei.

C.Cauze de deces:

Mai mult de 50% dintre decese au avut loc în timpul primei luni după retransplant. 80% dintre decesele din primele trei luni după retransplant, sunt datorate infecției.

Ceilalți bolnavi mor prin complicații hemoragice sau prin agravarea stării de slăbire multiviscerală preexistentă retransplantului.

Cauzele tardive ale decesului după retransplant, se aseamănă celor posttransplant.

Grafic: 11 decese: 8 în primele trei luni:

- 27,3% boala inițială,
- 45,5% cauze septice,
- 9,1% tromboze,
- 18,2% slăbire multiviscerală.

Trei decese observate tardiv, se datorează:

- cancerului (18 luni de supraviețuire)
- echinococozii alveolare (23 luni de supraviețuire),
- unei aspergiloze cerebrale (12 luni de supraviețuire).

CONCLUZII

În concluzie, dată fiind penuria de grefoni, noi putem propune câteva obiective menite să rentabilizeze numărul de grefoni disponibili:

1. Dezvoltarea unor mijloace de salvare ale grefonului, cum ar fi: tratamentul disfuncției precoce, tratamentul rejetului, prevenirea rejetului cronic, inducerea toleranței. De asemenea se poate ameliora tratamentul complicațiilor vasculare și biliare:

2. Reducerea indicațiilor de transplant prin prevenirea grefonului nonfuncțional (cercetarea soluțiilor de conservare, biopsia grefonului în vederea unei mai bune selecții).

3. Propunerea unei profilaxii antiinfecțioase adaptată beneficiarului și adaptată antecedentelor.

4. Dezvoltarea și cercetarea permanentă a tratamentului insuficienței hepatice terminale și bineînțeles a xenogrefei

În ciuda tuturor acestor speranțe, retransplantul va rămâne singurul tratament al unui anumit număr de grefe. Totul este să se amelioreze rezultatele în așa măsură încât pierderea grefonilor să fie minimă, dezvoltând la maximum șansele bolnavilor tratați.

DOSAR NR. 1

Pacientă născută în 1927, de grup sanguin B, a suferit la vârsta de 64 de ani primul transplant pentru ciroză postvirală C. Din fișa serviciului de reanimare am extras câteva date mai importante:

-Antecedente medicale: tromboză hemoroidală, infecție urinară cu Klebsiella pneumoniae, candidoză urinară,

-Mod de viață: căsătorită, cu doi copii,

-Istoricul bolii: în ianuarie 1991, prezintă o primă decompensare edemo-ascitică. Bilanțul etiologic relevă o serologie pozitivă pentru virusul hepatitei C. În iunie 1991 hematemează

și melenă prin ruperea varicelor esofagiene, necesitând transfuzii și sclerozarea acestor varice, complicate cu un ulcer postsclerotic, o encefalopatie stadiul II și o decompensare ascitică.

Bilanțul pregrefă:

-Digestiv: gastroscopic: două varice esofagiene stadiul II, tratate prin scleroză, un ulcer funcțional persistent, ecodoppler: ascită abundentă, ficat mic atrof

-Pe plan infecțios: hepatita A: IgG +

CMV: IgG+, IgM-

Hepatita C: IgG+, IgM+

(a se vedea foaia serviciului de reanimare).

-Indicația de transplant a fost stabilită fiindcă episoadele hemoragice alternează cu o encefalopatie ce se agrava progresiv.

Primul transplant efectuat în 9 septembrie 1991 a fost un grefon compatibil de grupa 0. Intervenția a fost realizată fără sunt cavo-cav și fără conservarea venei cave. S-a practicat o anastomoză coledoco-coledociană. Histologia piesei de hepatectomie confirmă ciroza postvirală și relevă un carcinom hepatocelular de 1.5cm diametru.

În ziua a 9-a posttransplant (lama 9113729) se constată leziuni portale de tipul rejetului acut de intensitate minimă, asociate cu leziuni hepatocitare de tip ischemic.

Biopsia hepatică conține spații porte, cu infiltrat inflamator moderat, format din limfocite și câteva polinucleare eozinofile. Venele din două spații porte prezintă fenomene de endotelită, la fel și trei vene centrolobulare. În hepatocitele balonizate se observă o colestază microgranulară de intensitate moderată.

5% dintre hepatocite sunt interesate de o steatoză moderată.

În sinusoid, câteva polinucleare neutrofile, precum și la nivelul colangioloel periportale. Marcaj Hbs și HBc-negative.

În ziua a 22-a biopsia relevă un rejet acut care este tratat cu corticoizi și ser antilinfocitar. Evoluția este favorabilă, în afara unei hepatite cu CMV tratată imediat după rejet.

După șase luni se confirmă histologic recidiva hepatitei C. Situația se agravează după 9 luni de la transplant când bolnava prezintă trei episoade de hemoragie digestivă în trei săptămâni.

Al doilea transplant-se efectuează cu un grefon izogrup B, intervenția efectuându-se prin conservarea venei porte a primului grefon.

Evoluția postoperatorie:

Încă de la primul transplant s-a identificat o aspergiloză maxilară. La un an de la retransplant, apar numeroase episoade de suprainfecție și o extindere progresivă a leziunilor de etmoid.

Pacienta decedează la 14 luni de la al doilea transplant.

Protocol de necropsie:

Data și ora decedului: 26.08.1993

Data și ora autopsiei: 26.08.1993

Istoricul bolii: Pacienta cu două transplante hepatice, în septembrie 1991 și iunie 1992, pentru recidivă de ciroză virală C. Pe primul ficat hepatectomizat se remarcă și prezența unui carcinom hepatocelular.

În mai 1992, debutează o aspergiloză a sinusurilor care va evolua și va atinge țesutul cerebral retro-orbital drept. Se observă tromboza sinusului cavernos și tromboza carotidei interne drepte.

Cavitate toracică:

Plămân drept și stâng de 500 și 400grame, edematoși, fără leziuni infecțioase.

Histologic: edem alveolar, congestie vasculară și câteva focare de alveolită macrofagică.

Cord - hipertrofie moderată a peretelui ventricular stâng. Nu se observă vegetații endocardice sau valvulare, nici infarct vechi sau recent. Coronarele sunt permeabile, fără tromboză și stenoză.

Aorta toracică prezenta plăci ateromatoase calcificate.

Cavitate abdominală:

Grefonul hepatic cântărește 1700g, aderă de diafragm. Pe secțiune este ferm, de culoare gălbuie, fără abcese. Anastomozele vasculare (arteriale și portale) și coledociene nu prezintă stenoză și dehiscență.

Histologie: spațiile porte sunt moderat lărgite și fibroase și prezintă infiltrat inflamator minim, limfoplasmocitar. La nivel lobular se observă o steatoză moderată (< 20% dintre hepatocite) nesistematizată, cu sediul paraportal, asociată cu infiltrat inflamator limfocitar. Nu sunt semne de rejet celular acut, nici de arteriopatie obliterantă.

Rinichii prezintă histologic o discreta fibroză interstițială.

Cutia craniană:

Se observă un abces retro-orbital drept de culoare verzuie, de-a lungul sinusului cavernos și sinusului lateral drept.

Tabelul II.

Durata	Transplant nr.1	Transplant nr.2
Ischemie rece	5415	8435
Faza anhepatica	1430	2410
Intervenție	7400	7445

Creierul cântărește 1100g. Cortexul din zonele inferioare ale lobilor parietali (drept și stâng) și al lobului frontal stâng are un aspect lacunar.

