

74696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 44
Nr. 3-4
1998

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Cuprins

Editorial

Sfaturi pentru un tânăr medic	207
-------------------------------------	-----

Referate generale

Locul rezonanței magnetice nucleare în modalitățile de diagnostic ale meningioamelor intracraniene	209
<i>Eda Gliga Baubec</i>	
Aspecte privind histopatogeneza și etiologia meningioamelor	213
<i>Eda Gliga Baubec, Angela Borda, Felician Dorin Chirteș, Gheorghe Roșca</i>	
Chirurgia metastazelor pulmonare	218
<i>Alexandru Boțianu, Petre Boțianu, Anca Sin, Alexandrina Ioniță, Ion Pribac, Gabriela Jimboreanu, Kész Mártha, Valentin Căreianu, Teofil Muntean</i>	
Transplantul pulmonar	231
<i>Alexandru Boțianu, Petre Boțianu, Anca Sin, Alexandrina Ioniță, Teofil Muntean</i>	
Evaluarea reactivității vasomotorii prin metoda transcranial Doppler și testul la acetazolamidă (Diamox) [®] în diferite tipuri de boli cerebrovasculare ischemice	240
<i>Ioan Macavei, Ion Pascu</i>	
Greșeli de tehnică operatorie și complicații ale osteosintezei Ender în fracturile masivului trohanterian	247
<i>Nagy Ors, Tiberiu Sorin Pop, Balint Andor, Tiberiu Bătagă, Mircea Stoica, Ileana Laszlo, Kovacs Attila, Ovidiu Russu</i>	
Borrelioza (boala Lyme)	252
<i>Ion Pascu, Rodica Bălaș, Rodica Pascu, Maria Șoaita</i>	
Orientări și discuții actuale în problema limfoamelor maligne ne Hodgkiniene	261
<i>George Simu, Galațean Oltean, Cristina Hajdu, Camelia Croitoru, Mihai Turcu, D. Luca</i>	
Medicul și calitatea de funcționar	
Implicații juridice	270
<i>Hecser László, Viorel Hădăreanu</i>	

Articole originale

The study of the efficacy of some preservers used in wine-growing as for bacterial flora present in raw wine, using the method of scattering of laser radiation	275
<i>Mihai Olariu, Ion Nicolaescu, Peter Mihály</i>	
Locul și rolul vărsăturilor în cadrul stenozei esofagiene post ingestie de substanțe caustice la copil	278
<i>Balint Eugen, Pap Zoltán</i>	
Considerații asupra stenozei hipertrofice de pilor, în legătură cu unele observații personale	281
<i>Balint Eugen, Pap Zoltán</i>	
Markerii serici ai infecțiilor produse de virusurile hepatice B, C și virusul imunodeficienței umane la pacienți supuși dializei periodice	284
<i>Monica Dănilă, Gheorghe Popescu, Ionuț Hosu, Cristina Golea, Monica Sabău</i>	
Studiul influenței vitaminelor antioxidante asupra oxidării in vitro a lipoproteinelor cu densitate scăzută	288
<i>Minodora Dobreanu, Mody Eugen</i>	
Kórismezési es kezelesi tapasztalatok endokrin ophthalmopathiában	292
<i>Elekés Ella Mária, Kun Imre Zoltán</i>	
Shuntul sistemic-pulmonar: procedeu paliativ de tratament în cadrul cardiopatiilor congenitale complexe	295
<i>Emil Făgărășan, Radu Deac, Sorin Balos</i>	
Infecția cu <i>Helicobacter pylori</i> la copii cu durere abdominală recurentă	298
<i>Amalia Făgărășan, Constantin Rusnac</i>	
Considerații epidemiologice asupra epitelioamelor palpebrale	302
<i>Monica Gavriș, I. Horge, S. Gavriș</i>	
Clopixolul în terapia unor psihoze acute și exacerbări ale psihozelor cronice	306
<i>Gheorghe Grecu - Marieta Grecu - Gaboș, Iosif Grecu - Gaboș, Monica Miron</i>	
Diagnosticul timpuriu al carcinomului gastric de tip intestinal pe biopsii endoscopice, prin determinarea proteinei p53	311
<i>Cristina Hajdu, George Simu, Simona Bătagă, Ligia Bancu, Doina Milutin</i>	
Importanța determinării regiunilor organizatoare nucleolare în diagnosticul carcinomului gastric pe biopsie endoscopică	315
<i>Cristina Hajdu, George Simu, Ligia Bancu, Simona Bătagă, Doina Milutin</i>	

Echilibrul simpatovagal cardiac și testul opririi voluntare a respirației	319
<i>Ince Alexandru, Frigy Attila, Szilagyi Ferenc, Simion Cotoi</i>	
Modificări ale funcției renale la pacienți supuși intervențiilor pe cord deschis	324
<i>Mihai Liebhart</i>	
Evaluarea preoperatorie a funcției renale la pacienți supuși intervenției chirurgicale pe cord deschis ..	328
<i>Mihai Liebhart</i>	
Studiul reactivității cerebrovasculare prin testul cu acetazolamidă (Diamox) pe un lot de subiecți sănătoși utilizând ultrasonografia Doppler transcranială	331
<i>Ioan Macavei, Dan Văsieșu, Ion Pascu</i>	
Hipersensibilitatea la adenozină nu este singurul mecanism fiziopatologic în sindromul X	336
<i>Sorin Micu, Constantin Georgescu, Ciprian Suciu</i>	
Situs inversus total cu comunicare minimă interatrială și sindrom X	341
<i>Sorin Micu, Constantin Georgescu, Ciprian Suciu</i>	
Efectele acute ale expunerii controlate la noxe azotate inhalative asupra parametrilor spirometrici și reactivității bronșice	348
<i>Dumitru Moldovan, Vass Janos Robert</i>	
Cementmentes csipoizuleti endoprothesisek beultetese során szerzett tapasztalataink	355
<i>Nagy Ors, Bálint C. Andor, Seres - Sturm Lajos,</i>	
<i>Sorin Tiberiu Pop, Tiberiu Băgaș, Kovács Attila, Bod Peter</i>	
Chistul hidatic osos în cazuistica clinicii noastre	358
<i>Nagy Ors, Tiberiu Sorin Pop, Tiberiu Băgaș,</i>	
<i>Bod Peter, Kovacs Attila</i>	
Particularități clinico-evolutive ale limfoamelor maligne ne Hodgkiniene cu debut extraganglionar ..	361
<i>Galafton Oltean, Smaranda Demian</i>	
Modificări biochimice în perioada creșterii și maturării legumelor și fructelor	365
<i>Alexandrina Oșan, Aura Rusu, Korodi Adel</i>	
Considerații etiopatogenice, clinice și paraclinice asupra a 56 copii cu encopreză	369
<i>Elisabeta Racoș, Constantin Rusnac</i>	
Orificiile accesorii ale mandibulei la om (Foramina accesoria mandibulae)	372
<i>Rácz Ludovic</i>	
Amigdalita cronică - cercetări microbiologice	376
<i>Sorin Sabău, Constantin Drașoveanu, Peter Mihály</i>	
Considerații asupra principalelor indicații ale amigdalectomiei	380
<i>Sorin Sabău, Gheorghe Muhlăy</i>	
Particularități ale aspectului ecografic al endometrialului sub tratament cu Tamoxifen	385
<i>Szabo Béla</i>	
Corelație între sindroamele polimalformative și malformațiile cardiace congenitale	388
<i>Rodica Toghănel, Ioan Muntean, Liliana Gozar, Anca Sglimbea</i>	
Incidența malformațiilor cardiace congenitale în sindroamele polimalformative	393
<i>Rodica Toghănel, Ioan Muntean, Anca Sglimbea</i>	
Purtătorii asimptomatici de germeni - surse potențiale de infecții nosocomiale	398
<i>Felicia Toma, Nicoleta Pătrulescu, Florin Brezan</i>	

Farmacie

Formarea perechilor de ioni - factor de influență al biodisponibilității tiaminei hidroclorice	402
<i>Dudutz Gyongyi, Kincses Ajtay Mária</i>	
A dezoxikolsav es az acetilsalicilsav kolcsonhatásának fizikai-kémiai vizsgálata	406
<i>Dudutz Gyongyi, Kincses Ajtay Mária, Máté Eniko</i>	
Studiul interacțiunii verapamilului cu analgezice opioide și neopioide în testul antinociceptiv cu formalină	409
<i>Gheorghe Feszt, Sorina Cucuiet, Monica Lăteafă,</i>	
<i>Marioara Monea</i>	

Illóolajok β -ciklodextrinnel kezett zárványkomplexeinek vizsgálata termofraktográfiás és gázkromatográfiás módszerrel	413
<i>Kakasy András Zoltán, Gyéresi Árpád</i>	
Determinarea constantelor de formare a complexelor unor flavonoide cu ioni metalici de importanță bioorganică	417
<i>Daniela Micu, Tókes Béla, Gabriela Suciu</i>	
Studiul interacțiunii unor metilxantine cu analgezice	420
<i>Marioara Monea, Gheorghe Feszt, Dianamaria Mistră,</i>	
<i>Sorina Cucuiet</i>	
Dibenziliden-ciklohexanon származékok polarográfiás görbeinek kinetikus jellege es mennyiségi értelmezése	424
<i>Tókes Béla, Sipos Emese</i>	
Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor. Principiile de bază ale prospectării bazate pe retrometabolism și livrare la țintă	428
<i>Tókes Béla</i>	

Stomatologie

Utilizarea unui preparat vegetal în tratamentul antiinflamator al parodontopatiilor marginale cronice	433
<i>Dan Virginia, Alexandru Monea, Mihály Péter</i>	
Evaluarea inlayurilor compozite prin microscopie electronică cu baleiaj	438
<i>Szekely Melinda, Fulop Kristóf, Bocskay Ștefan</i>	

Tehnici chirurgicale

The lobar pulmonary resection with monoblock artery-bronchus mechanical suture using the UKL-70 apparatus	442
<i>Alexandru Boțianu, Petre Boțianu, Alexandrina Ioniță,</i>	
<i>Martha Kesz, Dana Rusu, Alexandru Hintea, Ion Pribac,</i>	
<i>Valentin Căreianu</i>	

Prezentare de caz

Carcinoid hemoragic al corpului gastric rezolvat prin gastrectomie totală	450
<i>Alexandru Boțianu, Anca Sin, Petre Boțianu, Dan Cozma,</i>	
<i>Alexandrina Ioniță, Valentin Căreianu, Adriana Gomotârceanu,</i>	
<i>Cornelia Toghănel, Teofil Muntean, Marcel Tanțău</i>	
Thyreopathiás betegnel jelentkező orbitatumor ... differenciál diagnosztikai problémái	456
<i>Elekcs Ella Mária, Csizsár Anna, Daroczi János, Ács János,</i>	
<i>Vitályos Orsolya, Bogoy Réka</i>	
Nefropatia de reflux și hipertensiunea arterială la copil. Observații pe marginea a cinci cazuri clinice	458
<i>Cristina-Dana Mărginean, Ioan Muntean</i>	

Pagina Colegiului Medicilor

Contractul Cadru aprobat în 15 februarie 1999	465
---	-----

Probleme actuale ale modernizării învățământului superior medical

CENTRUL DE EDUCAȚIE MEDICALĂ	472
<i>Alexandru Boțianu, Anca Sin</i>	
Filosofia în serviciul lui Esculap	475
<i>Gheorghe Crăciun, Maria Georgescu</i>	
Societatea educațională și educația permanentă ..	478
<i>Ioan Muntean</i>	

Istoria medicinei

Claude Bernard și vocația sa demiurgică	480
<i>Aurel Cocjocaru</i>	

Manifestări științifice

Al 17-lea Congres Internațional de Cancer Rio De Janeiro, 23-28 August 1998	486
--	-----

Sfaturi pentru un tânăr medic

INTRODUCERE LA CURSUL DE MEDICINĂ INTERNĂ

Ești la începutul carierei și ți-ai ales o profesiune frumoasă, care se adresează omului și problemelor lui de sănătate. Ai de rezolvat impasul în care l-a adus boala, iar vindecarea sau ameliorarea stării de sănătate este legea supremă a profesiei medicale (*Salus aegroti suprema lex*).

Ca să poți reuși în această profesie este nevoie de o muncă susținută și permanentă, conform dictonului: „nulla die sine linea”. Ai nevoie de informare zilnică și la zi, prin consultarea tratatelor, a revistelor de specialitate, dar și de acumulare și consumare de produse ale culturii generale.

Ai terminat cursurile, ai efectuat stagiile și lucrările practice, ai acumulat o seamă de cunoștințe teoretice și practice. Trebuie acum să cerni din cele acumulate adevărurile durabile, să-ți fixezi cunoștințe ferme, să-ți asculți modul de a raționa. Acumularea de cunoștințe teoretice și antrenamentul practic sunt abia la început. Un medic învață mereu și ajunge să aibă cu timpul așa-zisa „experiență cumulată”, de covârșitoare importanță practică. Medicul este student toată viața iar când nu mai este student încetează de a mai fi medic. În această meserie sunt enorm de multe lucruri de învățat, iar într-o viață nu poți reuși să cuprinzi totul (*ars longa, vita brevis*). Este deci important să știi să scoți esențialul din diferite domenii ale medicinei. Este o artă să știi ce să citești, peste ce probleme să-ți arunci privirea și mai ales ce nu merită să citești. Ideal este să te adaptezi în studiul tău cerințelor concrete ale practicii, posibilităților de aplicare a cunoștințelor la realitatea concretă. Meseria și arta medicinei se învață de la un maestru. Învățământul complet este de la om la om, așa cum focul trece în foc, cum apa umple un bazin (R. Tagore). Poți învăța de la oricine are experiență, chiar de la colegii tineri, de la personalul mediu sau de la bolnavi și aparținători, dar este absolută nevoie de maeștri, de „bătrâni” cu experiență. Aceștia trebuie căutați și urmați, imitați, dar nu copiați. Ai nevoie de prieteni care să te ajute, dar nu de puține ori dușmanii sunt cei care te forțează să progresezi, să te afirmi.

Pentru a face față efortului cerut de misiunea de medic ai nevoie în primul rând de sănătate, pentru că numai așa poți fi optimist, plin de entuziasm și cu forță de muncă. Este important să știi să fii sănătos (medice, cura te ipsum). Aceasta

presupune să înveți să te odihnești activ, să știi să te relaxezi, să nu faci abuzuri de nici un fel. O bună inserare în familie, în colectivul de muncă și în societate în general sunt absolut necesare echilibrului tău psihic și somatic, fără de care nu poți avea un bun randament profesional.

Sunt câteva reguli de conduită pe care consider util să ți le amintesc, reguli care de fapt se rezumă la grija deosebită pentru a reuși să ușurezi, să vindeci suferințele bolnavului, fără a-i provoca nici un rău (Primum nil nocere, deinde salutare). Nerespectarea lor duce de obicei la greșeli și va trebui să lupți toată viața pentru a greși cât mai puțin.

- Să eviți orice anamneză incorectă și incompletă. Anamneza, arta de a conversa cu bolnavul, este un deziderat pe care trebuie să ți-l însușești și cu timpul să-l perfecționezi. Cu ajutorul ei obții datele absolut necesare diagnosticului, dar reușești și să te apropii de bolnav, să-i cucerești încrederea. O discuție deschisă cu bolnavul aparține în bună parte chiar tratamentului, având de multe ori o pondere mai însemnată decât restul medicației. Prescrierea tratamentului cu indicațiile necesare, precum și diferitele sfaturi pe care le dai la sfârșitul consultației sunt extrem de importante în relațiile tale cu bolnavul și nu odată ele garantează succesul activității de medic.

- Nu examina superficial bolnavul și fă examenul obiectiv ca un bun profesionist. Însușirea tehnicii examinării bolnavului presupune un antrenament continuu, cu timpul crescând și capacitatea de a sesiza toate semnele necesare diagnosticului, fiind un bun antrenament al simțurilor tale (palpare, auz, văz, miros). Examinarea bolnavului să o repeți ori de câte ori este nevoie și să o aprofundezi dacă persistă vreo neclaritate în stabilirea diagnosticului.

- În contactul cu omul bolnav să nu neglijezi comunicarea nonverbală. Să fii conștient că fiecare gest, intonație, atitudine, mod de prezentare sunt mijloace de comunicare cu mare pondere, atât pentru medic (în observarea bolnavului), dar și în procesul de comunicare de la medic la pacient. Exprimarea degajată, cu umor, cu simpatie și caldă înțelegere constituie elemente importante ce pot influența psihicul pacientului. Nu uita că în relația cu bolnavul medicul este ca un artist, chiar dacă are unul sau câțiva spectatori. Artă comunicării

nonverbale se însușește și se perfecționează în timp, fiind necesar ca în fața bolnavului să fii destins, vesel, optimist, chiar dacă ești obosit sau ai probleme personale.

- Să nu primeze explorările paraclinice, de laborator, ci examenul clinic și gândirea clinică. Datele paraclinice să le integrezi în conceptul clinic fără să le absolutizezi. Să fii prudent când diagnosticul ți-l sprijini pe date paraclinice și hotărât când ele nu-ți susțin diagnosticul clinic.

- Să ai mereu în vedere condițiile și calitatea vieții pacientului tău. O rezolvare diagnostică și efortul terapeutic nu sunt suficiente sau nici utile dacă nu ții cont de faptul dacă viața pacientului merită să fie trăită sau nu.

- Atunci când alegi date, dar și atunci când gândești la patul bolnavului, să nu uiți de fenomenul dominației și umbririi din fiziologia sistemului nervos. Un semn prea evident, un raționament prea clar face să-ți scape lucruri mai puțin evidente, dar poate mai semnificative în stabilirea unui diagnostic.

- În cursul activității sale să nu-l uiți pe apostolul Toma, zis și necredinciosul. Dacă apar elemente noi, greu de explicat, e bine să ții „ochii deschiși și gura închisă” până te lămurești. O logică prea severă a fost de multe ori o piedică în calea noului și a adevărului. Nu crede orbește în nici o autoritate medicală, în nici un rezultat ce provine de la altul și nici chiar în tine, dacă vrei să nu greșești.

- În toate acțiunile tale să ai mult curaj, dar să-ți fie și teamă. Odată ajuns la o concluzie, să ai curajul să acționezi, să-ți asumi riscul posibil al unei manevre de diagnostic sau tratament. Dar să-ți fie frică în tot ceea ce faci, mereu să ai în vedere posibilitatea că poți greși. Să ții cont de incidentele, accidentele ce ar putea surveni dacă acționezi, dar și de cele care ar surveni dacă rămâi pasiv. Lupta dialectică între aceste extreme: frică și

curaj și păstrarea echilibrului între ele sunt esențiale în meseria noastră.

- Să nu supraapreciezi tratamentul clasic, nici tratamentul de ultimă modă, care se poate schimba relativ rapid. Să ții mereu ochii deschiși la orice posibilitate de a influența în bine situația bolnavului prin orice tratament medical sau chiar paramedical. Medicina zisă alternativă (homeopatia, acupunctura, psihanaliza etc.) trebuie uneori luată în considerare, dacă poate fi utilă actului terapeutic.

- Pentru bolnav trebuie să ai înțelegere, empatie și să-l respecti. În profesia noastră nu putem lucra cu sentimente ostile sau prejudecăți. Toată activitatea medicală trebuie să decurgă „sine ira et studio”. Fără inimă, fără empatie, sentimente calde, nu poți contribui la tratamentul complex al bolnavului.

- De multe ori pacientul nici nu dorește un diagnostic sau medicamente deosebite, având uneori nevoie doar de o discuție amicală și sinceră. Nu e bine să supralicitezi diagnosticul și tratamentul, deoarece până la boala iatrogenă este numai un pas.

- În practica medicală nu trebuie să existe secrete ce nu se spun altor confrăți. Din puținul pe care-l cunoști trebuie să dai și altora. Egoismul este un sentiment incompatibil în relațiile unui medic bun.

- Să-ți amintești mereu că ai un rol important social, atât în păstrarea sănătății populației și prevenirea îmbolnăvirilor cât și în readaptarea la societate a foștilor bolnavi.

- Ție îți revine sarcina, nu tocmai ușoară, să păstrezi echilibrul între interesele și necesitățile societății și între problematica și interesele individului.

Acestea sunt câteva gânduri, câteva sfaturi, pe care am dorit să ți le împărtășesc acum când începi să profesezi medicina, și îți urez să devii un medic așa cum și l-ar dori un om în suferință.

Prof.dr.Simion Cotoi

Locul rezonanței magnetice nucleare în modalitățile de diagnostic ale meningioamelor intracraniene

Eda Gliga Baubec

Meningioamele intracraniene sunt tumorile extra-axiale benigne cele mai frecvente, relativ ușor de diagnosticat. Ele pot fi evidențiate pe radiografiile plane și angiografiile executate cu alte scopuri datorită celor trei caracteristici ce permit diagnosticarea lor: hiperostoza, vascularitatea crescută și calcificările. Revoluția imagisticii din ultimele decenii, incluzând CT și RMN, a îmbunătățit mult posibilitățile de evaluare a meningioamelor. Diagnosticul de meningiom se face pe baza caracteristicilor morfologice, a densității (la CT) sau a intensității (la RMN) specifice și a comportamentului tumorii după administrare de contrast. RMN cu contrast paramagnetic este modalitatea diagnostică de elecție datorită sensibilității crescute la alterarea apei tisulare, absenței artefactelor osoase și multiplanarității imaginilor.

Cuvinte cheie: meningiom, diagnostic, CT, RMN

Intracranial meningiomas are the most common extra-axial benign tumors. They may be diagnosed incidentally on plain radiographs and angiograms obtained for other purposes. Three characteristic findings may be encountered that allow for the diagnosis of meningiomas: hyperostosis, increased vascular markings and calcification. The revolution in imaging, including CT and MRI, that has occurred over past decades has dramatically improved the ability to evaluate meningiomas. The diagnosis of a meningioma is made on the basis of: the morphology, the density (CT), intensity (MRI) and enhancement features of the mass. Contrast-enhanced MRI is the diagnostic procedure of choice in the evaluation of meningiomas because of its increased sensitivity to alteration in tissue water, absence of artifact from bone and multiplanar imaging.

Key words: meningioma, diagnosis, CT, MRI

Meningioamele ocupă un loc aparte în diagnosticul proceselor intracraniene înlocuind de spațiu, având trăsături caracteristice care le fac relativ ușor de recunoscut. În 1925, Sosman și Putnam¹ erau capabili să diagnosticheze 49% din 95 de meningioame numai pe baza radiografiilor plane. Bineînțeles, evoluția imagisticii din ultimele două decenii și jumătate, incluzând tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN), au îmbunătățit substanțial posibilitatea evaluării meningioamelor, detronând radiologia clasică și diminuând rolul angiografiei. Specificitatea aspectului meningioamelor derivă din câțiva factori. Unul din aceștia este simplul fapt că marea majoritate a maselor extra-axiale sunt meningioame, iar diagnosticul diferențial cu alte tumori este relativ ușor de făcut. Întră în discuție tumorile benigne ca neurinoamele de acustic și adenoamele pituitare care mimează meningioamele, dar se poate vizualiza originea acestor leziuni din structuri anatomice specifice

(canalul auditiv intern, respectiv șaua turcească), unde de regulă nu se localizează meningioamele. Tumorile extra-axiale maligne (metastaze, limfoame, sarcoame primare), ca și masele inflamatorii (sarcoidoză), sunt leziuni rare. Comparativ, masele intra-axiale pot reprezenta o largă varietate de neoplasme primare sau metastatice, leziuni inflamatorii, focare ischemice sau hemoragice.

Meningioamele pot fi descoperite accidentale pe radiografiile plane sau pe angiografiile efectuate în alte scopuri pe baza a trei trăsături caracteristice: hiperostoza, vascularitatea crescută și calcificarea. Ele variază ca incidență și semnificație, dar când sunt prezente, în special în combinație, permit un diagnostic de acuratețe.^{1,2,3} Meningioamele sunt cauza cea mai frecventă a hiperostozei focale. Vascularitatea crescută este tipică meningioamelor care sunt irigate din ramuri dure. Se suspectează foarte ușor pe radiografiile craniene latero-laterale meningioamele de convexitate care sunt vascularizate de artera mingeală medie, al cărei șanț apare vizibil îngroșat. Calcificările sunt mai rare și mai puțin specifice, fiind difuze, fine sau nodulare.

Anterior tomografiilor computerizate, angiografia a fost modalitatea diagnostică primară în evaluarea meningioamelor, păstrându-și și acum valoarea în cazurile speciale. Peste 90% din meningioame sunt hipervascularizate, restul fiind meningioame supraselare mici sau *en plaque*. Vascularizația este realizată de ramuri din artera carotidă externă (prin artera meningeală medie), artera carotidă internă (prin trunchiurile meningohipofizale, oftalmic-etmoidale) și artera vertebrală (prin ramul meningeal posterior). Arterele durale ce irigă tumora sunt dilatate, iar faza arterială precoce vizualizează o dispoziție intratumorală radiară caracteristică. Acest aspect, cunoscut sub numele de *blush*, persistă și chiar se accentuează în faza venoasă, tardivă.^{4,5} Tumorile parenchimatose au un aspect angiografic mult mai neregulat, iar vascularizația provine din vasele piale. Meningioamele liniei mediane și rareori cele de convexitate pot fi irigate și de arterele durale contralaterale; de aceea se impune angiografia bilaterală.⁶ Meningioamele localizate în apropierea sinusurilor venoase mari pot comprima, invadea și/sau obstrua aceste structuri.

Înainte de folosirea contrastului paramagnetic (Gadolinium DTPA) în RMN, computer tomografia era superioară în detectarea meningioamelor datorită contrastului slab dintre tumoră și cortexul adiacent în imagistica RMN fără contrast. Acum, chiar și cele mai mici mase tumorale sunt ușor de detectat și caracterizat după administrarea intravenoasă a gadolinium-ului.⁷ Diagnosticul de meningiom se pune pe seama următoarelor trăsături:

- morfologia masei înlocuitoare de spațiu, ținând cont de configurație, localizare și efect de masă asupra creierului adiacent;

- densitatea la CT sau intensitatea la RMN a masei tumorale și caracterul încărcării cu contrast;

- prezența hiperostozei, calcificărilor, vascularizației crescute și identificarea irigației arteriale și a drenajului venos.

Cea mai importantă caracteristică este morfologia meningionului.⁸ Meningioamele sunt sesile, pedunculate, întinse (*en plaque*) și mai rar complet separate de suprafața durală (intraventriculare sau fisurale). Cele mai multe sunt sesile și apar ca mase focale, netede sau lobulate, cu largă atașare de dură. Lobulația este prezentă când sunt localizate adiacent unor teritorii slab vascularizate (coasa creierului, cortul cerebelului) sau în apropierea vaselor mari din poligonul lui Willis. Meningioamele pedunculate au o atașare îngustă de dură, iar cele *en plaque* apar ca o bandă de țesut tumoral de-a lungul suprafeței durale, de obicei la baza craniului, având marginile neregulate. Meningioamele

intraventriculare, rare, apar în ventriculii laterali, iar facilitățile multiplanare ale imagisticii prin RMN permit un diagnostic diferențial cert de gliomele cu aceeași localizare. Meningioamele fisurale sunt extrem de rare și prezintă trăsături morfologice nespecifice, fiind complet înconjurată de creier, iar diagnosticul diferențial este greu de făcut de tumorile intra-axiale.

Computer tomografia și rezonanța magnetică nucleară sunt modalități mai mult complementare decât exclusiviste în evaluarea meningioamelor. Pe măsură ce aceste tumori cresc în dimensiune, determină atrofie prin presiune și tind să se inclaveze în parenchimul cerebral, imitând masele intra-axiale. Cu ajutorul RMN, datorită imaginilor multiplanare și absenței artefactelor osoase, este posibilă vizualizarea directă a bazei durale a meningioamelor sesile sau pedunculate, indiferent de localizarea lor. Unghiul făcut de marginea laterală a tumorii și osul adiacent este important în stabilirea caracterului intra sau extra-axial: dacă acest unghi este obtuz, masa tumorală este cu mare probabilitate extra-axială, în timp ce în cazul unui unghi ascuțit se poate spune că aparține parenchimului cerebral.⁹

Un alt criteriu în stabilirea diagnosticului este prezența unei interfețe între tumoră și creierul adiacent,¹⁰ prezentă în peste 95% din cazuri și



Figura 1. Meningiom de convexitate, imagine T1-ponderată, postcontrast (Magnevist)

Sus: secțiune coronară; jos: secțiune sagitală. În ambele secțiuni se evidențiază o masă tumorală sesilă, cu bază durală și localizare extra-axială

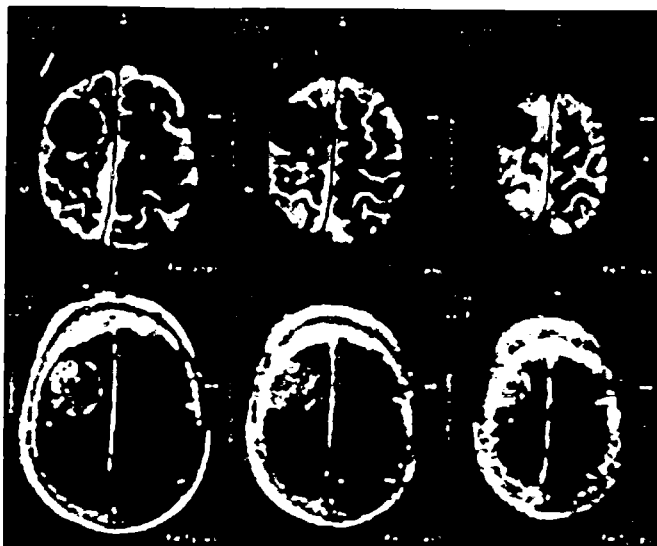


Figura 2. Același caz, cu secțiuni axiale; sus: imagini T2-ponderate, jos: imagini T1-ponderate postcontrast

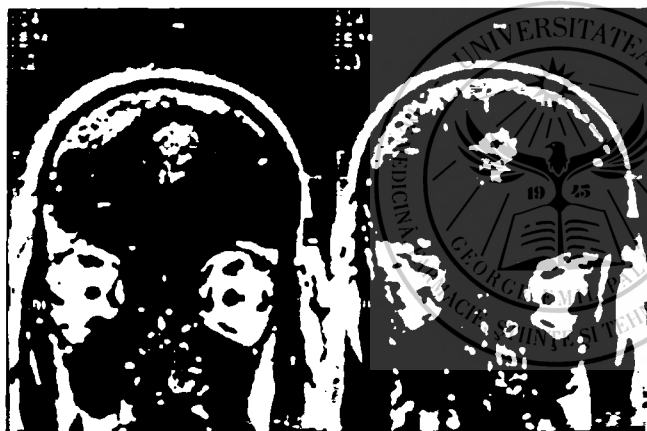


Figura 3A

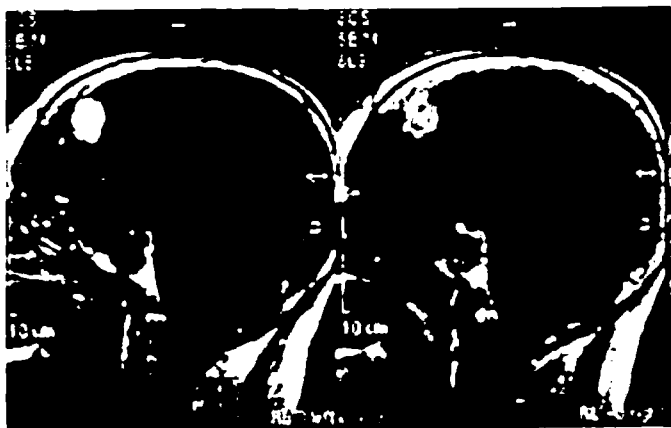


Figura 3B

Figura 3A și 3B. Meningiom cu punct de pornire din coasa creierului, imagini T1-ponderate, postcontrast, în secțiune coronară (3A) și sagitală (3B)

produsă de mai multe structuri. O capsulă hipointensă, oarecum șerpuită, frecvent întâlnită, reprezintă o capsulă venoasă sau structuri arteriale mari de la marginea leziunii. O interfață cu intensitatea lichidului cefalorahidian poate fi prezentă în marea majoritate a cazurilor. La vârstnici, pot fi evidențiate tumori mici plutind în spațiile subarahnoidiene dilatate. În tumorile mari, cu efect de masă, se conservă un spațiu subarahnoidian între meningiom și creierul subiacent.

Evaluarea creierului din apropierea tumorii poate fi deosebit de utilă în diferențierea leziunilor intra- de cele extra-axiale. Dacă se interpune cortexul între tumoră și creierul adiacent, localizarea extra-axială este confirmată.

RMN este superior CT în evaluarea efectului meningioamelor asupra structurilor vasculare adiacente.^{9,10} Angiografia prin rezonanță magnetică poate fi folosită în clarificarea relațiilor tumorii cu vasele sanguine. Combinarea imaginilor T1 și T2-ponderate, de preferat în diferite planuri este foarte utilă. În special pentru tumorile bazei craniului se recomandă imaginile coronare achiziționate după administrarea contrastului, cu suprimarea semnalului țesutului adipos.¹¹

În majoritatea cazurilor, meningioamele au un aspect caracteristic în ceea ce privește densitatea (CT) și intensitatea (RMN) masei tumorale; numai în 10-15% din cazuri au valori de densitate/intensitate atipice.¹⁴ În aceste situații diagnosticul poate fi problematic, mai ales dacă au și trăsături morfologice nespecifice. Russell și colab.⁸ raportează un procent de 8% de meningioame greșit diagnosticate la examenul CT.

Meningioamele tipice sunt izo- până la moderat hiperdense în raport cu cortexul la CT. Pe imaginile T1-ponderate, 60% din leziuni sunt izointense și 30% sunt moderat hipointense în raport cu substanța cenușie. În imaginile de densitate protonică și T2-ponderate, tumorile sunt izointense (50%) sau moderat hiperintense (40%) cu cortexul. Tumorile sunt, în general, heterogene. Restul de 10 până la 15% au densitate/intensitate variabilă. Atât aspectul tipic, cât și cel atipic al meningioamelor reflectă variația elementelor histologice din interiorul

tumorii.¹⁵ Majoritatea meningioamelor sunt mase ferme cu conținut similar de apă și proteine cu al substanței cenușii, de unde și densitatea/intensitatea lor similară cu cortexul.