Pe secțiune se observă microabcese confluențe măsurând între 0,2-0,4cm, situate între capul nucleului caudal și nucleul palid drept.

Histologic, abcesul este constituit dintr-o masă de scleroză densă, bogată în vase și presărată cu zone de necroză putridă cu foarte numeroase filamente miceliene septate și ramificate.

Bacteriologia pune în evidență prezența unui *Aspergillus fumigatus*.

Intracerebral se observă plaje de necroză eozinofilă, punctate de rare polinucleare. Colorația PAS nu pune în evidență filamente miceliene în zona de atingere cerebrală.

Concluzii:

Abces retro-orbital drept cu atingerea cortexului cerebral.

Absența altor localizări infecțioase.

Hepatită lobulară de origine virală (virus C). Nu sunt argumente în favoarea unui rejet acut sau cronic.

DOSAR NR.2

Pacient născut în 1953, de grup sanguin A, are 34 de ani la primul transplant efectuat pentru ciroză post hepatică. A suferit 4 transplante hepatice. Primele două au fost efectuate pentru rejet cronic, la 12 și respectiv la 9 luni interval. La două luni de la al treilea transplant pacientul prezintă o insuficiență hepatică acută și va fi retransplantat în urgență.

Istoricul bolii

-ciroză post-virală din 1985 - prin P.C.R. s-a decelat virusul C ca agent etiologic.

-două episoade de hemoragie digestivă prin ruptura varicelor esofagiene și un episod de decompensare ictero-ascitică. În decembrie 1985 s-a realizat o anastomoză porto-cava.

-primul transplant în februarie 1988.

-post transplant, în ziua a 7-a s-a produs un rejet acut corticorezistent tratat cu OKT3. La o lună post transplant, prezintă o infecție cu CMV hepatic și pulmonar tratat cu Ganciclovir.

-externat în ziua a 52-a post transplant.

-după 6 luni are loc un nou episod de rejet

Tabelul I.

	Grupa sanguină	Grupa HLA	+/-	Cross-match
Transplantat	B	A2-29 B12-21 Dr7		
Primul grefon	O	A11-28 B18-22 Dr1-4	-	-
Al 2-lea grefon	B		-	-

acut tratat cu corticoizi și OKT3. Histologia succesivă demonstrează prezența semnelor hepatitei cu C.M.V. Eficacitate terapeutică mediocră. Se instalează rejetul cronic. Evoluție spre fibroză și insuficiență hepato-celulară.

-al doilea transplant în februarie 1989

-grefon de izogrup A.

-postoperator la 15 zile apare o pericardită, o septicemie cu stafilococ aureus.

-în ziua a 13-a apare un rejet acut biliar corticorezistent. Se efectuează un tratament cu BB10 (anticorpi monoclonali anti-receptor ai interleuchinei 2).

-externare la 53 de zile după transplant.

-după 5 luni, histologic se constată un rejet cronic cu paucitate de canalicule biliare. Evoluția este rapidă, alterarea stării generale este importantă, pruritul este intens.

Tabelul III.

Durata	Th 1	Th.2	Th.3	Th 4
Ischemie la rece	6 h 45	8h	4h 15	9h 35
Faza anhepatică	2h	2h	1h 54	1h 11
Intervenție	10h	7h	7h 30	18h 15
Șunt	3h 04	2h 15	1h 20	1h 40

-al treilea transplant în noiembrie 1989;

-post-transplant pacientul face un infarct miocardic infraclinic antero-apical necomplicat.

-biopsiile din a 9-a și a 23-a zi concordă cu semnele clinice și biologice pentru diagnosticul de rejet acut sever corticorezistent tratat cu OK3.

-este externat cu o colestază importantă.

-după 70 zile post grefă este respitalizată pentru suspiciunea de pneumocistoză.

-după câteva zile apare insuficiența hepato-celulară cu encefalopatie.

-histologic- hepatită acută virală cu virus C.

-evoluție spre hepatită fulminantă cu comă.

-al patrulea transplant în ianuarie 1990.

-grefon compatibil de grup 0 cu o steatoză importantă.

-intervenție lungă= 18 ore

-la trei zile post transplant, histologia decelează un rejet cronic cu evoluție subacută.

-se reintervine în ziua a 7-a pentru evacuarea unui hematom subhepatic și se constată o regresie a steatozei.

-după 40 zile are loc un episod de rejet acut tratat cu corticoizi.

-se produce o recidivă a hepatitei C sub formă de hepatită lobulară.

DOSAR NR. 3

Bărbat de 51 ani de grup sanguin A.

-din 1987 s-a detectat o fibroză hepatică congenitală la care s-a adăugat consumul de alcool.

-Primul transplant- noiembrie 1988.

-Histologia confirmă fibroza congenitală și tromboza portă.

-Post transplant puncția biopsie relevă citoliză și coagulopatie persistentă, precum și absența scurgerii biliare. În plus, encefalopatie și anurie.

-Al doilea transplant - noiembrie 1988 (la două zile după primul transplant).

-Grefonul prezintă steatoză în proporție de 30%.

-Intervenția conservă anastomoza cavă suprahepatică și anastomoza arterială.

-La două luni post transplant se produce o infecție pulmonară micotică și se instituie tratament antituberculos un an de zile.

-În prezent pacientul și-a reluat activitatea profesională prezentând o funcție hepatică normală sub dublă imunosupresie (ciclosporină+ slabe doze de corticoizi).

DOSAR NR. 4

Pacientă născută în 1945, având 44 de ani la primul transplant în urgență, efectuat pentru hepatită medicamentoasă suprapusă unei hepatopatii alcoolice.

-postoperator prezintă probleme infecțioase respiratorii, rămânând o lună în reanimare.

-la 5 săptămâni după transplant, prezintă o colecție subhepatică drenată percutanat.

-La două luni post grefă, biopsia relevă un rejet acut.

-După un an de la transplant apare o colestază și o hepatită cronică persistentă, fără markeri identificabili.

-La 18 luni post grefă apare o hepatită cu CMV și un debut de fibroză.

-La doi ani post transplant apare un rejet cronic pe fondul unei hepatite cu CMV.

-Al doilea transplant - în decembrie 1991.

-La patru zile post transplant se instalează o stare infecțioasă și apare un sindrom ocluziv ce necesită o laparotomie. Se observă o peritonită după un ulcer perforat.

-La 14 zile post operator pacienta decedează în șoc infecțios pluribacterian, depistându-se și o localizare pulmonară CMV.

DOSAR NR. 5

Bărbat de 35 de ani în momentul primului transplant.

Din 1979 pacientul este supravegheat pentru echinococoză alveolară.

Intervenții înainte de transplant:

-1979, pentru un abces parazitar al lobului stâng și anastomoza hepatico-jejunală.

-1981, dren intern-extern transhepatic pe cale percutanată.

-1983, anastomoză bilio-digestivă.

-1984, splenectomie și derivație spleno-renală.

-Primul transplant - februarie 1987.

-Hepatectomia este complicată de parazitoză și se practică o rezecție parțială a diafragmului.

-Postoperator se reintervine pentru hemoperitoneu.

-Un an și jumătate post grefă prezintă o tromboză a ramurii drepte a venei porte și o candidoză profundă.

-La 8 luni post grefă apar semnele unui rejet cronic pe fondul unei hepatite cu CMV.

-Al doilea transplant în mai 1989.

-Postoperator se efectuează drenaje pleurale și o laparotomie pentru sindrom ocluziv; este evacuat un hematom retro-hepatic suprainfectat. În lichidele de drenaj și în bilă se constată stafilococ și candida.

-La 56 zile post grefă apare o insuficiență hepatică acută; dopplerul relevă o tromboză subhepatică și portală.

-Al treilea transplant în iulie 1989.

-Intervenția s-a desfășurat într-un context de instabilitate hemodinamică. Bolnavul decedează în timpul intervenției printr-un sindrom hemoragic necontrolat.

BIBLIOGRAFIE

1. ASTARCIOGLU I, DELAUTER D, GIOGU M, BISMUTH H, FELDMAN - *The influence of the temperature of storage on survival and ultrastructure of transplanted UW-preserved rat liver grafts*, Transplantation, 1993, 55:230-234
2. *Ateliers sur les transplantation*, La lettre de l'infectiologue, 1990:30-38
3. BENOIT G, CASTING D, BENSACON H - *Optimisation du multiprelevement abdominal*, Press Med, 1989, 18:837-840
4. BISMUTH H, HOUSSIN D - *Transplantation du foie*, Rev Prat, 1986, 36:1649-1655
5. CADRANEL JF, BABANY G, OPOLON P, ERLINGER S - *Pharmacocinetique et effets hepatiques de la ciclosporine A*, Gastroenterol Clin Biol, 1992, 16:314-321
6. CALMUS Y, BIOULAC-SAGE P, HOUSSIN D, BALABAUD C - *Le rejet en transplantation hepatique*, Gastroenterol Clin Biol, 1991, 13:984-996
7. CHAPEL F, LE TREUT YP, BOTTA D, LEBREUIL G - *L'anatomie pathologique dans la surveillance du transplante hepatique*, Ann Pathol, 1992, 12:328-338
8. COLINA F - *The role of histopathology in hepatic transplantation*, Semin Diag Pathol, 1992, 9:200-209
9. SAWER DC - *The liver biopsy in transplantation*, In: Biopsy diagnosis of liver disease, Bioessays, 1990, 12:14-21
10. WOLF P, BOUDJEMA K, ELLERO B - *Transplantation d'organes*, Masson Ed, Paris 1990

Memento iatroistoriografic și farmacoistoric

Aurel Cojocaru

Iatroistoriografii și farmacoistoricii de pe diverse meridiane vor comemora în 1999 centenarul sau multicentenarul nașterii unor personalități din domeniul științelor medicale și farmaceutice a căror operă a influențat benefic evoluția acestora. Autorul rememorează contribuția acelor medici și farmaciști la evoluția medicinei și farmaciei, pentru care acest an aniversar oferă științei iatroistoriografice și farmacoistorice prilejul de a le aprofunda viața și opera. Ei aparțin sec. XVI-XIX de la Werner Rolfinck la Clarence Crafoord, unii dintre ei ca P. A. Lipmann, M. Theiler, F. M. Burnet și P. H. Müller fiind laureați Nobel.

Cuvinte cheie: istoria medicinei, istoria farmaciei

Medical and pharmaceutical historians on diverse meridians will commemorate in 1999 the centenary and multicentenary of the birth of some personalities from the area of medical and pharmaceutical sciences which work have had a benefic influence on their evolution. The author remember the contribution of those physicians and chemists for which the jubilee year offers to the iatrohistoriographic and pharmacohistorical science the opportunity to study thoroughly their life and creation. They belong to the 16th - 19th centuries from Werner Rolfinck to Clarence Crafoord, some of them as P. A. Lipmann, M. Theiler, F. M. Burnet and P. H. Muller being Nobel Prize Laureates.

Key words: history of medicine, history of pharmacy

Se aniversează în fiecare an, dintr-un sentiment al respectului față de valoare, centenarul sau multicentenarul nașterii unor mari personalități a căror spiritualitate condensată în opere durabile a marcat cultura și progresul umanității.

Medicina și-a adus aportul său incontestabil la acest progres. *Memento-ul* de față se dorește a fi o invitație la lectura operelor unor cunoscuți (sau mai puțin cunoscuți) medici, farmaciști și chimiști sau cel puțin o rememorare a contribuției lor la evoluția teoriei și practicii medicale și farmaceutice. *Variatio delectat* scrie Fedru în "Fabulae".

În 1656 Werner Rolfinck (1599-1673), născut în urmă cu patru secole, chirurg, anatomist și naturalist german, fundamentează anatomic conduita chirurgicală în cataractă.¹

Antonio Nunez Ribeiro Sanchez (1699-1783), medic portughez stabilit în Rusia, publica la Paris în 1750 "Dissertation sur l'origine de la maladie vénérienne" și la Sankt-Petersburg în 1779 "Despre băile de abur rusești" în limba țării de adopție. Contemporanul său Paul Gottfried Werlhof (1699-1767), medic german care a practicat medicina mult timp la Hanovra ne dă în 1735

prima descriere a purperei hemoragice ("Morbus maculosus Werlhofii"). Coleg de generație cu Sanchez și Werlhof, Torkos Jusztus János (1699-1770), medic și farmaco-chimist maghiar stabilit la Bratislava redactează în 1745, în patru limbi, Taxa Pharmaceutica Posoniensis folosită orientativ și în Transilvania, străveche vatră românească.^{1,2}

În acest an aniversăm de asemenea două secole de la nașterea lui Ch. Locock, P.P. Ménière, V. Priessnitz, N. Gănescu și Grósz F.

Sir Charles Locock (1799-1875), medic și farmacolog englez (Londra), recomandă în 1851 administrarea în epilepsie a bromurii de potasiu. Prosper Paul Ménière (1799-1862), medic francez (Paris) născut la Angers, descrie sindromul de claudicație intermitentă a labirintului (vertij auricular) ce-i poartă numele, într-un memoriu publicat în "Gazette médicale de Paris" (1861) și intitulat: "Mémoire sur les lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme". Atașat de studiile clasice publică: "Études médicales sur les poètes latins" (1857) și "Cicéron médecin" (1862). Lui Vincenz Priessnitz (1799-1851), coleg de generație cu cei menționați, terapeut german (Gräfenberg), îi datorăm începutul acțiunii de popularizare a hidroterapiei (1829). Doctorul Nicolae Gănescu (1799-1875), membru al Comisiei doctoricești din București, a luat parte alături de alți medici animați de spirit civic la organizarea sănătății publice din Țara Românească. În 1848 îl găsim

în rândurile revoluționarilor pașoptiști: este militant al presei democratice, redactor al "Foi satului" editată de Nicolae Bălcescu, marele gânditor democrat - revoluționar și istoric român. În fine, *Grosz Frigyes* (1799-1858), medic oftalmolog din Transilvania (Oradea) publică la Viena în 1826 o lucrare de popularizare a cunoștințelor de farmacie și terapie domestică: "De chinina et cinchonina" și înființează în 1830 la Oradea un Institut pentru vindecarea orbilor săraci, așezământ în care asistența medicală era gratuită.^{1,2,3,4}

În 1999 se va comemora pe diverse meridiane ale lumii centenarul nașterii lui J.F. Fulton, F.A. Lipmann, M.L. Tainter, M. Theiler, L.Fr. Fieser, S. Lepkovsky, Ch.H. Best, E.D. Wittkower, F.M. Burnet, F. Ch. Dodds, P.H. Müller, C. Crafoord, A.L. Measnikov, A.V. Kibeakov, G.P. Rudner, E. Aburel, D. Theodorescu, A. Mavrodin, C. Popescu.