Detectarea și caracterizarea meningioamelor este mult îmbunătățită după administrarea contrastului intravenos.^{12,13} Marea majoritate a tumorilor devin intens și uniform accentuate cu excepția calcificărilor intratumorale și a leziunilor chistice. Creșterea contrastului dintre tumoră și creierul adiacent permite o mai bună vizualizare a caracterelor morfologice. Tumorile de dimensiuni mici care pot scăpa unui examen fără contrast devin evidente. Acest lucru este extrem de important în evaluarea postoperatorie a pacienților deoarece distorsia anatomică poate ascunde o mică tumoră restantă sau recurentă.¹⁶ Chiar dacă o leziune mare este identificată pe o secțiune fără contrast, aplicarea mediului de contrast paramagnetic poate completa cu succes informațiile oferite de examinarea RMN. Deseori se poate observa o accentuare pe mici suprafețe ce înconjură masa tumorală principală. În multe cazuri apare o accentuare liniară a durei adiacente meningiomului. Biopsia acestui țesut evidențiază prezența unui țesut tumoral sau a unui țesut de granulație, ceea ce are atât rol diagnostic, cât și semnificație terapeutică. Extirparea chirurgicală a zonei de dură marcată postcontrast previne apariția recurențelor. În aproximativ 10% din cazuri există meningioame multiple, situație asociată frecvent cu neurofibromatoza, dar care poate surveni și în afara acestei boli genetice.

În concluzie, RMN cu injectare de contrast paramagnetic (gadolinium DTPA) este procedura diagnostică de elecție în evaluarea meningioamelor.¹⁷ Ea prezintă o serie de avantaje, dintre care cele mai însemnate sunt: sensibilitatea crescută la alterarea apei tisulare, absența artefactelor osoase și multiplanaritatea imaginilor obținute. Dezavantajele acestei metode sunt legate în special de costul ridicat al examenului și de numărul scăzut de aparate disponibile.

BIBLIOGRAFIE

1. SOSMAN MC, PUTNAM TJ - *Roentgenological aspects of brain tumors-meningiomas*. Am J Roentgenol, 1925; 13:1-12
2. GOLD LHA, KIEFFER SA, PETERSON HO - *Intracranial meningiomas: a retrospective analysis of the diagnostic value of plain skull films*. Neurology, 1969; 19:873-878
3. ETHIER R - *Thickness and texture*. In: Newton TH, Potts DG: Radiology of the skull and brain: the skull, vol 1, CV Mosby, 1971:154-215
4. HODGES FJ III - *Meningioma*. In: Taveras JM, Ferrucci JT Radiology: diagnosis-imaging-intervention, vol 3: Neuroradiology and radiology of the head and neck. Philadelphia JB Lippincott, 1989
5. STATIN S - *Significance of some angiographic signs of intracranial meningiomas*. Acta Radiol (Diagn), 1966; 5:530-535
6. WICKOM I - *Tumor circulation*. In: Newton TH, Potts DG Radiology of the skull and brain: angiography, vol 2 CV Mosby, 1971:2257-2285
7. WESTBROOK C, KAUT C - *MRI in Practice*, Blackwell Science, 1993:241-261
8. RUSSELL EJ, GEORGE AE, KRICEFF II - *Atypical computed tomographic features of intracranial meningioma: radiological-pathological correlation in a series of 131 consecutive cases*. Radiology, 1980; 135:673-682
9. ZIMMERMAN RD, FLEMING CA, SAINT-LUIS LA - *Magnetic resonance imaging of meningiomas*. AJNR, 1985; 6:149-157
10. SPAGNOLI MV, GOLDBERG HI, GROSSMAN RI - *Intracranial meningiomas: high-field MR imaging*. Radiology, 1986; 161:369-375
11. KAMEL H, SMYTH D, BRENNAN RP - *Imaging make advances in skull-base tumors*, Diagn Imag Eur, 1997:39-46
12. HAUGHTON VM, RIM AA, CZERVIONKE LF - *Sensitivity of Gd-DTPA-enhanced MR imaging of benign extra-axial tumors*. Radiology, 1988; 166:829-833
13. VOGL TJ, BALZER JO - *Base of skull, nasopharynx and parapharyngeal spaces in head and neck imaging*. Neuroimag Clin North Am, 1995; 6(2):357-378
14. POP T - *Rezonanța magnetică nucleară în diagnosticul clinic*, Ed Medicină București, 1995, 181-221
15. BELTRAMELLO A, PUPPINI G, CAUDANA R et al - *Clinical MR imaging of aggressive meningioma*, in Book of abstracts: ESMRMB, 10th Annual Congress, Roma, 1993, June 3-6
16. VOICULESCU V, POP T, COSURBA M et al - *Aportul rezonanței magnetice nucleare în diagnosticul unor afecțiuni cerebrale*, Al VII-lea Congres Român de Radiologie, București, 1992, 29-31 mai
17. ZIMMERMAN RD - *MRI of Intracranial Meningiomas*. In: Al-Mefty O Meningiomas, Raven Press, 1991:209-223

Lucrare realizată la Departamentul de Radiologie al Universității "La Sapienza", Roma, Italia

Aspecte privind histopatogeneza și etiologia meningioamelor

Eda Gliga Baubec, Angela Borda, Felician Dorin Chirteș, Gheorghe Roșca

Cellulele din meningioame prezintă o asemănare remarcabilă cu celulele arahnoidiene normale, în special în privința ultrastructurii, mecanismului adeziunii celulare și a sintezei fosfolipidelor multilamelare sau a prostaglandinei D2. O ultrastructură mai puțin organizată, exprimarea mai redusă a merlinei și mutațiile genetice au drept rezultat o diferențiere și o funcționalitate scăzută în meningioame. Deși studiate de multă vreme, etiopatogenia meningioamelor este în mare parte necunoscută. Sunt incriminați diferiți agenți ca: traumatismele craniene, virusuri ce alterează structura ADN, radiații cu doze mici sau mari și neurofibromatoza acustică bilaterală. Fiecare dintre ei stimulează diviziunea celulară sau cauzează mutații genetice.

Cuvinte cheie: meningiom, histopatogeneza, etiologie

Meningioma cells show remarkable similarity to normal arachnoid cells, especially concerning their ultrastructure, cell adhesion mechanism and synthesis of multilamellar phospholipids or PGD₂. The less organized ultrastructure, reduced merlin expression and genetic mutations result in an impaired differentiation and function in meningiomas. The etiopathogeny of the meningiomas is to a great extent unrevealed in spite of the fact that they have been studied for a long time. They are caused by different agents like: head injuries, viruses that alter the DNA structure, low or high doses radiation and BANF. Each of these either stimulates cell division or causes genetic mutations.

Key words: meningioma, histopathogeny, etiology

Meningioamele sunt cele mai frecvente tumori intracraniale ce provin din celule progenitoare non-neuroepiteliale.¹ Astăzi s-a demonstrat și la nivel ultrastructural ceea ce a fost intuit de clasici: asemănarea celulelor din meningioame cu celulele în ciorchine din vârful vililor arahnoidali normali (arahnoid cap cells). Cercetările efectuate în acest sens au vizat mecanismul de drenaj al lichidului cerebrospinal și mai ales modalitățile de traversare a endoteliului. Experiențele pe animale de laborator nu elucidează situația deoarece la om vilii arahnoidali sunt mai largi și au o structură mai complicată.² Fiecare vil apare ca un diverticul al spațiului subarahnoidian ce proemină prin peretele dural al sinusurilor venoase și al lacunelor lor laterale în lumenul venos, astfel încât apexul vilului fuzionează cu endoteliul sinusurilor. Cea mai mare parte a suprafeței vilului este acoperită de celulele endoteliale ce tapetează sinusurile venoase, restul fiind înconjurat de dura mater și bariera dura-arahnoidă. În esență, vilii arahnoidali sau granulațiile Pacchioni conțin cinci părți:³

- celulele endoteliale ce captează sinusurile venoase;
- capsula fibroasă;
- stratul celular de barieră al arahnoidei;
- celulele în ciorchine din vârful vililor (arahnoid cap cell clusters);
- un ax central (miez).

Celulele endoteliale, cu rol crucial în absorbția lichidului cerebrospinal, prezintă ultrastructural vezicule de micropinocitoză, vacuole intracitoplasmice și microvili. Sunt legate între ele prin joncțiuni strânse. Gradul în care acest endoteliu acoperă granulațiile este variabil. Numai la specia umană s-a evidențiat absența endoteliului la nivelul apexului anumitor vili, astfel încât *arahnoid cap cells* sunt în contact direct cu sângele venos. La animale endoteliul captează întreaga suprafață a vilului.

Capsula fibroasă a granulației arahnoidale conține celule aplatizate, cu prelungiri lungi și citoplasmă electronodensă, identice cu cele din stratul celular de barieră al durei mater. Ele sunt dispuse printre fibrele colagene și elastice ale țesutului conjunctiv. Această capsulă este despărțită de endoteliul sinusului venos prin membrana bazală asociată endoteliului.

Stratul de celule arahnoidale al vililor este continuarea stratului celular de barieră al

arahnoidei ce înconjură spațiul subarahnoidal. La apexul vililor aceste celule își modifică caracteristicile transformându-se în ciorchine de celule sau *arahnoid cap cell clusters*. Aceste celule au fost numite multă vreme meningocite sau meningoblaste și sunt structuri unice în organism. Ele sunt strâns alăturate și sunt solidarizate prin desmozomi. Deseori, mai ales la vârste înaintate, conțin organite calcificate concentric numite *corpi psamomatoși*.

Stratul normal de celule arahnoidale în ciorchine este caracterizat de prezența a numeroase cisterne extracelulare care apar goale electronomicroscopic sau conțin fie granulații fine, fie un material neclar, fie fosfolipide multilamelare. Aceste cisterne extracelulare formează canale de evacuare a lichidului cerebrospinal din miezul central al vilului arahnoidal în lumenul sinusurilor venoase. Miezul central este în directă continuitate cu spațiile subarahnoidiene craniale unde există o rețea vastă de prelungiri citoplasmatice ale celulelor trabeculare arahnoidiene.

Celulele meningioamelor au mai puține joncțiuni decât celulele arahnoidale în ciorchine din granulațiile normale, dar prezintă numeroase caracteristici ultrastructurale comune cu acestea. Cele mai tipice asemănări constau în prezența multipleror interdigitații, a complexelor joncționale de același tip și a filamentelor citoplasmatice.^{3,4} La nivel ultrastructural, ariile sincițiale din meningioame nu se pot diferenția de *arahnoid cap cell clusters* din vârful vililor arahnoidieni normali. Celulele aplatizate din tipul fibroblastic sau din septurile fibroase ale tipului sincițial al meningioamelor sunt identice cu cele din capsula fibroasă normală a vilului. Corpi psamomatoși identici cu cei întâlniți la vilii normali se formează adesea și în masele tumorale.^{1,5}

Între celulele arahnoidiene din granulațiile umane normale s-a evidențiat în mod constant o glicoproteină transmembranară, Ca-dependență, responsabilă de aderența intercelulară.⁴ Numită *caderina epitelială* sau *E-caderina*, ea este distribuită în mod special între celulele arahnoidale din apexul vililor care au o densitate mai mare de cisterne extracelulare responsabile de transportul lichidului cerebrospinal. Rolul primordial al E-caderinei este de a lega pasiv între ele celulele arahnoidale adiacente din vilii arahnoidali. Interacțiunile adezive care rezultă permit modificări flexibile ale conformației celulelor și cisternelor extracelulare în timpul absorbției lichidului cefalorahidian.⁶

În meningioame, masa tumorală în expansiune produce mai ales o compresie și foarte rar o invazie a zonei cerebrale ce o înconjoară. În

consecință, s-a sugerat că celulele meningioamelor proliferază menținându-și strânsa adezivitate intercelulară.^{3,4} În meningioamele sincițiale și tranzitionale, imunomarcajul cu anticorp monoclonal 6F9 pentru secțiuni la gheață și 5H9 pentru secțiuni la gheață și în parafină, a evidențiat clar prezența E-caderinei. Ultrastructural, ea este localizată la periferia celulelor, unde se concentrează în *zonula adherens* a joncțiunilor.

Aderența celulară caderin-dependentă este mediată de un grup de proteine citoplasmatice cum ar fi *α-catenina*, *moesina*, *ezrina*, *radixina*, etc.⁷ La nivelul meningioamelor, prin imunomarcaj și imunohistochimie, s-a pus constant în evidență *α-catenina*. *Merlina*, o proteină asemănătoare cu *radixina* a fost implicată în patogeniza neurofibromatozei tip 2, la fel ca și *moesina* și *ezrina*. Se știe de mai mult timp că meningioamele se asociază cu neurofibromatoza, iar aceste proteine sunt localizate imediat sub membrana plasmatică, legând proteina membranară, E-caderina, de microfilamentele citoscheletului.

Prin imunomarcaj și imunohistochimie, *merlina* a fost evidențiată în toți vilii arahnoidali normali și în toate meningioamele studiate,^{8,9,10} cu mențiunea că celulele meningioamelor prezintă un imunomarcaj mai slab sau neglijabil în comparație cu celulele vililor normali. *Merlina* este considerată a acționa ca un supresor tumoral prin legarea proteinelor membranare de filamentele intracitoplasmatice de actină, al căror contact inhibă creșterea celulară. Distrugerea sau localizarea defectuoasă a merlinei poate fi în legătură cu geneza meningioamelor.¹⁰

Dacă la fixarea preparatelor pentru microscopia electronică glutaraldehidei i se adaugă până la 1% acid tanic și se întărește fixarea cu tetraoxid de osmiu, atât celulele arahnoidale, cât și celulele meningioamelor dezvăluie numeroși corpi multilamelari de forma amprentelor digitale. Ei sunt prezenți intracitoplasmatic, dar și în spațiile intercelulare și în cisternele extracelulare. Numărul lamelelor dintr-un singur corp multilamelar variază între 3 și 20, cu o distanță de 5 nm între ele. Lamela dispusă la periferie se continuă uneori direct cu membrana citoplasmatică sau membrana mitocondrială a celulelor. Mai mult, acidul tanic este cunoscut a interacționa cu componenta colinică a fosfatidil colinei care alcătuiește în cea mai mare parte corpii multilamelari și este de asemenea prezentă în membrana celulară.³ Aceasta sugerează că, probabil, corpii multilamelari sunt formați din fosfolipidele derivate din membrana celulară. Foarte interesant și încă inexplicabil e faptul că acești corpi au o ultrastructură similară cu depozitele surfactantului pulmonar uman.¹¹

Recent a fost pusă în evidență în leptomeningele de șobolan, dar și în vilii arahnoidieni umani și în meningioame, o enzimă responsabilă de biosinteza prostaglandinei D₂ în sistemul nervos central. *Glutathion-independent prostaglandin D₂ sintetaza (PGDS)* se localizează în vilii arahnoidali cu predominanță la nivelul citoplasmei perinucleare a celulelor arahnoidale situate imediat sub ciorchinele celulare al apexului (cap cell cluster). Celulele meningioamelor prezintă aceeași reacție PGDS în regiunea perinucleară, cu extindere variabilă a imunomarcajului în citoplasma lor.⁷ De aceea s-a sugerat că arahnoida umană și celulele meningioamelor pot sintetiza prostaglandina D₂.

Încă din 1973, Olsson¹² a demonstrat că 40% din compusul numit de el *1-labeled β-trace*, care este identic cu PGDS, se elimină prin urina voluntarilor cărora li s-a injectat în spațiul subarahnoidian lombar. În lichidul cefalorahidian uman s-a evidențiat o concentrație de 8 mg/ml de PGDS, care scade la pacienții cu hidrocefalie. Cercetările efectuate au permis stabilirea structurii primare a acestei proteine care face parte din superfamilia lipocalinei, un grup ce conține proteine secretoare cu capacitate de legare și transport a moleculelor lipofilice mici. Prostaglandina D₂ este sintetizată de PDGS din corpii multilamelari și este deci o proteină de transport care poate contribui la absorbția lichidului cefalorahidian din vilii arahnoidali în sinusurile venoase, găsindu-se în cantități însemnate și în celulele meningioamelor.

În concluzie, în ceea ce privește ultrastructura lor, mecanismele aderenței celulare și sinteza fosfolipidelor multilamelare sau a prostaglandinei D₂, celulele meningioamelor prezintă asemănări remarcabile cu celulele arahnoidiene normale. Ultrastructura mai puțin organizată, prezența merlinei în concentrație mai scăzută și mutațiile genetice rezultă dintr-o diferențiere și funcționalitate defectuoasă în meningioame. Probabil că elucidarea mecanismelor moleculare responsabile de funcționarea normală a vililor arahnoidali și circulația lichidului cefalorahidian este în strânsă legătură cu cauzele și consecințele transformării neoplastice.

Deși este unanim admis faptul că marea majoritate a meningioamelor provin din celulele vililor arahnoidali, și celelalte componente celulare ale piei mater, arahnoidiei sau durei mater cum ar fi fibroblaștii ori celulele endoteliale pot lua parte, în diferite proporții, la formarea acestor tumori. În plus, celulele arahnoidale din vili pot fi pluripotente și capabile de a produce fibroblaști collagen-secretori consecutiv transformării în meningioame fibroblastice.

Schachenmayr și Friede¹³ au arătat că stratul celular marginal al durei și stratul celular de barieră al arahnoidiei, care în mod normal fuzionează, au două tipuri celulare distincte, amândouă cu potențial de transformare tumorală. Mai mult, meningele este considerat a proveni atât din mezodermul embrionar, cât și din crestele neurale. Această complexitate embrionară conferă celulelor meningoteliomatoase multiple proprietăți funcționale și constituie substratul diversității lor histologice.