John Farquahar Fulton (1899-1960), medic, fiziolog și iatroistoriograf american (Yale) publică la Baltimore (1926): "Muscular contraction and the reflex control of movement" și dezvoltă prin substanțiale articole cercetările de istoria medicinei în S.U.A. *Fritz Albert Lipmann* (n.1899), medic și biochimist american de origine germană (Med. School, Univ. Harvard, Boston) a cercetat mecanismul de transmitere a energiei în țesuturile vii și funcțiile coenzimei A. În 1953 Sir Hans Adolf Krebs (Universitatea din Sheffield, Marea Britanie) și F. A. Lipmann primesc Premiul Nobel pentru descoperirea coenzimei A și a importanței acesteia în metabolismul intermediar. *Maurice Lane Tainter* (n. 1899), farmacolog american, colaborator al lui Lloyd Custer Miller (n. 1907), elaborează împreună o formulă perfecționată de calcul al dozei letale a drogurilor (1944). *Max Theiler* (1899-1972), microbiolog și fiziopatolog american de origine sudafricană împreună cu Eugen Haagen, un alt microbiolog american, cultivă virusul febrei galbene ceea ce creează perspectiva preparării vaccinului antimaril obținut prima dată de microbiologul american Andrew Watson Sellards (1884-1942). În 1951 lui Max Theiler i se decernează Premiul Nobel pentru adaptarea unei sușe de virus amaril pe creierul de șoarece, neinfecțantă pentru om dar imunogenă, respectiv pentru descoperirile privind febra galbenă și mijloacele de a o combate. Biochimistul american *Luis Frederick Fieser* (n. 1899) sintetizează în 1939 vitamina K izolată în prealabil de Dam, Doisy și Almquist. *Samuel Lepkovsky* (n. 1899), biolog american de origine poloneză (Berkeley, California, S.U.A.), studiază împreună cu

biochimistul american Robert Runnels Williams (1886-1965) vitamina B₁ (1940) după ce A. Windaus și R. R. Williams stabiliseră în 1931 formula chimică a vitaminei B₁.^{1,5,6}

Charles Herbert Best (n. 1899), student fiind, a colaborat cu profesorul Frederick Grant Banting (Toronto) la descoperirea insulinei. *Paulescu* care dedicase peste două decenii studiului relației dintre metabolismul glucidic și pancreas obține la câinii pancreatectomizați și tratați cu pancreina (un extract de pancreas) scăderea glicemiei și glicozuriei. Lucrarea sa privind descoperirea insulinei: "Recherches sur le rôle du pancreas dans l'assimilation nutritive" a fost publicată în "Archives internationales de physiologie" (Liege) în 31 august 1921. În decembrie 1921, Banting, Best și J.J.R. Macleod (în al cărui laborator au lucrat primii doi) au comunicat la Societatea americană de fiziologie descoperirea insulinei. Comitetul Nobel i-a omis, nedreptățindu-i atât pe Paulescu care definea prioritatea descoperirii cât și pe Best de la decernarea în 1923 a Premiului Nobel pentru fiziologie și medicină, acordat lui Sir Frederick Grant Banting și Sir John James Richard Macleod. Mai târziu Best va deveni un ilustru profesor de fiziologie, autorul împreună cu Norman Burke Taylor al unui celebru tratat de fiziologie apărut în numeroase ediții (prefața primei ediții este datată 15 octombrie 1936). E regretabil ca în acest remarcabil tratat consacrat bazelor fiziologice ale practicii medicale, profesorii Best și Taylor (ultimul fiind și profesor de istoria medicinei și literatură medicală la "University of Western Ontario" (London, Canada) nu recunosc prioritatea lui Paulescu scriind: "Banting and Best (working in the Macleod's laboratory) (1922) were the first (n.n.) to obtain a preparation containing the antidiabetic hormone".⁷

Eric David Wittkower (n. 1899), psihiatru german stabilit în Canada, publică la Toronto în 1965: "Psychological and allergic aspects of asthma".^{1,5,8,9,10}

Sir Frank Macfarlane Burnet (1899-1985), microbiolog australian (Institutul de Cercetări Medicale "Walter and Elisa Hall", Melbourne) a descoperit agentul etiologic al febrei de Queensland (1937) și împreună cu J.Fr. A.P. Miller, R.A. Good și B.H. Waksman a pus în evidență rolul timusului în reacția de apărare specifică (funcția imunologică a timusului). În 1960 lui Sir Frank Macfarlane Burnet și Sir Peter Bryan Medawar (de la Universitatea din Londra) li se decernează Premiul Nobel pentru descoperirea fenomenului de toleranță imună.^{1,11}

Sir *Edward Charles Dodds* (1899-1973), biochimist englez, obține în 1938 împreună cu Robert Robinson (n. 1886), alt biochimist englez (laureat Nobel, 1947), estrogeni sintetici artificiali: stilbestrolul, hexestrolul și dinestrolul.¹

Paul Hermann Müller (1899-1965), chimist și biolog elvețian (laboratoarele firmei J.R. Geigy, Basel) descoperă în 1939 proprietățile insecticide ale diclordifeniltriclorometilmetanului (DDT) iar în 1948 pentru prepararea și demonstrarea efectului letal al DDT-ului asupra artropodelor i se decernează Premiul Nobel pentru fiziologie și medicină.^{1,12}

Chirurgul suedez *Clarence Crafoord* (n. 1899), specialist în chirurgie toracică (Stockholm), operează în 1944 cu Carl Gustav Wilhelm Nylin (1892-1961), un alt chirurg suedez, stenoza istmului aortic.^{1,5}

Medicul italian *Luigi Condorelli* (n. 1899) menționat de Adalberto Pazzini în celebra lui "Storia dell'arte sanitaria" obține în 1937 primele mediastinografii gazoase.^{1,13}

Coleg de generație cu cercetătorii susmenționați, clinicianul rus *Aleksandr Leonidovici Measnikov* (1899-1965), publică la Leningrad (actualul Sankt-Petersburg) în 1946 un studiu în limba rusă asupra hepatitelor epidemice și descrie formele epitelială și mezenchimală ale bolii. *Aleksei Vasilievici Kibeakov* (n. 1899), fiziolog rus, cercetează transferul umoral al excitației de la un neuron la altul și publică în 1933 un studiu asupra acestui subiect în "Kazanski meditsinski jurnal". Un alt clinician rus *Gheorghe Pavlovici Rudnev* (n. 1899) se consacră studiului bolilor infecțioase (Institutul de medicină din Daghestan, Mahacikala) și elaborează în 1945 o metodă de vaccinare împotriva brucelozelor în două etape.^{1,14}

În România, *Dan Theodorescu* (1899-1948), născut la Tulcea, distins chirurg și stomatolog, aduce în perioada dintre cele două războaie mondiale contribuții substanțiale la creșterea prestigiului învățământului medical superior. Este considerat creatorul școlii moderne de stomatologie. A preluat în 1938 conducerea Institutului de stomatologie din București (înființat în 1929) și ulterior Catedra de clinică stomatologică (din 1939). A editat "Revista română de stomatologie" (1937) și a înființat "Societatea română de stomatologie" (1938). Elev al profesorilor Thoma Ionescu, Amza Jianu și Dimitrie Gerota, cu substanțiale studii pariziene și vieneze de perfecționare în chirurgia stomatologică, Dan Theodorescu a elaborat metode originale: reducerea fracturilor arcadei zigomatice pe cale temporală, rezecția

apofizei coronoide în constricții sau metoda marsupializării și electrocoagulării în ranulă (formațiune chistică de origine congenitală a planșeului bucal). A ținut conferințe de succes pentru marele public privind problema asistenței stomatologice.^{1,4,5,16}

Profesorul *Eugen Aburel* (1899-1975), absolvent al Facultății de medicină din Iași (1923), inițial asistent la Clinica de obstetrică și ginecologie din Iași, studiază între 1928-1931 această specialitate la Paris cu profesorii Le Lorier, J.L. Faure și H. Vignes - fără a-i omite pe Brindeau și Lapique. Reîntors în țară, îl regăsim profesor universitar la Iași (1936-1947) și București (1951-1957). A scris tratate de referință în domeniu: "Tuberculoza genitală" (1958), "Ginecologia" (1959), "Obstetrică și ginecologie" (1962, 1975). A fost membru al mai multor academii și i s-a decernat pentru activitatea sa științifică de către Academia franceză ordinul "Les palmes académiques". În 1992 a fost ales membru post-mortem al Academiei Române.^{17,18}

Fizicianul și chimistul român *Alexandru Mavrodin* (n. 1899), profesor universitar (București), publică în "Medicul roman": "Cercetări chimice și clinice în legătură cu noua clasă de compuși sulfamidoidați". Face parte din Comisia pentru redactarea Farmacopeei Române, ediția a VI-a (1948). A condus disciplina de Industria medicamentelor chimice ulterior Disciplina de chimie organică (1951-1969), orientând cercetările spre obținerea prin sinteză de compuși de interes farmacologic și spre realizarea de medicamente. A făcut cercetări în domeniul reacției organomagneziene, obținând doctoratul în științe la Paris sub îndrumarea profesorilor A. Haller și E. Blaise. A sprijinit activitatea Societății de științe farmaceutice din România constituită în 1934 din inițiativa profesorului I. Vintilescu.^{1,2,15}

Farmacistul și chimistul *Constantin I. Popescu* (1899-1993), profesor universitar (București) își aduce aportul la promovarea farmaciei galenice. Al. Ionescu-Matiu (1893-1975), doctor în chimie (Geneva), profesor universitar la Iași și București, publică împreună cu Constantin Popescu la Iași în 1932 un "Tratat de Farmacie Galenică", reeditat de aceiași autori la București în 1935. În 1948 îl găsim pe profesorul C. Popescu la conducerea Disciplinei de tehnică farmaceutică, ulterior a Laboratorului de tehnică farmaceutică (1950-1951), organizat ca secție galenică a Institutului Chimico-Farmaceutic. Publică în "Revista Farmaciei" și în "Buletinul Societății de Științe

Farmaceutice din România", cu predilecție studii de biochimie și de chimie alimentară. Scrie, împreună cu Cl. Briileanu un "Îndreptar farmaceutic" (1976).^{2,15}

O cercetare mai amănunțită a vieții și operei tuturor acestor înaintași de la W. Rolfinck la G.P. Rudnev și de la N. Gănescu la D. Theodorescu, dintre care unii ca F.A. Lipmann, M. Theiler, F.M. Burnet și P.H. Müller sunt laureați Nobel, ar merita să fie întreprinsă și la noi în țară, prin cooperarea dintre specialiștii interesați în evoluția propriei lor specialități și iatroistoriografii și farmacoistoricii din vechea și mai tână generație.

BIBLIOGRAFIE

- BRATESCU G (sub îngrijirea) - *Dicționar cronologic de medicină și farmacie*, Editura științifică și enciclopedică, București, 1975
- IZSAK S - *Farmacia de-a lungul secolelor*, Editura științifică și enciclopedică, București, 1979
- HIRSCH A (herausgegeben von) - *Biographisches Lexikon der hervorragenden Aerzte aller Zeiten und Völker, Band I-VI*, Urban Ec Schwarzenberg, Wien und Leipzig, 1884-1888
- BOLOGA VL, BRATESCU G, DUFESCU B, MILCU ȘT M - *Istoria medicinei românești*, Editura medicală, București, 1972
- BOLOGA VL, BERCUY CI, BRATESCU G, VATAMANU N - *Istoria medicinei universale*, Editura medicală, București, 1970
- MAGNER LN - *A History of Medicine*, Marcel Dekker Inc, New-York-Basel- Hong-Kong, 1992
- BEST CH, TAYLOR NB - *The physiological basis of medical practice*, E & S Livingstone Limited, Edinburgh - London, 1966:1341-1367
- HASTINGS P - *Medicine, An International History*, Ernest Benn, London & Tonbridge, 1974:127
- IFTIMOVICI R - *Istoria medicinei*, Editura ALL, București, 1994:281-335
- SOURNIA J-CH - *Histoire de la medecine et des medecins*, Larousse, Paris, 1991:444
- ABRAMOFF P, LA VIA M F - *Biology of the Immune Response*, Mc Graw-Hill Book Company, New-York - St Louis-San Francisco-Düsseldorf-London-Mexico-Panama-Sydney-Toronto, 1970
- MEYER-STEINER TH, SUDHOFF K - *Illustrierte Geschichte der Medizin*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1965
- PAZZINI A - *Storia dell'arte sanitaria dalle origine a oggi*, Edizioni Minerva Medica, Torino, 1974, 2:1533
- ROJDESTVENSKI V - *Rudnev Gheorghe Pavlovici* în AN Bakulev (glavnii redaktor): *Bolșaiia mediținskaia ențiklopedia*, GNISE, Moskva, 1962, 28:1231
- SPIELMANN J, BAICU GRAZIELLA (sub coordonarea) - *Istoria științelor farmaceutice în România*, Editura medicală Amaltea, București, 1994
- SETLACEC D - *Medicina românească-medicina europeană 1918-1940*, Editura Humanitas, București, 1998:194-198
- FRÂNCULESCU MIHAELA - *Profesorul Eugen Aburel - 100 de ani de la naștere. Omagierea, Viața medicală*, 1999, 7:5
- POPESCU P - *Profesorul Eugen Aburel - 100 de ani de la naștere. Evocarea unui mare maestru, Viața medicală*, 1999, 7:5

In memoriam

Aurel Cojocaru, Ludovic Ernest Racz

Autorii relevă particularitățile personalității dr. Orbán János, șef lucrări la Disciplina de Istoria medicinei, stomatologiei și farmaciei a U.M.F. Târgu-Mureș care la 19.10.1998 a decedat în urma unei îndelungate suferințe. Colaborator al lui Spielmann József, la rândul său elev a lui V.L. Bologa, doctorul Orbán János s-a remarcat în cercurile medicale și literare românești și maghiare prin competența sa profesională, înalta probitate științifică și umanismul său generos. Teza sa de doctorat: "Aspecte din contribuția școlii clujene la dezvoltarea medicinei patriei noastre (1775-1930)" relevă aportul medicilor transilvăneni la edificarea culturii românești.

The authors emphasize the particularities of the personality of János Orbán MD, formerly lecturer at the Department of History of Medicine, Pharmacy and Dentistry of the U.M.P.H. of Târgu-Mureș. He died on Oct. 19th 1998 after a painful illness. Co-worker with J. Spielmann, in his turn a pupil of V. L. Bologa, dr. Orbán excelled in the Romanian and Hungarian medical society for his high-level proficiency, his scientific faithfulness and his generous humanity. His thesis entitled: "Aspects of contribution of the medical school of Cluj to the development of the medicine in our country (1775 - 1930)" reveals the contribution of Transylvanian physicians to the development of the Romanian culture.