Controversele și confuzia din jurul histogenezei meningioamelor este mai mult teoretică și este legată de explicarea diversității lor neîmpiedicând diagnosticarea și tratamentul meningioamelor.

Deși frecvente și descrise de multă vreme, *etiologia și patobiologia* lor este în mare măsură necunoscută. Meningioamele au fost puse în legătură cu o multitudine de factori genetici și de mediu. Este clar că au o cauză multifactorială și, printre agenții etiologici posibili se numără traumatismele craniene, virușii capabili de alterarea ADN-ului, radiațiile în doză mare sau în doză mică și neurofibromatoza acustică bilaterală (*bilateral acoustic neurofibromatosis, BANF*). Acești agenți au câteva trăsături comune. Ei pot genera o rată înaltă de diviziune celulară sau pot predispute la mutații genetice. Celulele arahnoidale din vârful granulațiilor Pacchioni normale au o rată scăzută de diviziune celulară și inducția unei diviziuni celulare poate fi un pas important în inițierea transformării lor tumorale.

Modificări ale structurii ADN-ului au fost identificate la nivel cromozomial în multe tumori. Dozele mari de radiații, ca și dozele mici precum și virușii pot altera structura ADN-ului. Similar, BANF a fost asociată cu modificări genetice specifice. Astfel, și meningioamele se asociază cu o varietate de factori genetici și de mediu, toți aceștia fiind capabili să altereze structura cromozomilor umani.

Prima incriminare a traumatismelor în etiologia tumorilor durele a fost făcută de Berlinghieri, încă în 1831, care acorda o perioadă de latență de 10-12 ani între traumatism și apariția tumorii. O conexiune între traumatisme și meningioame a făcut și Keen¹⁴ la o tumoră pe care a extirpat-o în 1887. Ulterior, Cushing și Eisenhardt¹⁵ au arătat că în cazuistica lor 32% din pacienții cu meningioame aveau în antecedente un traumatism cranian.

Nu se poate face o legătură între gravitatea traumatismului și tipul histologic sau mărimea meningiomului, multe dintre cazuri fiind izolate. De asemenea, s-a constatat că existau meningioame asimptomatice în momentul

loviturii, investigațiile efectuate după un traumatism nefăcând altceva decât să le evidențieze. Annegers și colab. au efectuat un studiu asupra celor cu traumatisme craniene în antecedente și nu au observat creșterea numărului meningioamelor sau a altor tipuri de tumori.¹⁶ Putem spune deci că traumatismele craniene sunt cofactori în dezvoltarea anumitor meningioame, în timp ce multe statistici nu le acordă o importanță majoră în acest sens.

Radiațiile sunt cunoscute ca factori mutageni care, prin efectele fizice asupra ADN-ului, produc deleții și translocatii, asociate cu transformarea neoplasică a celulelor. Criteriile pentru identificarea tumorilor radio-induse sunt:

- apariția tumorii în câmpul iradiat;
- o perioadă lungă de latență între iradiere și apariția tumorii;
- diferențierea histologică între tumoră și un neoplasm preexistent.

Meningioamele umane radio-induse sunt de două categorii distincte ce diferă mult din punct de vedere clinic: unele apar la câțiva ani după o iradiere cu doze mici pentru procese non-neoplazice, iar celelalte se evidențiază de asemenea după ani de zile, dar consecutiv unei iradiere cu doze mari (1500 - 6000 rad) pentru tumori preexistente ale capului și gâtului. Incidența scăzută a celor din urmă se datorează și faptului că durata de supraviețuire a pacienților cu neoplasme este mai mică decât perioada de latență dintre iradiere și apariția meningioamelor. Această perioadă este de 17 până la 21 de ani, descriindu-se și cazuri de apariție după 36, 38 de ani. Tumorile radio-induse au câteva trăsături comune:

- cea mai mare parte a lor se găsește la nivelul convexității (80%);
- sunt în general multiple;
- recidivează după extirpare chirurgicală;
- au caractere histologice maligne. Microscopic se evidențiază o celularitate crescută, pleomorfism celular și prezența celulelor gigante. Aceste trăsături histologice sugerează că meningioamele radio-induse au o creștere mai agresivă și o evoluție clinică rapidă.

Cercetările efectuate în ultimele două decenii au arătat că virusurile sunt capabile să producă tumori ale sistemului nervos la animale, dar nu a existat nici un astfel de model pentru meningioame. Dezvoltarea tehnicii a permis însă identificarea unor mici părți de ADN viral și a unor proteine virale în tumorile umane, inclusiv în meningioame. Fără posibilitatea de a spune cu certitudine că genele sau proteinele virale sunt agenți etiologici în meningioame, prezența lor este un pas important în stabilirea unei relații între virusuri și meningioame.

Inoculate la animale, papovavirusurile și adenovirusurile produc tumori ale sistemului nervos. Frecvența și tipul tumorii depind de locul inoculării, doza de virus și de vârsta animalului. Papovavirusurile sunt ubicuitare în corpul uman. Mulți adulți au anticorpi circulanți împotriva acestor virusuri ca urmare a unor infecții asimptomatice din copilărie. Papovavirusurile au fost împărțite în papiloma virusuri și polioma virusuri, ultimele capabile de a produce tumori nervoase. Papovavirusurile ADN și antigenul T au fost frecvent întâlnite în meningioamele umane. Nu este încă clarificat dacă infectarea virală a determinat transformarea tumorală sau celulele deja transformate au suferit o infectare virală. Virusul poate transforma celula sau poate acționa ca și cofactor al altui mutagen. Rolul său poate fi nu numai de factor mutant, ci și de menținere a unei stări anormale, de transformare tumorală. Astfel, rolul virusurilor în dezvoltarea tumorilor rămâne incert, deși se poate afirma cu certitudine implicarea lor în etiologia tumorală.

Neurofibromatoza, una din cele mai des întâlnite maladii ereditare autozomal dominante are o frecvență de 1 la 3000 de nașteri vii. Recent a fost posibilă o distincție clară între formele clinice, cea clasică, periferică - *boala Recklinghausen* (VRNF) și cea centrală - *neurofibromatoza acustică bilaterală* (BANF), determinându-se anomaliile genetice specifice fiecăreia dintre ele. Se știe de multă vreme că meningioamele se asociază cu BANF. Toți membrii familiei purtători ai genei sunt afectați, neexistând purtători asimptomatici. Când se identifică un nou pacient cu BANF sau în urmărirea clinică a celor deja cunoscuți este absolut necesară examinarea computer tomografică sau cu rezonanță magnetică nucleară, care evidențiază prezența meningioamelor, de cele mai multe ori multiple, evoluând paralel cu neurofibroamele acustice bilaterale și cu simptomele lor clinice: pierderea progresivă a auzului și pareze faciale. Meningioamele, unice sau multiple, spinale sau craniene, au aceleași localizări, creșteri și recurențe ca meningioamele obișnuite, neasociate cu BANF. În cazul celor multiple, cura chirurgicală se recomandă numai în creșteri tumorale rapide sau localizări simptomatice.

Studiile citogenetice au identificat un număr de anomalii cromozomiale în meningioame.^{17,18,19} Cea mai frecvent întâlnită este pierderea unui întreg cromozom 22, ceea ce implică absența unei informații genetice uriașe. În mod curent lipsa ADN-ului de pe cromozomul 22 s-a demonstrat în 40% din meningioamele supuse testelor genetice. Mulți cercetători speculează faptul că în

toate meningioamele există pierderi de gene din cromozomul 22, dar unele sunt prea mici pentru a putea fi evidențiate prin cariotipul tradițional (de exemplu mutațiile punctiforme). Seizinger²⁰ și Rouleau²¹ au demonstrat pierderea alelelor cromozomului 22 și la pacienți cu BANF, pentru care această lipsă este un marker genetic stabil. Se știe că meningioamele se asociază sporadic cu BANF. Nu există o corelație între mărimea pierderilor de ADN de pe cromozomul 22 și subtipul histologic al meningioamelor sau evoluția clinică a pacienților. S-a mai evidențiat și pentru alte tumori cum ar fi retinoblastomul sau osteosarcomul asocierea cu pierderi de ADN de pe cromozomi specifici. Existența oncogenelor recesive capabile să inducă fenotipul neoplasic a fost postulat de mai multă vreme ca o explicație a dezvoltării tumorale când se produce pierderea unei părți de cromozom.²² Când sunt prezente două copii ale fiecărui cromozom, existența alelei dominante, normale, previne exprimarea oncogenei recesive. Dacă pierderea cromozomială privește alela dominantă, oncogena recesivă induce transformarea celulară. O altă alternativă, oferită de Rouleau,²¹ este că pe cromozomi se găsesc gene tumor-supresoare a căror pierdere poate genera tumora. Este posibil ca porțiunea pierdută din cromozomul 22 să conțină o asemenea genă supresoare. Existența genelor supresoare sau a oncogenelor recesive explică unele caracteristici ale dezvoltării meningioamelor.

Noile descoperiri în biologia moleculară au deschis o cale nouă pentru investigațiile viitoare și pentru terapia genetică. Probabil va fi posibilă izolarea cu mare precizie a porțiunii de ADN alterat în meningioame. Această strategie poate permite identificarea și clonarea unei singure gene responsabile de producerea meningioamelor. Gena poate fi folosită ca marker pentru meningioame sau pentru screening. Probabil se poate ajunge chiar la folosirea vectorilor retrovirali pentru a insera în celulele tumorale o genă normală supresoare a meningiomului care ar readuce celulele la fenotipul normal, non-tumoral.

BIBLIOGRAFIE

- 1 AL-MEFTY O - *Meningiomas*. Raven Press, New York, 1991; 1-3, 27-34, 37-56, 75-137, 145-195
- 2 YAMASHIMA T, KIDA S, YAMAMOTO S - *Ultrastructural comparison of arachnoid villi and meningiomas in man*. Mod Pathol, 1988; 25:224-234
- 3 YAMASHIMA T, SAKUDA K, TOHMA Y et al - *Prostaglandin D synthase in human arachnoid, arachnoid villi and meningiomas*. Prostaglandins, 1996; 51:287-288
- 4 YAMASHIMA T, TOHMA Y, YAMASHITA J - *Expression of cell adhesion molecule E-cadherin in human arachnoid villi*. J Neurosurg, 1992; 77:749-756
- 5 YAMASHIMA T, KIDA S, KUBOTA T et al - *The origin of psammoma bodies in the human arachnoid villi*. Acta Neuropathol 1986; 71:19-25
- 6 YAMASHIMA T - *Functional ultrastructure of cerebrospinal fluid drainage channels in human Arachnoid Villi*. Neurosurg, 1988; 22:633-641.
- 7 MEIS JM, ORDONEZ NG, BRUNER JM - *Meningiomas: an immunohistochemical study of 50 cases*. Arch Pathol Lab Med, 1986; 110:934-937
- 8 PERENTES E, RUBINSTEIN LJ - *Recent applications of immunoperoxidase histochemistry in human neuro-oncology. An Update* Arch Pathol Lab Med, 1987; 111:796-812
- 9 THOMAS P, BATTIFORA H - *Keratins versus epithelial membrane antigen in tumor diagnosis. An immunohistochemical comparison of five monoclonal antibodies*. Hum Pathol, 1987; 18:128-134
- 10 TROFATTER JA, MACCOLLIN MM, RUTTER JL et al - *A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor*. Cell, 1993; 72:791-800
- 11 YAMASHIMA T - *On arachnoid villi and meningiomas: functional implication of ultrastructure, cell adhesion mechanisms and extracellular matrix composition*. Pathol Oncol Res, 1996; 2:144-150
- 12 OLSSON JE, LINK H, NOSSLIN B - *Metabolite studies on [125-I] beta-trace protein within the nervous system*. J Neurochem 1973; 21:1153-1159
- 13 SCHACHENMAYER W, FRIEDE RL - *The origin of subdural neomembranes. Fine structure of the dura arachnoid interface in man*. Am J Pathol, 1978; 92:53-68
- 14 KEEN WW - *Three successful cases of cerebral surgery; including 1/ the removal of a large intracranial fibroma; 2/ excision of the damaged brain tissue and 3/ excision of the cerebral centre for the left hand; with remarks on the general technique of such operations*. Amer J Med Sci, 1988; 96:329-357
- 15 CUSHING H, EISENHARDT L - *Meningiomas: their classification, regional behaviour, life history and surgical end results*. Charles C Thomas eds, Springfield, Illinois, 1938
- 16 ANNEGERS JF, LAWS ER JR - *Head trauma and subsequent brain tumors*. Neurosurgery, 1979; 4:203-206
- 17 CASALONE R, GRONATA P, SIMI E et al - *Recessive cancer genes in meningiomas? An analysis of 31 cases*. Cancer Genet Cytogenet, 1987; 27:145-159
- 18 KATSUYAMA J, PAPENHAUSEN PR - *Chromosome abnormalities in meningiomas*. Cancer Genet Cytogenet, 1986; 22:63-68
- 19 ZANG KD - *Cytological and cytogenetical studies in human meningioma*. Cancer Genet Cytogenet, 1982; 6:249-274
- 20 SEIZINGER BR - *Molecular genetic approach to human meningioma: loss of genes on chromosome 22*. Proc Natl Acad Sci USA, 1982; 84:5419-5423
- 21 ROULEAU GA, WERTELECKI W, HAINES JL et al - *Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DN marker on chromosome 22* Nature, 1987; 329:246-248
- 22 KNUDSON AG JR - *Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes*. Cancer Res, 1985; 56:1437-1443

Chirurgia metastazelor pulmonare

Alexandru Boțianu¹, Petre Boțianu¹, Anca Sin², Alexandrina Ioniță³, Ion Pribac⁴
Gabriela Jimboreanu⁴, Kész Mártha³, Valentin Căreianu⁵, Teofil Muntean¹

Autorii abordează un subiect controversat al chirurgiei pulmonare actuale, existând școli de chirurgie care contraindică intervenția chirurgicală pentru metastaze pulmonare, după cum altele au o atitudine intervenționistă excesivă. După un scurt istoric, sunt prezentate, sub forma unei sinteze, principalele elemente de patogenie, diagnostic și se încearcă o ierarhizare a criteriilor de selectare a pacienților pentru operație și a factorilor care influențează supraviețuirea, ultimele două fiind subiecte deschise în literatură. Atitudinea modernă, atât în Occident, cât și a Școlii Române de Chirurgie Toracică, este de a nu abandona bolnavul canceros, chiar dacă este inoperabil cu intenție de radicalitate. Sunt prezentate succint 9 cazuri la care s-a intervenit chirurgical pentru metastaze pulmonare: în mod deliberat la 5 cazuri, iar la 4 cazuri diagnosticul de metastază pulmonară a fost o surpriză anatomopatologică. Această proporție de 1:1 între metastazele cunoscute preoperator și metastazele surpriză anatomopatologică este identică cu datele din literatură. Mortalitatea postoperatorie a fost 0, iar 3 dintre cazuri au avut o supraviețuire neașteptată de mare.

Cuvinte cheie: metastaze pulmonare, tratament chirurgical

The authors present a controversial problem of the modern thoraco-pulmonary surgery; there are Schools of Thoracic Surgery that avoid any surgical treatment for pulmonary metastases and there are schools with an excessive interventionist attitude. After a short history, the authors present, as a synthesis, the main elements of pathogeny, diagnosis, and try to estimate the criteria for selecting the patients for operation and the prognostic indicators; the last two problems are still controverted in literature. The modern attitude of the Western Schools of Thoracic Surgery as well as of the Romanian School of Thoracic Surgery is not to abandon the patients with a malignant disease even if a radical operation is not possible. The authors present 9 cases with secondary lung tumors who were submitted to surgical treatment. In 5 cases the diagnosis was known before the operation and in 4 cases the diagnosis was a pathological finding. This proportion of about 1:1 between the preoperatively known metastases and the pathological surprises, is similar with other statistics of modern literature. The mortality was 0 and 3 of the 9 cases had an unexpected survival.

Key words: pulmonary metastases, surgical treatment

Pacienții cu tumori maligne cunoscute dezvoltă frecvent metastaze în alte organe. Aceste metastaze indică adesea o incontrollabilitate a tumorii și vestesc o progresie rapidă a bolii. Spre deosebire de acestea, metastazele pulmonare izolate nu reprezintă acest aspect de diseminare sistemică incurabilă a tumorii primare. Pacienții cu metastaze localizate doar la nivelul plămânilor par a avea o biologie specifică ce răspunde mai

bine la tratament în comparație cu pacienții cu metastaze multiple în alte organe.

Pacienții cu metastaze pulmonare izolate nu trebuie considerați ca fiind netratabili, deoarece mulți bolnavi la care se practică rezecția completă a tuturor metastazelor au supraviețuit mai lungi decât cei cu leziuni nerezecabile. Supraviețuirea pe termen lung- peste 5 ani- poate fi așteptată la circa o treime din bolnavii cu metastaze pulmonare rezecabile.

ISTORIC

Primele rezecții ale unor metastaze pulmonare au fost efectuate de către Weinlechner (1882, 1892) și Krönlein (1884) în timpul unor rezecții de tumori primitive de perete toracic. Primele rezecții de metastaze pulmonare ca operații separate aparțin lui Divis (1927) și Törek (1930). Una din primele supraviețuiri pe termen lung după o metastazectomie pulmonară a fost prezentată de

¹ Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
² Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³ Clinica ATI II, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureș

⁴ Clinica de Pneumoftiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁵ Clinica de Radiologie, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureș

Primit la redacție: 27.11.1998

Adresa pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgie II, UMF Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38

către Barney și Churchill (1939) după rezecția unei metastaze pulmonare la un bolnav cu hipernefroz, la care se obținuse și controlul local al tumorii primare. Bolnavul a supraviețuit 23 de ani după rezecția metastazei pulmonare și a murit datorită unor cauze fără legătură cu boala primară. Alexander și Haight (1947) au revăzut prima serie mai mare de pacienți - 25 cu rezecții ale unor metastaze de carcinoame și sarcoame. În ultimii 20 de ani s-au efectuat multiple rezecții de metastaze pulmonare, solitare sau multiple, provenind de la variate tipuri de tumori primare, cu supraviețuire pe termen lung mergând până la 40%.

Ulterior s-a acceptat ideea intervenției chirurgicale la cazurile la care tumora primară este controlată un interval suficient de lung până la apariția metastazei pulmonare, iar aceasta să fie limitată la un singur plămân. După 1960, unii dintre chirurgii care au început să abordeze de principiu metastazele pulmonare unice sau multiple, dar grupate, au fost Martini, Morton și Nhomford.

Studiile efectuate cu ocazia unor autopsii au arătat că aproximativ o treime dintre bolnavii canceroși mor datorită metastazelor pulmonare. O proporție mică din acești bolnavi mor cu metastaze izolate la nivelul plămânilor. Sarcoamele osteogenice și cele de țesuturi moi metastazează frecvent doar în plămâni. Dacă se pretează, acești bolnavi beneficiază de rezecția chirurgicală a tuturor leziunilor cunoscute. Pacienții cu alte neoplasme de organe solide cum ar fi cei cu melanom, cancer de sân sau de colon, prezintă mai rar metastaze pulmonare izolate. Dacă la acești bolnavi apar metastaze pulmonare izolate, ei ar putea reprezenta o grupă cu o biologie favorabilă și cu un răspuns mai bun la tratament. În absența metastazelor extratoracice, pacienții cu metastaze pulmonare izolate rezecabile trebuie să fie supuși rezecției pentru tratament și chiar vindecare.

PATOGENIE

Frecvența metastazelor pulmonare rămâne ridicată, oscilând în jurul valorii de 30% din totalul bolnavilor cu tumori maligne, în ciuda progreselor realizate în tratamentul acestora și mai ales a asocierii radio-chimioterapiei la actul chirurgical de rezecție a tumorii. Diseminarea, localizarea și creșterea metastazelor sunt determinate de biologia specifică a tumorii și rezistența gazdei. Frecvența crescută a localizării pulmonare a metastazelor se explică prin faptul că aproximativ 80% din metastaze se fac pe cale hematogenă, iar restul de 20% pe cale limfatică; la acestea se adaugă o proporție mică de cazuri la care metastazarea se face prin invazie directă, pe cale aerogenă. O parte din metastazele tumorale

pot folosi calea hematogenă prin marele canal toracic care se varsă în trunchiul venos brahiocelalic stâng la nivelul unghiului lui Pirogoff și prin canalele toracice accesorii drepte care se varsă în trunchiul venos brahiocelalic drept și apoi ajung în "filtrul" pulmonar. Grupuri de celule tumorale sau celule singulare pot fi filtrate de plămâni sau pot adera preferențial de endoteliul capilar. Celulele tumorale se pot deplasa și pe cale limfatică și pot ocupa o poziție discretă sau pot invada difuz întregul plămân, așa cum se observă în limfangita carcinomatoasă.

Invazia directă în alte țesuturi poate apărea pe măsură ce metastaza crește. Diseminarea aerogenă a tumorii pe calea bronhiilor este dificil de demonstrat și, în funcție de aspectul histopatologic, este adesea imposibil de diferențiat de carcinomul bronșic primar cu localizare multiplă.

SIMPTOMATOLOGIE

Simptomatologia acestor metastaze pulmonare este frustă, fiind prezentă numai la 5% din bolnavi și constă în: tuse, hemoptizii, durere toracică, jenă respiratorie, oboseală. Bronhoscopia, citologia, biopsia bronșică și bronhoaspiratul sunt negative.

EXAMINĂRI PARACLINICE

Radiografiile toracice de control arată de obicei modificări ale parenchimului pulmonar compatibile cu existența metastazelor. Acestea se pot prezenta sub forma unor noduli solitari sau multipli, sub forma unor opacități circumscrise, difuze, miliare sau masive. Efectuarea de rutină a unor radiografii toracice periodice constituie un mijloc eficace pentru depistarea metastazelor pulmonare.

Tomografia computerizată este o metodă mai sensibilă decât radiografia standard pentru evidențierea metastazelor pulmonare, ea depistând noduli cu un diametru de peste 3 mm în 80% din cazuri spre deosebire de metodele radiologice convenționale (doar în 50% din cazuri). La pacienții cu metastaze vizibile pe radiografia standard, examinarea CT este justificată deoarece poate identifica și alte leziuni mai mici și oferă informații anatomice consistente pentru o eventuală rezecție a acestora.

Tomografia pulmonară liniară totală (TPLT) a fost folosită mult în trecut, înaintea apariției CT. Dinkel¹ a arătat că TPLT are o acuratețe de 97% în diagnosticul metastazelor pulmonare, dar nu este la fel de sensibilă ca și CT cu rezoluție înaltă. Blickman² și colaboratorii au comparat CT și TPLT pe o serie de 28 de pacienți și nu au găsit nici o diferență în ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea celor două metode; ei au tras concluzia că efectuarea CT, care este mai scumpă, nu este justificată. Un studiu prospectiv efectuat de către Pass³ a arătat că CT este net superioară

TPLT. Ea a detectat metastaze mai multe-56 prin CT versus 7 prin TPLT și mai mici-7,6mm diametru mediu prin CT versus 13,2 mm diametru mediu prin TPLT.

Rezonanța magnetică nucleară este la fel de sensibilă ca și CT, dar aduce puține informații în plus față de aceasta.

Bolile granulomatoase benigne pot imita aspectul unor metastaze; oricum, la bolnavii cu un cancer în antecedente, nodulii din parenchimul pulmonar sunt cel mai probabil metastaze. Carcinoamele pulmonare primare în stadiul I sau II pot fi imposibil de diferențiat de o metastază solitară, mai ales dacă este vorba de carcinoame cu celule scuamoase sau adenocarcinoame. În aceste cazuri, lobectomia este operația de elecție la bolnavii ce suportă intervenția chirurgicală. Disecția limfonodurilor mediastinali completează stadializarea. Biopsia cu ac fin și excizia "in ic" pot fi utile pentru diagnosticul și stadializarea modificărilor pulmonare, îndeosebi la bolnavii cu risc operator crescut. La bolnavii cu limfangită carcinomatoasă biopsia poate fi necesară pentru a diferenția neoplasmul de o afecțiune supurativă.

DIAGNOSTICUL

Nu pune probleme la bolnavii care au diagnosticat un cancer extrapulmonar și la care examenul radiologic descoperă una sau mai multe formațiuni tumorale, situație în care acestea sunt metastaze în cele mai multe cazuri.

La bolnavii la care nu este diagnosticat un cancer extratoracic și la care se depistează radiologic o formațiune rotundă, există 3 variante de diagnostic:

1. un nou cancer bronhopulmonar;
2. o metastază pulmonară de la un cancer extrapulmonar necunoscut;
3. o tumoră benignă.

TRATAMENT

Cea mai mare parte a bolnavilor cu metastaze pulmonare prezintă localizări multiple sau metastaze nerezecabile. La aceștia, tratamentul este paliativ, pentru ameliorarea simptomelor. Radioterapia sau chimioterapia sunt frecvent utilizate deoarece rezecția are o valoare limitată. La bolnavii cu control al tumorii primare și metastaze limitate la plămâni, tratamentul chirurgical poate fi folosit pentru a rezeca toate metastazele pulmonare vizualizabile sau palpabile.

CHIMIOTERAPIA

Valoarea chimioterapiei în tratamentul metastazelor pulmonare ce se dezvoltă după tratamentul tumorii primare este controversată. Incidența metastazelor pulmonare la bolnavii cu sarcoame osteogenice tratați prin rezecție și chimioterapie scade dramatic față de cei la care se

face doar tratament chirurgical, după cum au arătat Skinner⁴, Goorin^{5,6}, Pastorino⁷, Yamaguchi⁸. În plus, Bacci⁹ a observat că la pacienții la care se face și chimioterapie, metastazele pot fi rezecate într-o proporție mai mare-51% față de 29%, comparativ cu cei ce nu sunt supuși la chimioterapie. Bacci¹⁰ precum și alți autori, nu au observat nici un beneficiu.

Într-un studiu pe 279 de pacienți cu sarcom osteogenic în stadiul II, Glasser¹¹ și asociații săi au arătat că răspunsul histologic la chimioterapie, exprimat prin procentul de necroză celulară, este singurul factor predictiv independent pentru supraviețuire îndelungată.

Kim și Louie¹² au administrat bolnavilor cu carcinom renal cu metastaze interleukină înainte de rezecția chirurgicală a tumorii restante. 9 din 11 bolnavi erau în viață și nu prezentau semne de boală la controalele efectuate în medie după 21 de luni. Lanza^{13,14} și colegii săi au examinat răspunsul metastazelor provenite de la sarcoame de țesuturi moi tratate prin chimioterapie înainte de intervenția chirurgicală. Supraviețuirea nu a putut fi prevăzută doar pe baza răspunsului la chimioterapie.

RADIOTERAPIA

Radioterapia nu se folosește de obicei în tratamentul metastazelor pulmonare, ea fiind rezervată cazurilor avansate, ca tratament paliativ. Iradierea pulmonară a fost efectuată cu scop profilactic la pacienți cu sarcom osteogenic. Rata de recurență a metastazelor pulmonare este similară cu cea a bolnavilor care au primit doar chimioterapie.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Abordarea chirurgicală de principiu a metastazelor pulmonare este o atitudine terapeutică înscrisă în principiul neabandonării bolnavului canceros inoperabil cu intenție de radicalitate. Și astăzi, unele centre chirurgicale consideră prezența metastazelor ca o contraindicație chirurgicală, ceea ce este incorect etic și oncologic.

La bolnavii selectați, cu metastaze pulmonare rezecabile și fără metastaze extratoracice, rezecția completă este asociată cu o îmbunătățire a supraviețuirii pe termen lung, indiferent de tipul tumorii. Motivele pentru care există această asociere între tratamentul chirurgical și creșterea supraviețuirii pe termen lung nu sunt cunoscute în totalitate; oricum, răspunsul la orice tratament depinde de biologia tumorii și de interacțiunile ei cu pacientul.

Indicația operatorie ține cont în primul rând de criteriile obișnuite: funcțional, lezional, biologic, tehnico-anestezic, la care se adaugă:

Selectarea pacienților. O serie de autori, printre care trebuie amintiți Takita¹⁵, Morrow¹⁶, Mountain¹⁷, McCormack^{18,19}, au încercat să

stabilească exact criteriile de selectare a pacienților care beneficiază de pe urma extirpării chirurgicale a metastazelor pulmonare. Mulți pacienți cu metastaze pulmonare nu vor beneficia de pe urma rezecției datorită unei tumori cu o biologie agresivă, cum ar fi cazurile cu diseminare extinsă, cele cu interval liber de boală scurt sau cele cu o creștere rapidă a metastazelor. Caracteristicile biologice ale tumorilor diferă în funcție de aspectul histopatologic. Principalele criterii pentru rezecția metastazelor pulmonare sunt:

1. *noduli pulmonari ce pot fi considerați ca fiind metastaze pulmonare;*

2. *posibilitatea de control a tumorii primare;*

3. *timpul liber între rezecția tumorii primare și apariția metastazelor pulmonare.* Dacă intervalul liber depășește 2 ani, supraviețuirea peste 5 ani depășește 34% după rezecția unor metastaze pulmonare solitare.

4. *toți nodulii potențial rezecabili prin intervenții planificate;*

5. *numărul metastazelor.* Pe o statistică de 585 de bolnavi operați la New York Memorial Hospital, au supraviețuit la 5 ani 15% dintre bolnavii operați cu metastaze pulmonare multiple și 25% dintre cei cu metastaze unice. Acest fapt justifică abordul chirurgical al metastazelor multiple, cu excepția celor după sarcomul Ewing sau după melanom malign;

6. *unilateralitatea sau bilateralitatea metastazelor.* S-a constatat statistic că supraviețuirea după metastazele bilaterale operate este comparabilă cu cele multiple unilaterale. Un aspect particular care merită să fie subliniat este recomandarea preferențială a abordului bilateral simultan cu rezultate mai bune decât în cel succesiv, deoarece diferența de timp dintre cele două toracotomii scade supraviețuirea. În acest interval de timp metastazele de partea neoperată continuă să se dezvolte. Este atitudinea actuală a Școlii românești de chirurgie toracică.

7. *timpul de dublare al tumorii;*

8. *tipul histologic al tumorii primare;*

9. *rezervă pulmonară funcțională postoperatorie anticipată adecvată;*

10. *absența metastazelor extratoracice.*

PRINCIPII DE TEHNICĂ CHIRURGICALĂ ÎN TRATAMENTUL METASTAZELOR PULMONARE

Calea de abord. Studiile statistice au arătat că incizia aleasă nu influențează supraviețuirea cu condiția ca toate metastazele să fie rezecate. Fiecare cale de abord are avantajele și dezavantajele sale iar alegerea trebuie să se facă în așa fel încât rezecția tuturor metastazelor să se poată face în condiții de siguranță.

Rezecția trebuie să fie limitată, preferându-se rezecțiile atipice în "pană" sau "wedge resection",

Cale de abord	Avantaje	Dezavantaje
Sternotomia mediană	-permite explorarea toracică bilaterală printr-o singură incizie; -disconfort mai mic pentru pacient;	-rezecția leziunilor situate posterior și medial (în apropiere de hil) poate fi dificilă; -dificultate de expunere a lobului inferior stâng mai ales la bolnavii obezi, cu insuficiență cardiacă congestivă sau cu emfizem pulmonar;
Toracotomia posterolaterală	-cale de abord "standard"; -expunerea excelentă a unui hemitorace;	-disconfort post-operator pentru pacient; -poate fi explorat doar un hemitorace; -o a doua incizie controlaterală este necesară pentru metastaze bilaterale;
Chirurgia toracică video-asistată	-morbidity și disconfort minim; -expunere excelentă a metastazelor de la nivelul pleurei viscereale; -permite, în unele cazuri, stabilirea inoperabilității fără a mai efectua o toracotomie;	-nu poate evalua toate metastazele din parenchimul pulmonar, accesul fiind limitat la cele situate în apropiere de pleura viscerală; -necesită instruire specială. -operația este mai lungă în timp; -costuri mai ridicate.

în țesut sănătos cu margine de securitate de 1-2 cm. Lobectomia sau pneumonectomia este indicată numai în metastazele gigante centrale și la care probele funcționale respiratorii permit rezecția respectivă.

Rezecția ideală se face cu aparatul sovietic "UTL 70" sau cu sutură manuală cu fir neresorbabil. În ambele situații pleuralizarea este obligatorie.

Problema rezecțiilor iterative pentru metastaze recurente. Rezecțiile repetate pentru metastaze pulmonare recurente pot fi efectuate de obicei în condiții de siguranță, cu rezultate bune; și în acest caz, supraviețuirea la distanță este mai bună la cei cu metastaze rezecabile decât la cei cu metastaze nerezecabile. În literatură sunt citate cazuri de exereze repetate de până la 6 reintervenții (Prof. C. Coman²⁰) pentru metastaze recidivante într-un interval de 18 ani la același bolnav. Pacienții la care apar noi metastaze trebuie evaluați după criteriile prezentate anterior.

Rezecțiile extinse. Pneumonectomiile sau alte rezecții extinse pentru metastaze pulmonare pot fi efectuate, atunci când situația locală o cere, în condiții de siguranță, pe pacienți selectați,

dintre care unii pot avea supraviețuiri neașteptat de bune. Analiza unor serii mari de bolnavi a arătat că mai puțin de 3% dintre bolnavi necesită astfel de rezecții extinse. La aceștia s-au efectuat pneumonectomii sau rezecții asociate de perete toracic, diafragm, pericard, venă cavă superioară, cu o mortalitate postoperatorie de circa 5% și o supraviețuire la 5 ani de 25%. Decesele postoperatorii au survenit mai frecvent la pacienți cu multiple rezecții atipice efectuate anterior.

Riscul operator și anestezic trebuie să fie redus, fiind vorba de o chirurgie paliativă, care de obicei se face fără risc vital.

Până în 1986, cifra totală de bolnavi operați în mod deliberat pentru metastaze pulmonare a fost de peste 1500 de cazuri. Intervenția chirurgicală mai este justificată și pentru că, după o chimioterapie corectă, celulele tumorale supraviețuitoare sunt considerate rezistente, deci trebuie să fie extirpate. De asemenea, dacă din fericire tumora este benignă, se stopează aplicarea unei chimioterapii dăunătoare.

FACTORI PROGNOSTICI

Diferiți factori prognostici au fost studiați retrospectiv pentru diferite tipuri de tumori cu scopul de a identifica și selecta pacienții care vor beneficia de urma metastazectomiei pulmonare. Acești "indicatori prognostici" sunt de fapt criterii clinice, biologice și moleculare, care descriu interacțiunea biologică dintre metastaze și pacient.

Vârsta și sexul nu influențează de obicei supraviețuirea posttoracotomie și, de fapt, nu ar trebui considerați ca factori prognostici.