Într-o zi de octombrie (19.10.1998) ne-a părăsit pe neașteptate un coleg drag a cărui discreție era pe măsura amplitudinii temperamentului său vulcanic și a cărui competență profesională nu a fost pusă la îndoială de nimeni.

Format la școala ilustrului savant român V.L. Bologa, al cărui elev fusese însuși profesorul Spielmann József care i-a condus lucrarea de doctorat în iatroistoriografie: "Aspecte din contribuția Școlii clujene la dezvoltarea medicinei patriei noastre (1775-1930)", Orbán János, născut într-o familie modestă la Lueta (jud. Harghita) la 7 februarie 1929, după terminarea studiilor universitare lucrează timp de șase ani ca medic în raionul Negrești (pe atunci regiunea Maramureș), fiind apreciat și iubit pentru cunoștințele profesionale și conduita sa deontologică de toți bolnavii săi fără excepție.

Reîntors la Târgu-Mureș a lucrat mai întâi la Disciplina de sănătate publică, preocupându-se concomitent la Spitalul Municipal nr. 2 și de problemele de organizare sanitară a orașului, iar ulterior la cea de Istoria medicinei sub conducerea lui Spielmann József.

A fost un didact de o remarcabilă conștiinciozitate, sever cu sine, interesat nu numai de domeniul strict al iatroistoriografiei, istoriei farmaciei și sănătății publice, ci și de istoria culturii, având numeroși prieteni printre scriitori

istorici, artiști. Oricine l-a abordat în orice problemă umană a găsit la el un suflet deschis. După pensionarea prof. dr. doc. Spielmann József, șeful de lucrări dr. Orbán János a preluat conducerea Disciplinei de istoria medicinei până în octombrie 1991. Pensionat fiind, și-a continuat activitatea, chinuit de boală, până în 1997, asumându-și cu curaj propriul destin.

A sprijinit mișcarea iatroistoriografică din țara noastră cu întreaga sa energie. Iată textul cred, edificator, al unei scrisori redactată la Cluj în 20.07.1967, de unul dintre cei mai iluștri iatroistoriografi români ai tuturor timpurilor, V.L. Bologa care era și un mare european: "Scumpe Coleg Dr. Orbán / Buna reușită a Simpozionului nostru se datorește în mare parte excelenței organizării locale în Târgu-Mureș. Îmi dau foarte bine seama că Dvs. cu chibzuială, calm și tact ați avut o mare parte de contribuție la acest succes. / Vă rog să primiți din partea mea asigurarea deosebitei aprecieri și recunoștințe pentru strădania Dvs. / Cu cele mai bune sentimente, Valeriu L. Bologa (semnătura)."

Doctorului Nicolae Georgescu-Tulcea, care-l rugase să dea informații în legătură cu un medic ardelean care practicase medicina în Dobrogea, Orbán János îi dă informațiile cerute, încheindu-și scrisoarea din 24.10.1975 cu deosebită curtoazie: "Dacă vă mai pot ajuta cu

ceva în plus, cu cea mai mare plăcere Vă stau la dispoziție. Cu deosebită stimă (semnătura)".

Articolele sale științifice și informații de aceeași natură i-au fost solicitate între alții de Max Geschwind (New York), Thomas Breier (Timișoara), V. Manoliu Giulești (București), Florea Marin (Cluj-Napoca), de redactori ai revistelor "Muncitorul sanitar", "Munca sanitară", "A Het", "Korunk", "Orvosi Hetilap", "Klinische Wochenschrift", etc.

Prin activitatea sa științifică a pus în valoare personalități ale vieții medicale din Transilvania-străveche vatră românească-cu solitudinea omului de cultură, scriind cu aceeași ardoare despre medicii maghiari sau germani care au pus o cărămidă la edificarea medicinei românești și nu în ultimul rând cu profundă venerație despre mari medici români: "Prin exemplul unor savanți români-scria la 6.04.1987 - ca Victor Babeș, Gheorghe Marinescu, Ion Cantacuzino, C.I.Parhon, Francis Iosif Rainer și alții am arătat că marii creatori au fost întotdeauna în prima linie a progresului științific și al societății în același timp."

În aceeași manieră, scriind despre Valeriu Lucian Bologa atrăgea atenția că în Germania, despre viața și opera marelui savant, se elaborează lucrări de licență, fapt care relevă stima de care se bucură în străinătate iatroistoriograful român.

Prin trecerea sa în neființă, Orbán János a lăsat în urma sa durerea resemnată a familiei sale, regretele sincere ale celor care l-au cunoscut și mesajul de continuitate în cercetările iatroistoriografiei românești, făcute cu probitate și necurmată străruință.

Rămânem îndatorați Doamnei doctor Méhes Gizella, soția regretatului nostru coleg, pentru documentele și informațiile biografice pe care a avut amabilitatea să ni le pună la dispoziție.

Prof. dr. Aurel Cojocaru

Disciplina de istoria medicinei, stomatologiei și farmaciei

Conf. dr. Răcz Ludovic Ernest

Disciplina de anatomie și embriologie



MIHÁLKOVICS GÉZA (1844-1899)

/Megemlékezés halálának 100. Évfordulója alkalmából/

Rácz Lajos -Ernő

Autorul face o terecere în revistă a activității științifico-didactice a profesorului Miháلكovics Géza, anatomist și embriolog ilustru, continuator al operei lui J. Lenhossék. Sunt consemnate contribuțiile sale la dezvoltarea anatomiei, histologiei și embriologiei. Pe terenul didactic se remarcă cu manualele de anatomie descriptive și topografice. A tradus în limba maghiară Manualele de Anatomie ale lui K. Krause, care au fost folosite ca surse de inspirație și de documentații atât pentru studenți, cât și pentru anomiști. Savant și didact maghiar a creat printr-un efort susținut o remarcabilă școală de anatomie, de factură europeană. Cuvânt cheie: istoria medicinei, Miháلكovics Géza, anatomie, embriologie

The author reviews scientific and teaching activity of professor Miháلكovics Géza (1844-1899) illustrious anatomist and embryologist, who continued the work of J. Lenhossék. There are emphasized contributions to the development of the anatomy, histology and embryology. On the field of the education are to be recalled some handbooks of descriptive and topographic anatomy. He translated into Hungarian the handbook of anatomy of K. Krause used as source of inspiration and documentation both students and anatomists. As a Hungarian scientist and teacher, he created by a prolonged effort an important anatomical school of European size.

Key word: History of medicine, Géza Miháلكovics, anatomy, embryology



MIHÁLKOVICS GEZA
1844-1899

Miháلكovics Géza a budapesti Tudomány – Egyetem tanára, az anatómia és embriológia kiváló művelője, a Magyar Tudományos Akadémia tagja, Pesten, 1844 január 29 – én született értelmiségi családból, apja ügyvéd volt. Gimnáziumi tanulmányai

befejezése után, beiratkozott a Pesti Tudomány – Egyetem orvosi szakára. Diákévei alatt kitűnt szorgalmával és komolyságával. Sokat boncolt és tanult, ezért professzora, Lenhossék József, már hallgató korában demonstrátornak hívta meg az anatómiai tanszékre. Egyetemi hallgató korában két díjat nyert bonctani és sebészeti témákból. 1869 – ben orvosdoktorrá való felavatása után, Lenhossék professzor kinevezte tanársegédjének az anatómiai tanszékre, ahol három évet dolgozott. Az akkori szokásoknak megfelelően, a fiatal abszolvensek már kórházi munkát vállalhattak, Miháلكovics Géza, Kovács József sebész professzor által vezetett sebészeti klinikára jött át, ahol alorvosként dolgozott. Itt csak egy félévet maradt, mert az egyetemen igen lekötötte a buvármunka. Tanhoffer Lajos professzor vezetése mellett szövettani kutatásokat végez. Ekkor kezdett elmélyülni az embriológiában is. 1871 – ben Schordann ösztöndíjat kapott s ezzel megkezdte külföldi tanulmányait. Először Bécsbe ment, ahol K. Told professzornál végez embriológiai és összehasonlító szövettani tanulmányokat. Innen egy év múlva Lipcsébe utazott, ahol W. Ludwig intézetében a here szerkezetét tanulmányozta.