Localizarea și stadiul tumorii primare
Supraviețuirea postrezecție nu este de obicei influențată de localizarea anatomică specifică a tumorii primare. Supraviețuirea posttoracotomie a bolnavilor cu tumori primare în stadii mai avansate nu diferă de obicei de cea a pacienților cu tumori primare în stadii inițiale. Totuși, stadiul tumorii primare poate sugera agresivitatea biologică a tumorii. Lipsa invaziei ganglionare limfatice este un factor prognostic pozitiv la pacienții cu cancer de sân. McCormack și Attiyeh¹⁸ au găsit o supraviețuire posttoracotomie mai bună la pacienții cu carcinom colo-rectal stadiul Dukes A (supraviețuire la 5 ani de 37,5%), față de cei cu stadiul Dukes C (supraviețuire la 5 ani de 15%).

Tipul histologic al tumorii primare

Intervalul liber de boală se extinde de la momentul rezecției tumorii primare până în momentul în care sunt detectate metastazele pulmonare sau cele cu altă localizare. Un interval liber de boală scurt indică o tumoră agresivă cu un prognostic slab: metastazele sunt de obicei multiple și cresc rapid. Un interval liber de boală lung

indică o tumoră mai puțin agresivă, cu o supraviețuire postrezecție mai bună. Un interval liber de boală de peste 12 luni se asociază de obicei cu supraviețuiri posttoracotomie bune la bolnavii cu cancer de sân. Observații similare au fost făcute pentru carcinomul colo-rectal, pentru sarcomul osteogenic, pentru sarcoamele de țesuturi moi și pentru cancerul renal.

Numărul de metastaze rezecate

Numărul de noduli detectați pe radiografiile efectuate preoperator corespunde de obicei cu numărul de metastaze; există însă cazuri în care nu toți nodulii sunt maligni. De obicei, cu cât numărul de metastaze este mai mic, cu atât mai bună va fi supraviețuirea după rezecție.

Unilateralitatea sau bilateralitatea metastazelor

S-a constatat statistic că supraviețuirea după metastazele bilaterale operate este comparabilă cu cele multiple unilaterale. Un aspect particular care merită să fie subliniat este recomandarea preferențială a abordului bilateral simultan cu rezultate mai bune decât în cel succesiv, deoarece diferența de timp dintre cele două toracotomii scade supraviețuirea (Coman).

Timpul de dublare a tumorii se bazează pe observațiile originale ale lui Collins și pe calculele lui Joseph. A fost analizat pentru mai multe tipuri de tumori. Timpul de dublare se calculează prin măsurarea aceleiași metastaze, prin aceeași metodă - de exemplu radiografie toracică, la un interval de timp de minimum 10-14 zile. Se alege nodulul cu creșterea cea mai rapidă. Timpul de dublare a tumorii poate fi calculat prin punctarea grafică a diametrelor tumorii pe hârtie semilogaritmică, dar această metodă poate da erori grafice. Pentru un calcul mai exact al acestui timp se poate folosi următoarea formulă matematică:

$$T2x = \text{timpx} \times 0,231 / \ln(a1 \text{ doilea diametru} / \text{primul diametru})$$

unde $T2x$ = timpul de dublare al tumorii, timpx = diferența de timp între cele două măsurători, iar $\ln$ = logaritm natural.

De exemplu, pentru un caz la care cele două radiografii toracice s-au efectuat la un interval de 22 de zile, în care tumora a crescut de la 1 la 1,5 cm, timpul de dublare a tumorii este egal cu:

$$22 \text{ zile} \times 0,231 / \ln(1,5 \text{ cm} / 1 \text{ cm}) = 12,5 \text{ zile}$$

Timpul de dublare a tumorii poate arăta indirect natura biologică a metastazei, influențând astfel indirect supraviețuirea postrezecție a pacientului. Trebuie ținut cont de faptul că, în ciuda existenței acestor formule matematice, în calcularea timpului de dublare pot apărea o serie de erori, datorită următoarelor cauze:

- nu toate metastazele cresc cu aceeași viteză.

În general, metastazele provenite de la aceeași tumoră primară au rate de creștere similare. Diferențele ce apar între diferiți noduli tumorali

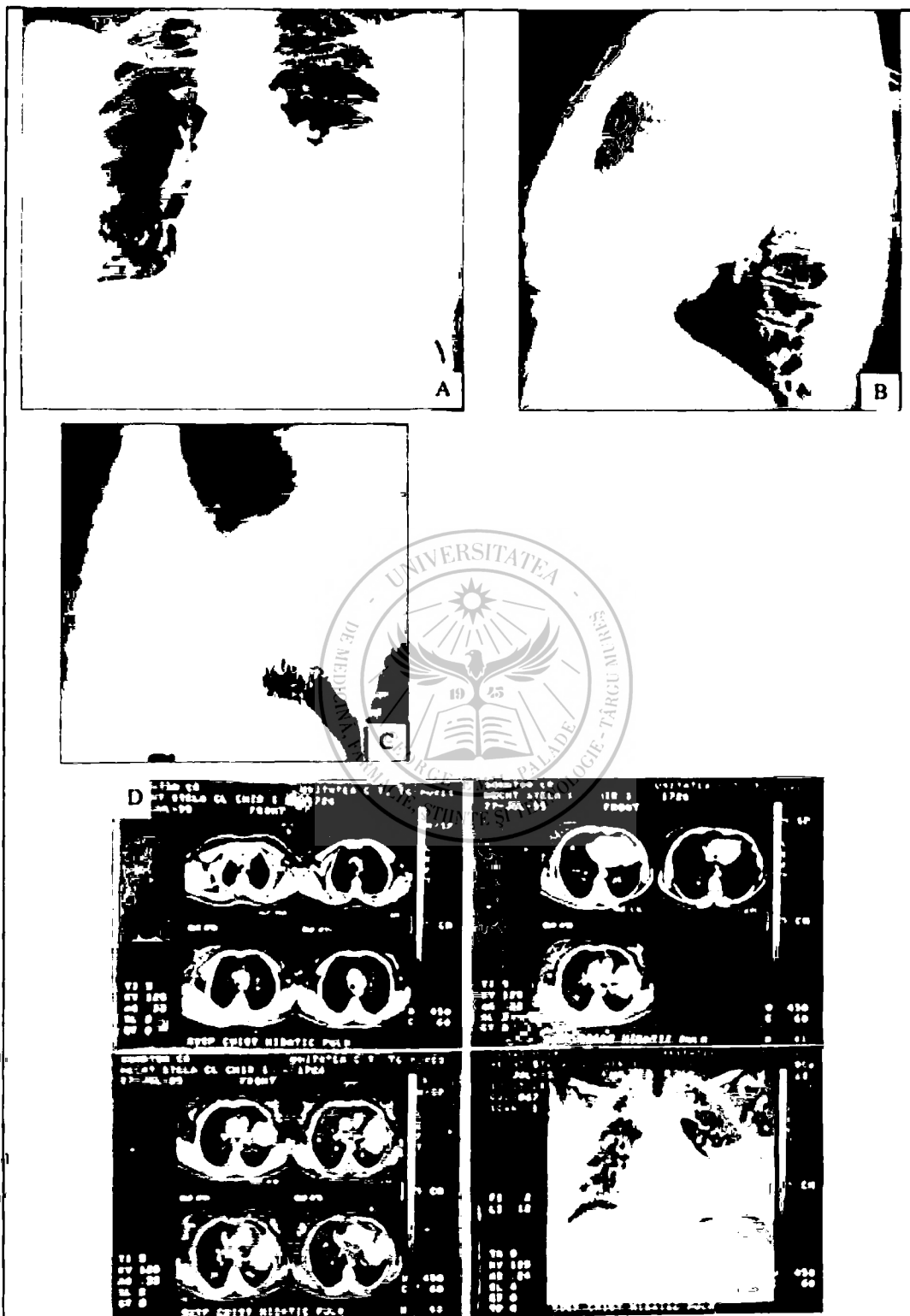


Figura 1. Cazul nr. 6. Bolnava H.S., 46 ani. Metastază pulmonară stângă gigantică după neoplasm de col uterin operat în urmă cu 4 ani. A - radiografie toracică P.A. preoperator; B - radiografie toracică profil stâng preoperator, C - tomografie toracică standard preoperator; D - tomografie computerizată preoperator

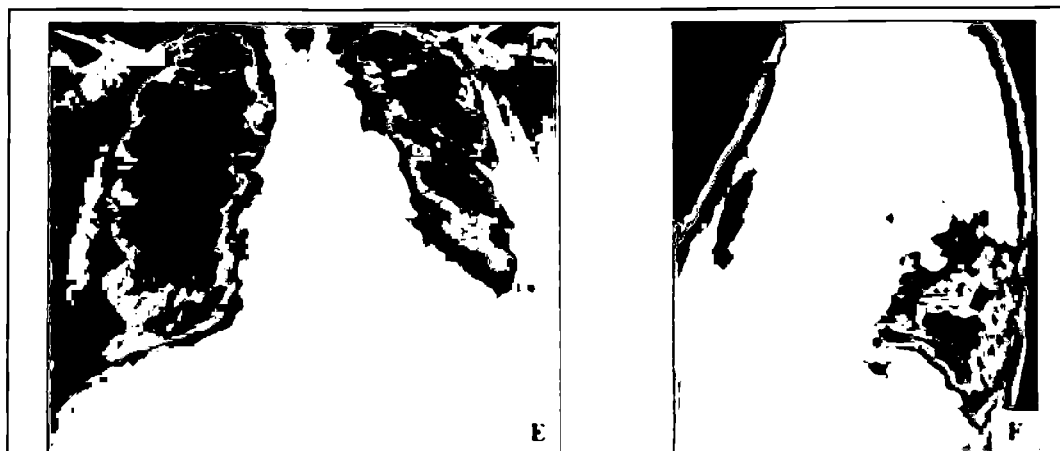


Fig. 2. Cazul nr. 6. Bolnava H.S., 48 ani. E - radiografie toracică P.A. la 2 ani postoperator;
- radiografie toracică profil stâng la 2 ani postoperator.

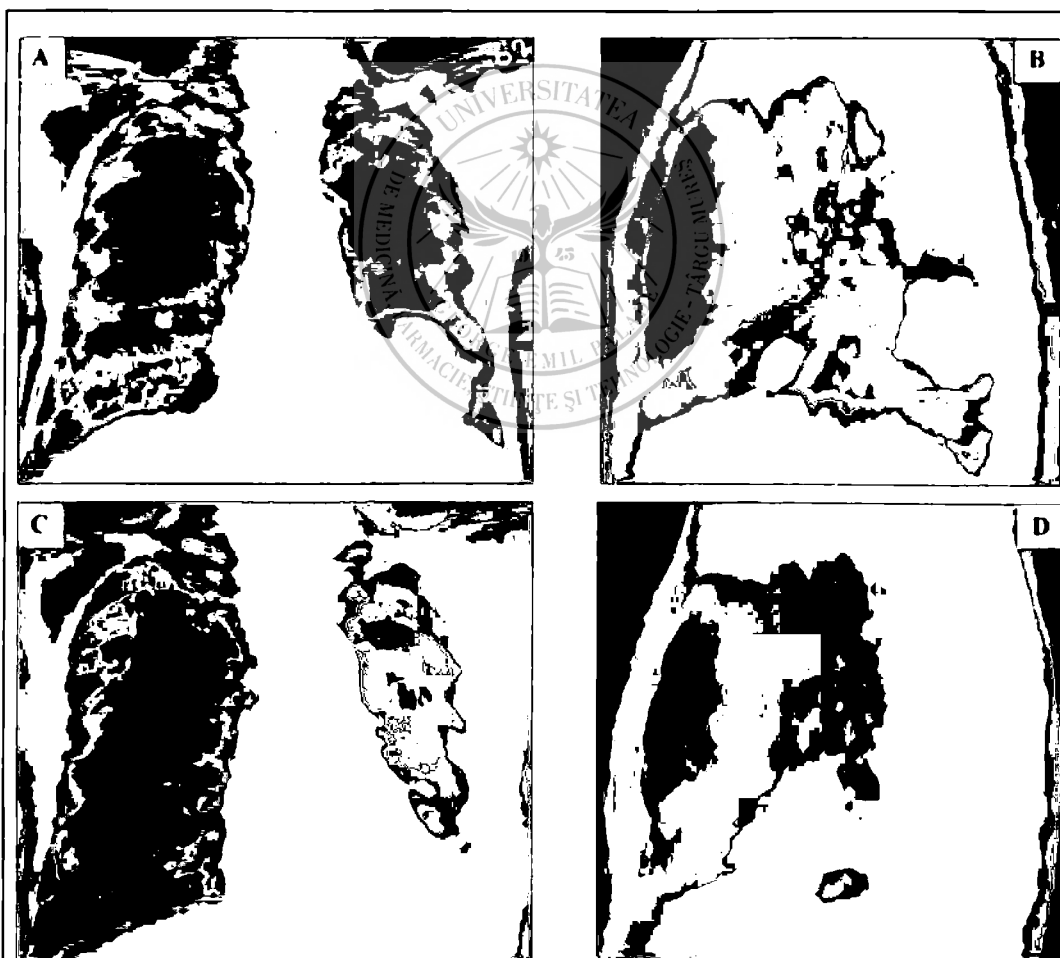


Figura 3. Cazul nr. 7. Bolnavul K.S., 69 ani. 1) Metastază pulmonară a lingulei; 2) Metastază gigantă a lobului inferior stâng; 3) Tumoră retroperitoneală gigantă cu înglobarea rinichiului și a splinei; 4) Tumoră retroperitoneală în fosa iliacă stângă și micul bazin. A - radiografie toracică P.A. preoperator; B - profil stâng preoperator; C - P.A. la 4 luni postoperator; D - profil stâng la 4 luni postoperator.

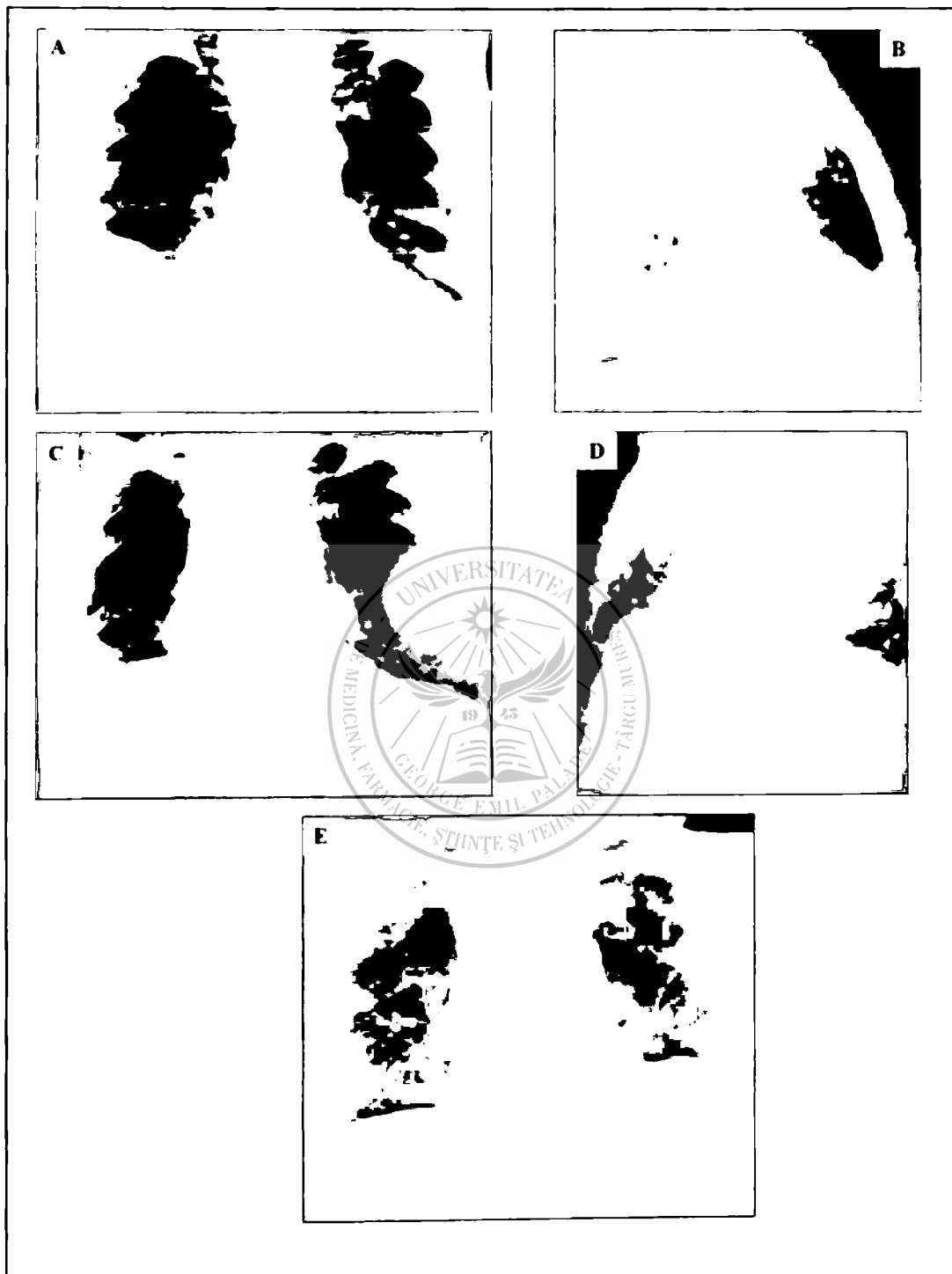


Figura 4. Cazul nr. 8. Bolnavul B.I., 64 ani. Tumoră pulmonară supurată a lobului inferior drept
Radiografie toracică P.A. (A) și profil drept (B) la internare; radiografie toracică P.A. (C) și profil stâng (D)
preoperator; E - radiografie toracică P.A.după rezecția metastazei.