Kutatásainak eredményeiről egy nagyméretű dolgozatot írt, amely hosszú ideig forrásmunka volt. 1873 – ban H.G.W. Waldeyer professzor mellett tanársegédként dolgozott a Strassburgi Orvostudományi-Egyetem Anatómiai tanszékén.

Itt az agyvelő fejlődését tanulmányozta. Igen terjedelmes dolgozatát, az említett témával kapcsolatosan, Strassburgban és Budapesten is közölték. Ennek alapján magántanári képesítést nyert. Strassburgban 1875-ig tartozkodott, mert a pesti egyetem orvosi kara Mihálikovicsot kinevezte a fejlődéstan és tájanatómia tanárává. Később a két tudományág külön tanszékké egyesült, amelyre Mihálikovics Gézát professzorrá nevezték ki. Így a II. számú Bonctani Intézet igazgatója lett. 1888 – ban meghalt Lenhossék József professzor, utóda Mihálikovics lett és átvette az I.számú Bonctani Intézet vezetését. A II. számú Bonctani Intézet igazgatói munkáját Tanhoffer Lajos professzorra bízták, aki korábban az Állatorvosi Karon élettant és szövettant tanított. Mihálikovics Géza abban az időszakban nagy értelemmel folytatta a tudományos munkáját a bonctan és az embriológia terén. Ejjelt naplá téve dolgozott, közben 1888- ban megírta "A leíró emberbonctan és tájbonctan tankönyve" – t 3, amelyben mesteri módon beépítette saját vizsgálati eredményeit, az addig hiteles irodalmi adatok mellé. Ez az 1619 oldalas tankönyv inkább anatómusoknak íródott, mert a főtémákat alposan, jól dokumentált konkrét sőt orvostörténeti adatokkal magyarázta. A második kiadásban, amelyet ugyancsak a Franklin Társulat jelentetett meg Budapesten, helyenként – a diákság érdekében – a szöveget lerövidítette és a kérdésekhez vágó ábrákkal látta el.

A Magyar orvosi Könyvkiadó Társulat adta ki 1881 – ben az "Általános Bonctan" című kézikönyvet,² amely tartalmazza az általános szövettant, embriológiát és bibliográfiai utalásokat. Jelentős munkája még, az 1892-ben megjelent „A központi idegrendszer és érzékszervek morfológiája” című tankönyve. Közvetlenül a halála előtt jelent meg „Az embriológia” első kötete. Kutatói munkájából származó dolgozatai közül a legjelentősebbek a „Wirbelsäule und Hirnanhang”; „A herecsövek szerkezete”; „Vizsgálatok az orr és járulékos üregeinek fejlődéséről”; „A Jakobson-féle szerv”; „Vizsgálatok a gerinces állatok kiválasztó és ivarszerveinek fejlődéséről” (ma is alapvető forrásmunka). „Adatok a madárszem fésűjének szerkezetéhez és fejlődéséhez” stb. Dolgozatait magyar és külföldi szaklapokban közölte. Igen nagy visszhangot és elismerést nyert a szakmai körökben az, hogy az Orvosi Kiadó Társulat megbízásából magyar nyelvre fordította Karl Fr.T.Krause saját vizsgálatait nyomán írt, de W.Krause által átolgozott „Handbuch der menschlichen Anatomie” (A leíró

emberbonctan kézikönyve) I. és II. kötetét./ 1881/, különös tekintettel az orvostanhallgatók, gyakorló orvosok, sebészek és törvényszéki orvosok igényeire. „Az agyvelő fejlődéséről”¹ írt munkáját a M.Tud.Akadémia 1882-ben a nagy díjjal jutalmazta, az „Általános bonctan” – át az Orvosegylet a Ballassa – féle jutalomdíjjal tüntette ki, „A központi idegrendszer és érzékszervekről” írt munkájáért 1893 – ban Mészáros Károly – féle díjban részesült. Munkáit belföldi és külföldi szaklapok egyaránt közölték, így „Vizsgálatok a gerinces állatok kiválasztó és ivarszerveinek fejlődéséről,” című munkája a M. Tud. Akadémia kiadásában 1884 –ben és a Krause folyóiratában, a Monatschrift für Anatomie und Physiologie című lapban jelent meg. Emberi magatartása úgy az oktatásban, mint a tudományos. Kutatásban példaadó volt. Számos bel.-és külföldi szakkörök részéről is gazdag elismerésben részesült, ezért számos magyar és külföldi tudományos egyesület választotta tiszteletbeli, illetve dísztagjává. Az M.Tud.Akadémia 1879-ben levelző, 1884-ben rendes tagjai sorába választotta.1888-ban prodékán, 1892 dékán volt az Orvosi Karon, majd az 1898/1899-es tanévre az Egyetem rektorává választották. Választmányi tagja volt a Természettudományi Társulatnak, ahol az Állattani szakosztály ülésein főleg összehasonlító anatómiai előadásokat tartott. Példaadó munkája és sokoldalú alapos tudása számos tanítványát maga köré vonzotta, akikből oly neves tudósok kerültek ki, mint: Korányi Sándor, Onody Adolf, Wettengl Károly,¹ Perényi József, Erdős János, Farkas Jenő és Tellyesniczky Kálmán, akik tovább vitték a morfológiai tudományokat, vagy beépítették a Medicina klinikai szakágaiba.⁵ Mihálikovics Géza élete utolsó évtize deiben vérző gyomorfekélybetegségben szenvedett.

A gondos ápolás következtében feljavult és sokírányú feladatát sikerült elvégeznie. Különösen a rektori feladatai erősen igénybe vették szervezetét, annyira, hogy előadásait már nehezen tudta megtartani. Barátai, munkatársai és a család féltő figyelmeztetése ellenére is tovább dolgozott. Betegsége malignizálódott, így egészsége a gondos kezelés ellenére tovább romlott és 1899 július 12 – én Budapesten meghalt.