Bolnavul D.M., 55 ani: a și b - pasaj baritat gastro-intestinal preoperator: "Tranzit esofagian liber Stomac în formă de cârlig, ortoton, cu curburi normale, secreție crescută, în regiunea preantrală, spre marea curbură, se observă o imagine lacunară cu un diametru de cca 2,5 cm, cu contur boselat și ușor neregulat (neoplasm ulcerovegetant ? polip gastric ?) Pilor. bulb duodenal, jejun incipient - indemne (se propune gastroscopie)". c - pasaj baritat gastro-intestinal postoperator, după rezecție gastrică.



Fig. 5. Cazul nr. 1. Bolnavul D.M., 55 ani. Metastaze pulmonare ale lobului superior drept de la un polip antral malignizat. A - radiografie toracică profil drept preoperator; B - radiografie toracică P.A. țintită preoperator; a, b, c - pasaj baritat gastro-intestinal; C - radiografie toracică P.A. la 1 an postoperator, după lobectomie superioară dreaptă urmată de rezecție gastrică subtotală; D - radiografie toracică profil drept la 1 an postoperator.

arată heterogenitatea metastazelor; o altă explicație ar putea fi policlonalitatea celulară existentă;

-metastazele pulmonare cresc inițial exponențial, dar apoi rata de creștere poate să scadă pe măsura creșterii lor în dimensiuni;

-radiografia toracică arată o imagine bidimensională a unei structuri tridimensionale;

-rata de creștere se măsoară pe o perioadă de câteva săptămâni, ceea ce reprezintă doar o mică parte din viața metastazei.

Rezecabilitatea se asociază cu o supraviețuire posttoracotomie îmbunătățită față de pacienții cu metastaze nerezecabile. Dacă metastazele pulmonare nu pot fi rezecate complet, supraviețuirea este mai scurtă.

Metastazele endobronșice sau ganglionare
Invazia ganglionilor limfatici mediastinali în caz de metastaze pulmonare este rară. Pacienții cu sarcoame de țesuturi moi cu metastaze endobronșice au o supraviețuire postrezecție scurtă - în medie sub 6 luni. Supraviețuirea este mult mai scurtă în cazul bolnavilor cu sarcoame de țesuturi moi și cu invazie de ganglioni mediastinali - în medie 5 luni, față de cei fără invazie ganglionară - în medie 31 de luni.

Analiza multivariată a factorilor prognostici
permite o predicție mai exactă și o mai bună selectare a pacienților. S-au elaborat diferite scheme, prin diverse combinații ale factorilor prezentați mai sus. În general, un interval liber de boală de peste 12 luni, cu un timp de dublare a tumorii de peste 20 de zile și un număr de 4 sau mai puține metastaze reprezintă cei mai importanți factori ce se asociază cu un prognostic favorabil. Combinarea acestor trei factori pare a fi cea mai utilă.

În Clinica Chirurgică II Târgu-Mureș au fost operați în perioada 15.03.1985 – 31.12. 1998 un număr de 9 bolnavi cu metastaze pulmonare de origine extrapulmonară.

1. D.M. – 55 ani, M, F.O. 206/1986

a) 3 metastaze pulmonare macronodulare ale segmentului dorsal superior (2) drept.

Operația: lobectomie superioară dreaptă (195/6.02.1986).

Rezultatul anatomopatologic: metastaze de la un adenocarcinom digestiv. S-a efectuat examen baritat al stomacului care evidențiază:

b) Un polip antral malignizat pentru care s-a practicat decolare colo-epiploică, rezecție gastrică subtotală cu anastomoză Pean-Billroth I (345/3.03.1986).

Bolnavul a urmat polichimioterapie și a supraviețuit 2 ani și 8 luni. În final a apărut o metastază voluminoasă pulmonară stângă, bolnavul refuzând a treia intervenție chirurgicală. Aceasta era fezabilă, cunoscându-se acum faptul că era o nouă metastază care se preta la enucleere.

2. B.M. – 49 ani, F, F.O. 527/1986

a) Schirus mamar drept.

Operație: mastectomie dreaptă cu evidare axilară și rezecția mușchiului mare pectoral (469/25.03.1986).

b) Postoperator se observă apariția unei pleurezii închistate postero-bazale stângi, pentru care se practică decorticare Frazer Gourd (535/3.04.1986). Subliniem infiltrația carcinomatoasă a pleurei îngroșate extirpate. Supraviețuire 1 an și 1 lună.

3. L.L. – 36 ani, F, F.O. 838/1992.

a) Dg: Sarcom al coapsei stângi. F.O. 2145/1989.

Operația: electrozecție (1891/12.12.1989).

b) Metastază pulmonară lob inferior stâng cu fistulă arterio-bronșică cu hemoptizii repetate și inundatie traheobronșică operatorie imediat după intubație.

Operația: Lobectomie inferioară dreaptă – procedeul clasic cu sutura mecanică separată UKL 70 a bronșiei pentru Fowler și a bronșiei piramidei bazale stângi (absența bronșiei lobare inferioare), ligatura etajată separată a arterei pentru Fowler și a arterei pentru piramida bazală (absența arterei lobare inferioare stângi) (679/19.05.1992). Se repetă chimioterapia care s-a efectuat și după prima operație. Bolnava a decedat în luna septembrie 1998. Supraviețuire 6 ani.

4. M.I. – 54 ani, M, F.O. 1734/1992

a) Metastaze pleurale bilaterale cu invazia vârfului pulmonar stâng, a vaselor subclaviculare stângi și pleurezie neoplazică.

Operația: Toracotomie bilaterală în aceeași sedință operatorie. Pleurectomie parietală dreaptă, pleurectomie parietală stângă, rezecția segmentului apico-dorsal superior stâng (1329, 1330/11.11.1992).

Preoperator s-a suspiciat un mezoteliom pleural bilateral, dar examenul anatomopatologic evidențiază metastaze bilaterale pleurale și pulmonare pornite de la un adenocarcinom papilar tiroidian nepalpabil, confirmat prin scintigrafie tiroidiană. Supraviețuire 3 luni, postoperator apar metastaze vertebrale precoc.

5. M.M. – 50 ani, F, F.O. 150/1991

a) Neoplasm mamar stâng.

Operația: Mastectomie cu evidare ganglionară axilară (123/25.01.1991)

b) Metastaze pleurale și pulmonare parietale drepte.

Operația: Extirparea unor metastaze multiple (428/30.03.1991). Preoperator, imaginea radiologică pledează pentru 1-2 metastaze pulmonare grupate. Intraoperator se constată diseminarea neoplazică. Se reia chimioterapia. Bolnava este în viață.

6. H.S. – 46 ani, F, F.O. 1422/1995

a) Metastază pulmonară gigantă, unică, supurată a lobului superior stâng după un neoplasm uterin operat în urmă cu 4 ani.

b) **Operația:** Lobectomie superioară stângă procedeu Prof. Dr. C. Coman. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest.

7. K.S. – 69 ani, M, F.O. 1517/1996

Dg. preoperator: Chist hidatic pulmonar? Tumoră pulmonară?

Dg. intraoperator:

- 1) Metastază pulmonară a lingulei;
- 2) Metastază gigantă a lobului inferior stâng;
- 3) Tumoră retroperitoneală gigantă cu înglobarea rinichiului și a splinei;
- 4) Tumoră retroperitoneală în fosa iliacă stângă și micul bazin.

Se practică:

1) Electrozecția metastazei lingulare, biopsie extemporanee: "se va aștepta rezultatul definitiv";

2) Lobectomie inferioară stângă, procedeu clasic. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest;

3) Splenectomie transfrenică intratoracică, nefrectomie stângă, suprarenalectomie stângă și extirparea tumorii retroperitoneale prin toracofrenolaparotomie;

4) Extirparea tumorii retroperitoneale din fosa iliacă stângă și micul bazin pe cale abdominală. Drenaj al Douglas-ului și drenaj al lojei renale.

8. B.I. – 64 ani, M, F.O. 884/1995, F.O. 811/1997

a) Tumoră pulmonară supurată lob inferior drept

Operația: Lobectomie inferioară dreaptă procedeu clasic. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest (544/16.05.1995).

b) Metastază gigantă a lobului superior stâng după lobectomie inferioară dreaptă pentru carcinom epidermoid.

Operația: Electrozecția totală a metastazei. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest (682/20.05.1997).

9. B.A. – 63 ani, M, F.O. 1684/1998

a) Metastaze pleuro-pulmonare multiple de (lob superior drept, lob mediu, triplă localizare diafragmatică, o localizare la piciorul venei pulmonare inferioare drepte, 7 localizări pleuroparietale). Pleurezie paraneoplazică.

Operația: Rezecție manuală atipică de lob superior drept, rezecție manuală atipică de lob mediu, triplă electrozecție de diafragm, electrozecția tumorii de la piciorul venei pulmonare inferioare drepte, electrocauterizarea celor 7 tumori parietale. Pleurectomie parietală parțială. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest (1076/17.11.1998).

Examen anatomopatologic: metastaze de adenocarcinom digestiv.

b) Polip sigmoidian pediculat malignizat voluminos.

Operația: Rezecția polipului. Drenaj al Douglas-ului (1209/21.12.1998).

Prezentăm pe larg cazul bolnavului K.S., 69 de ani, internat în Clinica Chirurgie II Târgu-Mureș între 05.08.1996-16.09.1996 (spitalizare 43 de zile, F.O. 1517/1996), prin transfer de la Clinica de Pneumoftiziologie cu diagnosticul de "Tumoră pulmonară stângă? Chist hidatic pulmonar stâng?". Anamneza este foarte săracă: bolnavul acuză dispnee și tuse cu expectorație de aproximativ 3 săptămâni, pe lângă o stare generală relativ bună. Analizele curente în limite normale. Hemogramă: Leucocite 14.400/mm³, Hb. 14,2 g%, Hc. 45%, Glicemie 130 mg%; ionogramă serică: Na=134 mEq/l, K=4,8 mEq/l, Ca=4,9 mEq/l; uree=34mg%, creatinina 1,2 mg%; proteine totale 5,96 g%, Timol=1,5 UML, GOT=12 U/l, GPT=6 U/l, amilazemie 391 U/l, Bi. totală 0,97 mg %, directă 0,23 mg %, VSH 19/46, repetat 58/97. Reacția Casoni negativă.

Se efectuează bronhoscopie: "Nu sunt semne directe sau indirecte de proces proliferativ bronșic. La nivelul bronșiei segmentare 6 stângi, apare o bombare spre interior a mucoasei însă aceasta nu este infiltrată, dură sau rigidă. Dg.: Suspect chist hidatic bazal stâng"(dr. Pribac Ioan, Nr. 277/09.08.1996).

Ecografia abdominală efectuată cu intenția de a găsi un eventual chist hidatic hepatic arată ficatul normal. Rinichiul drept normal. Rinichiul stâng: la polul inferior, pe valva posterioară se găsește o formațiune neomogenă, posibil parenchimatousă, de 87/59 mm. Între splină și rinichiul stâng se găsește o altă formațiune de 187 mm, neomogenă, ce nu pare să aparțină de rinichiul stâng. Prostată normală.

Se intervine chirurgical în ziua de 12.08.1996, găsindu-se:

- 1) Metastază pulmonară a lingulei;
- 2) Metastază gigantă a lobului inferior stâng;
- 3) Tumoră retroperitoneală gigantă cu înglobarea rinichiului și a splinei;
- 4) Tumoră retroperitoneală în fosa iliacă stângă și micul bazin.

Se practică:

1) Electrozecția metastazei lingulare, biopsie extemporanee: "se va aștepta rezultatul definitiv";

2) Lobectomie inferioară stângă, procedeu clasic. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest;

3) Splenectomie transfrenică intratoracică, nefrectomie stângă, suprarenalectomie stângă și extirparea tumorii retroperitoneale prin toracofrenolaparotomie;

4) Extirparea tumorii retroperitoneale din fosa iliacă stângă și micul bazin pe cale abdominală. Drenaj al Douglas-ului și drenaj al lojei renale.

Protocol operator nr. 963-967/12.08.1996: "Toracotomie postero-laterală stângă prin spațiul 7 intercostal. Se găsește o tumoră ovoidă de 4x3 cm situată în lingulă, care se extirpă cu electrocauterul și se trimite pentru examen histopatologic extemporaneu: "Se va aștepta rezultatul definitiv". În segmentul 6 Fowler se găsește o tumoră de 10 cm diametru care se puncționează și se infirmă suspiciunea de chist hidatic. Dat fiind volumul deosebit de mare al acestei tumori, care desființează practic lobul inferior, nepermițând executarea unei enucleeri sau rezecții atipice se execută o lobectomie inferioară stângă-procedeul clasic: se reface scizura mare, se descoperă artera piramidei bazale care se leagă cu 3 ligaturi în amonte și una în aval, între care se secționează. Artera pentru Fowler este mai mică și se leagă cu 3 ligaturi. Se secționează pe pensă și se leagă transfixiant ligamentul triunghiular. Se prepară vena pulmonară inferioară stângă, la care se pun 3 ligaturi pe trunchiul principal și alte 2 pe rădăcini, între care se secționează. Se prepară bronșia lobară inferioară și se suturează cu aparatul U. K. L.-70. Se asigură bontul bronșic cu 3 fire Bakulev, și apoi cu aceleași fire prin procedeul Nuboer, cu parenchimul lobului superior. Transdiafragmatic se palpează splina lângă cord, fiind împinsă de o tumoră gigantă, dură. Se execută o frenotomie radiară anterioară, prelungită apoi circumferențial Brock. Se transpune splina în torace și se execută splenectomie intratoracică. Se începe decolarea posterioară retroperitoneală, și anterioară față de colon și mezocolon și se constată necesitatea secționării rebordului costal și a transformării toracofrenotomiei în toracofrenolaparotomie pe linia mediană. Se decolează posterior formațiunea de pe peretele traco-lombar, iar anterior de pe colonul transvers și descendent. Se constată că formațiunea are un diametru de 25x10 cm și înglobează și rinichiul stâng cu suprarenala stângă, de care nu poate fi detașată. Se execută nefrectomie stângă împreună cu suprarenalectomie. Se constată prezența unei formațiuni polilobate de 20x15 cm, care ocupă fosa iliacă stângă și micul bazin, până la vasele iliace. Se extirpă formațiunea. Se drenează loja renală stângă la Beclère și se peritonizează posterior, reinserând colonul decolat anterior. Drenaj al Douglas-ului la Beclère. Se reface rebordul costal și diafragma cu fire de perlon în "X". Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest. Lavajul cavității abdominale și pleurale stângi cu soluție de antibiotic. Se închide peretele în planuri anatomice. Se spală plaga cu antibiotic și xilină. Capitonaj. Așa la piele. Pansament."

Evoluție postoperatorie imediată favorabilă, cu toată amploarea intervenției. După 2 săptămâni,

bolnavul face o bronhopneumonie severă bilaterală, care se vindecă după administrarea de Cefotaxim și Gentamicină, pe lângă vitaminoterapie, cardiotonice, sânge. Prezintă o supurație juxtaombilicală a plăgii care s-a vindecat după 3 săptămâni. Transferat la Clinica Oncologică.

Rezultatul examenului histopatologic nr. 33977-33989 (Prof. Dr. G. Simu, Dr. Anca Sin): fibrosarcom mediu diferențiat.

Controlat la 4 luni de la operație, după un tratament oncologic, nu prezintă semne de recidivă tumorală.

Cele 9 cazuri pe care le-am prezentat reprezintă o cazuistică modestă ca număr, dar interesantă prin fiecare caz în parte. La 5 cazuri abordul metastazelor a fost deliberat (cazurile 2, 3, 5, 6 și 8); la 4 cazuri diagnosticul de metastază a fost o surpriză anatomopatologică, depistarea și abordul chirurgical al tumorii primare efectuându-se în timpul al doilea. Această proporție se regăsește și pe statistici mai mari, ale autorilor străini.