Mihálikovics Géza élete és munkássága kora- és jelen morfológusainak példaképe volt.⁶ Nagyszabású munkájával méltán emelte ki mind a hazaiak, mind a külföldiek tiszteletét. Az általa vezetett anatómiai tanszék európai hírnévre tett szert. Megbecsülését már életében

számosan, mint Lenhossék József, ifj. Lenhossék Mihály, H.G.W. Waldeyer, G. Schwalbe és mások különböző alkalmakkor nagy elismeréssel méltatták. Így válnak igazzá Pónori Török Emil rektor utolsó üdvözlő szavai a nagy halott felett: "Testedet, azt a halál el tudja enyésztem végképp; lelkedet, érdemedet el nem emészti soha."⁵ Mihálkovics Géza tudományos tevékenységének elemzése még életében megtörtént, így nevét ma folyóiratok, enciklopédiák és tankönyvek idézik, ezáltal méltó helyet kapott az anatómia, szövettan, embriológia és az összehasonlító anatómiában.⁷

IRODALOM

1. KRAUSE K FR T – *A leiró Emberbonctan Kézükönyve I. És II. kötet*, Franklin Társulat Budapest, 1881
2. MIHÁLKOVICS G – *Általános Bonctan*, Franklin Társulat Budapest, 1881
3. MIHÁLKOVICS G – *A leiró Emberbonctan és Tájbonctan Kézükönyve*, Franklin Társulat, Budapest, 1888
4. SZUMOWSKI ULÁSZLÓ – *Az Orvostudomány Története*, Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat Budapest, 1933
5. ALLODIATORIS IRMA – *Mihálkovics G.*, (1844-1899) *Élővilág* IV Évfolyam, 4 sz. 1959
6. KISS F – *Rendszeres Bonctan. Medicina Kiadó*, Budapest 1960
7. RÁCZ LAJOS ERNŐ – *Az Orvostörténelmi előadások: Az Anatómia Története*, Kézirat, Marosvásárhely, 1999



	Cefalosporine				Aminoglicozid	Glicopeptid
	generația I	generația II		generația III		
	Kefzol cefazolin	Mandel cefamandol	Lifurox cefuroxim	Kefadim ceftazidim		
Germeni gram +						
Streptococ grup A,B,C,G	+	+	+	+	O	+
Streptococ pneumoniae	+	+	+	+	O	+
Stafilococ aureu meticilinosensibil	+	+	+	+	+	+
Stafilococ aureu meticilinorezistent	O	O	O	O	O	+
Enterococcus faecalis	O	O	O	O	+	+
Germeni gram -						
E. Coli	+	+	+	+	+	O
Klebsiella sp.	+	+	+	+	+	O
Enterobacter sp.	O	O	±	+	+	O
Pseudomonas aeruginosa	O	O	O	+	+	O
Proteus mirabilis	+	+	+	+	O	O
Moraxella catarrhalis	+	+	+	+	+	
Haemophilus influenzae	+	+	+	+	+	
Neisseria meningitidis	O	+	+	+	O	

Kefzol

Profilaxie eficientă la un cost redus.
Spectru larg, acoperind majoritatea germenilor uzuali.

Mandel

Un plus de eficiență pentru pacienții chirurgicali.
Succese terapeutice în chirurgia biliară, cardiovasculară, ortopedie, ginecologie

Lifurox

Eficiență dovedită în numeroase tipuri de infecții.
Stabilitate remarcabilă la acțiunea β -lactamazelor.

Kefadim

Soluția rapidă în infecțiile severe nosocomiale.
Cea mai eficientă cefalosporină împotriva Pseudomonas Aeruginosa.

Vancomycin CP

40 de ani de succes terapeutic împotriva stafilococilor inclusiv a celor
meticilinorezistenți.
Singura vancomicină purificată cromatografic.

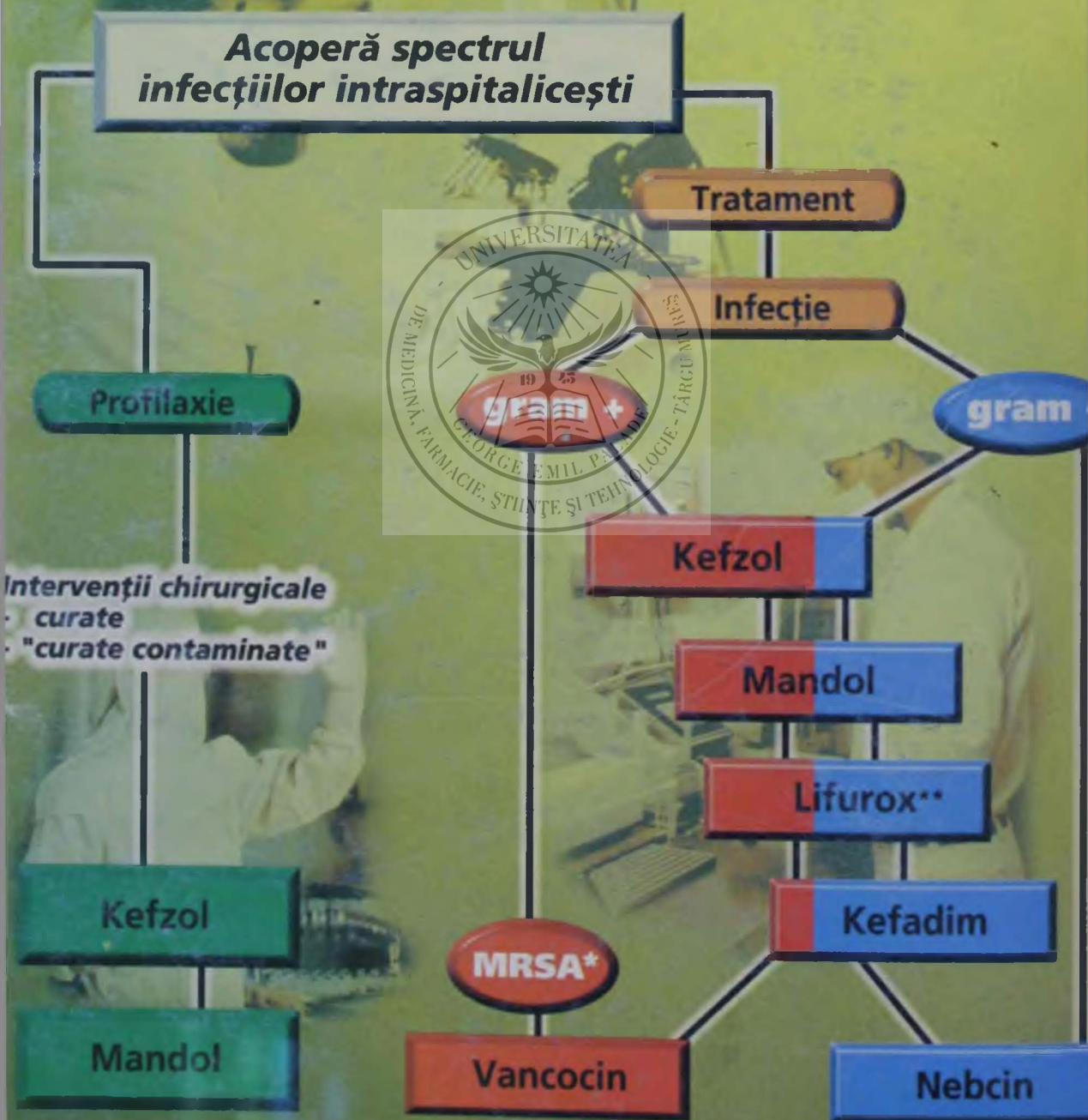
Nebcin

Siguranță și eficiență în infecțiile severe cu germeni gram-negativi.
Aminoglicozidul cu oto- și nefrotoxicitate redusă.

Bibliografie: 1. Vancomycin Hydrochloride monograph: The European Pharmacopoeia, 19th ed. 1995. 2. Gleckman R, Glantz NM, Cost Effective Antibiotic Prescribing. Pharmacotherapy 1983;3(4):240. 3. Antimicrob Agents Chemother 1982;22:859-877. 4. Pharmacotherapy 1983;3:239-248. 5. Horan TC, White JW, Jarvis WR, et al.; Nosocomial infection surveillance. 1984. MMWR 1987;35:1788-2988. 6. Product prescribing information. 7. 27th Edition. The

Utilizare rațională a bugetului ?

Pachetul de antibiotice injectabile



*MRSA = meticillin - resistant Staph. aureus (Stafilococ aureu meticilino - rezistent)