BIBLIOGRAFIE

- 1 DINKEL E - *Diagnostic imaging in metastatic lung disease*, Lung 1990; 168:1129
- 2 BLICKMAN JC - *Reconsideration of conventional tomography versus computerized tomography in the evaluation of lung metastases*, Eur J Radiol 6:259, 1986
- 3 PASS HI - *Detection of pulmonary metastases in patients with osteogenic and soft-tissue sarcomas: The superiority of CT scans compared with conventional linear tomograms using dynamic analysis*, J Clin Oncol 1985; 3:1261
- 4 SKINNER KA - *Surgery treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma*, Arch Surg 1992; 127:1065
- 5 GOORIN AM - *Prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastases in patients with osteogenic sarcoma: Analysis of 32 patients*, J Clin Oncol 1984; 2:425
- 6 GOORIN AM - *Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: Results from the multinational osteosarcoma study*, J Clin Oncol 1991; 9:600
- 7 PASTORINO U - *Lung resection for metastatic sarcomas: Total survival from primary treatment*, J Surg Oncol 1989; 40:275
- 8 YAMAGUCHI H - *The alteration in the pattern of pulmonary metastasis with adjuvant chemotherapy in osteosarcoma*, Int Orthop 1988; 12:305
- 9 BACCI G - *Metastatic patterns in osteosarcoma*. Tumori 74:421, 1988
- 10 BACCI G - *Osteosarcoma of the extremity metastatic at presentation: Results achieved in 26 patients treated with combined therapy (primary chemotherapy followed by simultaneous resection of the primary and metastatic lesions)*, Tumori 1988; 78:200
- 11 GLASSER DB - *Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma, The Memorial Hospital experience*, Cancer, 1992; 69:698

- 12 KIM B, LOUIE AC - *Surgical resection following interleukin 2 therapy for metastatic renal cell carcinoma prolongs remission*, Arch Surg, 1992; 127:1343
- 13 LANZA LA - *The role of resection in the treatment of pulmonary metastases from Ewing's sarcoma*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1987; 94:181
- 14 LANZA LA - *Response to chemotherapy does not predict survival after resection of sarcomatous pulmonary metastases*, Ann Thorac Surgery, 1991; 51:219
- 15 TAKITA H - *The surgical management of multiple lung metastases*, Ann Thorac Surg, 1992; 24:359
- 16 MORROW CE, VASSILOPOULOS PP, GRAGE TB - *Surgical resection for metastatic neoplasms of the lung: Experience at the University of Minnesota Hospitals*, Cancer, 1980; 45:2981
- 17 MOUNTAIN CF - *The Basis for Surgical Resection of Pulmonary Metastases*. În *Pulmonary Metastases*, Ed Hall C K, Boston, 1978:749
- 18 MCCORMACK PM, ATTIEH FF - *Resected pulmonary metastases from colo-rectal cancer*, Dis Colon Rectum, 1979; 22:553
- 19 MCCORMACK PM, MARTINI M - *The changing role of surgery for pulmonary metastases*, Ann Thorac Surg, 1979; 28:139
- 20 COMAN C, COMAN BC - *Patologie chirurgicală toracică*, în Proca, E. (sub redacția): *Tratat de patologie chirurgicală*, vol. V, partea a III-a, Ed. Medicală, București, 1991



Transplantul pulmonar

Alexandru Boțianu¹, Petre Boțianu¹, Anca Sin², Alexandrina Ioniță³, Teofil Muntean¹

Transplantul pulmonar este o problemă de actualitate, acesta fiind singura metodă terapeutică eficientă pentru o serie de boli pulmonare terminale ca bolile pulmonare obstructive, fibroza chistică, fibroza pulmonară, hipertensiunea pulmonară. Lucrarea prezintă principalele aspecte legate de indicații, selectare a receptorilor și donatorilor, tehnică chirurgicală, îngrijire și urmărire postoperatorie. Rezultatele la distanță sunt bune, ele îmbunătățindu-se permanent, principalul factor care limitează tehnica fiind rejetul cronic al grefei

Cuvinte cheie: transplant pulmonar

Lung transplantation is a modern problem, being the only solution for some of the end-stage lung diseases such as obstructive lung diseases, cystic fibrosis, restrictive lung diseases, pulmonary hypertension, etc. The paper presents the main aspects regarding the indications, selection of recipients and donors, surgical technique, postoperative management and surveillance. The long-term results are good and are continuing to improve, the main factor which limits the results being the chronic allograft rejection.

Key-words: lung transplantation

Caracteristici generale ale bolilor pulmonare terminale

Există patru categorii de boli pulmonare care constituie la ora actuală indicațiile pentru majoritatea transplantelor pulmonare.

1. *Boli pulmonare obstructive.* Bolile pulmonare obstructive afectează circa 10 milioane de locuitori ai S.U.A., iar bronhopneumopatia obstructivă cronică este cea de-a cincea cauză de deces în această țară¹. Cea mai importantă boală pulmonară obstructivă tratată prin transplant pulmonar este emfizemul pulmonar. O formă aparte de emfizem este cel legat de deficitul de alfa₁-antitripsină, o boală congenitală în care există o lipsă de protecție împotriva neutrofil-elastazei la nivelul căilor aeriene distale. O serie de studii au arătat că cei mai importanți factori prognostici sunt vârsta și VEMS după administrarea de bronhodilatatoare.

2. *Fibroza chistică* este o boală cu transmitere genetică ce apare la circa 1 din 2000 de nașteri vii. Fibroza chistică este cea mai frecventă boală pulmonară terminală în primele trei decenii de viață. La nivelul plămânului, afectarea glandelor exocrine duce la o secreție vâscoasă abundentă, care împreună cu un clearance ciliar

deficitar, duce la stagnarea de mucus și apariția de bronșiectazii cronice. Deși tratamentul acestei boli a progresat mult în ultimii ani, marea majoritate a acestor bolnavi mor prin insuficiență respiratorie în primii 30-40 de viață².

3. *Boli pulmonare restrictive.* Dintre acestea, fibroza pulmonară idiopatică este cea care necesită cel mai frecvent transplant pulmonar. Depozitarea excesivă de colagen la nivelul spațiului interstițial duce la o scădere a complianței pulmonare, ce se reflectă în scăderea progresivă a probelor funcționale pulmonare. Datele moderne arată că supraviețuirea medie este sub 5 ani din momentul diagnosticului³.

4. *Hipertensiunea pulmonară.* Această grupă include atât hipertensiunea pulmonară primitivă cât și sindromul Eisenmenger; dintre acestea, hipertensiunea pulmonară primitivă este cea care se tratează cel mai frecvent prin transplant pulmonar. Această boală idiopatică duce la obliterarea lumenului ramurilor mici ale arterei pulmonare și la o creștere a rezistenței vasculare pulmonare. Supraviețuirea medie este de 2,8 ani din momentul diagnosticului.

5. *Alte indicații.* Printre alte boli care se tratează prin transplant pulmonar pot fi amintite sarcoidoza, limfangioleiomiomatoza, fibroza pulmonară dată de radio- sau chimioterapie, bronșiectaziile, echinococoza alveolară, unele tumori maligne bilaterale, etc. De asemenea, rejetul cronic al grefei constituie o indicație pentru retransplantare.

¹Clinica Chirurgică II, U.M.F. Târgu-Mureș

²Disciplina Morfopatologie, U.M.F. Târgu Mureș

³Clinica ATI II, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureș

Primit la redacție: 01.02.1999

Adresa pentru corespondență: Boțianu Alexandru, UMF Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

Selectarea receptorilor

Este o problemă crucială a transplantului pulmonar. Există două întrebări la care echipa de transplant trebuie să răspundă:

- Care dintre pacienții cu boli pulmonare terminale trebuie transplantați?
- Care este momentul ideal pentru efectuarea transplantului pulmonar?

Din păcate, nu întotdeauna se poate da un răspuns exact la aceste întrebări. În principiu, se aleg pacienții la care boala este suficient de înaintată pentru a necesita transplantul, dar care au o stare suficient de bună pentru a permite efectuarea acestuia cu o mortalitate și morbiditate acceptabilă⁴. Trebuie să se determine care este probabilitatea de supraviețuire, ținând cont de evoluția naturală a bolii și de prognosticul acesteia și să se compare cu probabilitatea de supraviețuire după transplant, pe baza datelor existente în registrele internaționale. Tabelele 1 și 2 prezintă criteriile generale pentru selectarea pacienților pentru transplant, respectiv principalele contraindicații.

Tabelul 1. Criteriile generale pentru selectarea pacienților pentru transplant⁴

Boală pulmonară severă
Speranță de viață limitată (12-24 de luni)
Alte tratamente medicale sau chirurgicale lipsite de efect; prognostic slab în absența transplantului
Potențial de reabilitare postoperatorie
Status nutrițional satisfăcător
Status psiho-mental satisfăcător
-profil psiho-social satisfăcător și sistem de suport bun
-înțelege și acceptă procedura, rezultatele, complicațiile, implicațiile sale
-bine motivat și cooperant pentru tratament
Resurse financiare adecvate pentru tratamentul și urmărirea postoperatorie
Absența contraindicațiilor

Tabelul II. Contraindicații ale transplantului pulmonar

Absolute
-Boală cu evoluție acută, pacient instabil
-Boli ale altor sisteme de o gravitate semnificativă (indeosebi cardiace, renale, hepatice, ale sistemului nervos central, etc.)
-Proces septic necontrolat, pulmonar sau extrapulmonar
-Neoplasm necontrolat
-Pacient care continuă să fumeze
-Probleme psihice sau sociale, incluzând abuzul de droguri sau de alcool
-Necooperant la tratament
-Resurse inadecvate
Relative
-Boală sistemică cu afectare posibilă a altor organe vitale
-Boală cardiacă (coronariană, disfuncție ventriculară)
-Tratament cronic cu doze mari de steroizi
-Vârsta peste 65 ani
-Status nutrițional nesatisfăcător (obezitate, cașexie)
-Osteoporoza
-Operație cardiacă sau pulmonară majoră în antecedente.

Înainte de a decide efectuarea transplantului, trebuie să ne asigurăm că nu există alte tratamente medicale sau chirurgicale care să întârzie sau chiar să facă transplantul neneclar. Exemplul cel mai elocvent este dezvoltarea recentă a chirurgiei de reducere volemică pulmonară pentru emfizem, care a scos numeroși pacienți de pe listele de așteptare pentru transplant.

Evaluarea preoperatorie și managementul potențialilor receptori

Evaluarea preoperatorie în vederea transplantului pulmonar. Acceptarea sau respingerea unui bolnav din programul de transplant pulmonar se face în urma unei examinări complexe, efectuată de o echipă multidisciplinară. Principalele examinări sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3. Schema de evaluare a potențialilor receptori pentru transplant pulmonar

Anamneză și examen clinic complet
Radiografie toracică, EKG și analize sanguine de rutină
Alte teste sanguine speciale:
-grupa sanguină
-tipul HLA și existența de anticorpi reactivi
-teste serologice pentru depistarea infecției cu:
-virusul hepatitei A, B și C
-HIV
-citomegalovirus
Studii pulmonare
-teste funcționale pulmonare standard și gaze sanguine
-determinarea cantitativă ventilație-perfuzie pulmonară
-teste de efort cardio-pulmonare
-tomografie computerizată toracică*
Studii cardiovasculare
-ventriculografie radioizotopică
-ecocardiografie Doppler
-cateterism al inimii drepte
-cateterism al inimii stângi cu coronarografie*
-ecocardiografie transesofagiană*
Posibilități de reabilitare
-teste de efort
Evaluarea statusului psiho-social
Evaluarea statusului nutritiv

*- se efectuează doar la anumite grupe de pacienți

Studii referitoare la evaluarea sau depistarea oricărei alte probleme medicale

În plus, pacienții cu emfizem pulmonar, fibroză pulmonară și boli pulmonare septice trebuie să participe regulat la programele de reabilitare cardio-pulmonară.

Alegerea procedurii de transplant

-pentru **boli pulmonare obstructive** atât TPU (transplantul pulmonar unilateral) cât și TPB (transplant pulmonar bilateral) pot fi folosite;

-la pacienții cu fibroză chistică sau alte boli pulmonare septice trebuie ales obligatoriu TPB; efectuarea doar a unui TPU, cu sau fără pneumonectomie controlaterală expune pacientul la o serie de complicații grave, în primul rând de ordin septic;

-la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică operația practică de obicei este TPU, deoarece complianța scăzută și presiunea vasculară pulmonară crescută a plămânului restant favorizează atât ventilația cât și perfuzia grefei;

-pentru pacienții cu hipertensiune pulmonară, există încă o serie de controverse privitoare la alegerea operației. Operația clasică era transplantul cord-pulmon însă lipsa de organe a determinat o serie de centre să practice doar TPU, cu rezultate excelente. Principalul dezavantaj al acestei metode este că, în cazul apariției unor complicații tardive (pneumonie cu virus citomegalic, rejecție cronică, etc), apare un dezechilibru funcțional grav între ventilație și perfuzie, cu evoluție de obicei fatală. Din acest motiv, o serie de centre efectuează în aceste cazuri TPB, pe considerentul că acesta oferă o rezervă funcțională mai mare pe termen lung.

Alegerea momentului operator

Transplantul pulmonar nu este considerat ca o opțiune terapeutică decât în momentul în care se estimează că speranța de viață este între 12-24 de luni. Pe de altă parte, perioada medie de așteptare pentru găsirea unei grefe în S.U.A. este de 13,5 luni. Consecința acestui fapt este că o parte din pacienți suferă în această perioadă de așteptare o degradare funcțională gravă, necesitând adesea suport ventilator. În mod inevitabil, există și pacienți care decedază în așteptarea unei grefe. Riscul unei astfel de evoluții este mai mare pentru cei cu hipertensiune pulmonară, fibroză pulmonară idiopatică sau fibroză chistică, și mai mic pentru cei cu boli pulmonare obstructive.

Alte aspecte importante.

-limitele de vârstă sunt de aproximativ 55 de ani pentru TPB și 65 de ani pentru TPU; există însă echipe care efectuează transplant pulmonar și peste aceste vârste;

-ventilația mecanică este considerată de aproape toate echipele de transplant ca fiind o contraindicație absolută, iar pacienții ce sunt dependenți de ventilator nu sunt luați în considerare pentru evaluarea inițială. O excepție de la această regulă este reprezentată de pacienții ce dezvoltă insuficiență respiratorie în perioada de așteptare a unei grefe; pe cazuri selecționate

metoda poate fi folosită cu succes⁶;

-tratamentul cronic cu corticosteroizi a fost mult timp considerat ca o contraindicație pentru transplantul pulmonar datorită studiilor experimentale care au arătat că acesta împiedică procesul de vindecare a anastomozei bronșice. O mare parte a pacienților cu boli pulmonare terminale (în special cei cu boli pulmonare obstructive și fibroză pulmonară) urmează un astfel de tratament, iar întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi înainte de transplant poate duce la o deteriorare rapidă. O serie de centre au început să practice transplantul pulmonar și la asemenea bolnavi, după reducerea progresivă a dozelor de corticosteroizi la minimum. Deși experiența clinică este limitată, se pare că o doză de prednison sub 0,2 mg/kg corp/zi nu crește riscul complicațiilor legate de anastomoza bronșică, având chiar un efect benefic asupra circulației bronșice a grefei⁷.

- existența în antecedente a unei operații toracice a fost inițial considerată ca o contraindicație relativă datorită creșterii complexității operației și a riscului de sângerare. Îmbunătățirea tehnicii operatorii a făcut ca astăzi aceasta să nu mai fie considerată ca o contraindicație.

Criterii pentru selectarea donatorului

Găsirea de grefe este una din problemele esențiale ale transplantului pulmonar, această problemă fiind în cazul plămânului mult mai acută decât în cazul altor organe. Se apreciază că doar aproximativ 20-25% din totalul donatorilor de organe au plămâni care satisfac în mod riguros criteriile tradiționale de selectare a donatorilor. Majoritatea centrelor de transplant folosesc următoarele criterii de selectare a donatorilor⁸:

Determinări preliminare:

- vârstă sub 55 de ani
- compatibilitate ABO
- radiografia toracică:
 - fără modificări patologice
 - permite o evaluare a dimensiunilor grefei
- antecedente:
 - nefumător sau consum de tutun în cantități mici
 - fără traumatism toracic semnificativ
 - fără aspirație
 - fără procese septice
 - fără operații pulmonare sau cardiace

Obs.: în caz de intubație prelungită este necesar să se efectueze examinări bacteriologice din bronhoaspirat.

- oxigenare adecvată
- potrivire a dimensiunilor donator-receptor

Determinări finale:

- radiografie toracică: fără modificări
- oxigenarea: fără deteriorări

-bronhoscopia: fără aspirație sau alte leziuni
-examinare vizuală și palpatorie (în timpul prelevării):

-parenchim de aspect satisfăcător
-fără aderențe sau alte leziuni (inclusiv traumatice)

Lipsa de grefe într-un număr suficient este considerată la ora actuală ca fiind principalul impediment pentru dezvoltarea transplantului pulmonar. Strategiile moderne care caută să evite această lipsă de grefe includ transplantarea de grefe pulmonare "marginale" (adică grefe pulmonare care nu întrunesc toate criteriile amintite) pe cazuri selecționate⁹ și recoltarea de grefe de la donatori în viață (rude sau persoane apropiate)¹⁰. Aceasta din urmă implică însă un risc mare pentru donator (mult mai mare decât în cazul transplantului renal unde metoda este folosită cu succes), ceea ce face ca ea să ridice o serie de probleme etice și deontologice.

Recoltarea și preservarea grefei pulmonare

Recoltarea grefelor pulmonare se face de la bolnavi aflați în stadiul de moarte clinică, cu leziuni ireversibile ale trunchiului cerebral. Aceste leziuni trebuie puse în evidență foarte exact și confirmate de două echipe separate. În prezent, de obicei se practică recoltări multiorgan, căutându-se ca prin aceasta să se poată oferi grefe pentru cât mai mulți pacienți în stadiu terminal.

Înainte de clamparea aortei se administrează prostaglandină E1 în bolus intravenos, după care se spală artera pulmonară cu 3 litri de soluție de preservare rece (4 grade Celsius). Disecția pedicoului trebuie împinsă cât mai central cu puțință. Înainte de extragerea propriu-zisă, plămânii se ventilează moderat cu oxigen 100%.

După prelevarea propriu-zisă grefa se transportă în condiții de hipotermie; de asemenea, în timpul implantării grefei, aceasta trebuie răcită permanent prin învelirea în comprese umezite în ser fiziologic rece.

Utilizarea prostaglandinei se bazează pe date experimentale care arată o serie de efecte benefice, reprezentate în primul rând de o vasodilatație pulmonară puternică. În plus, grefele pulmonare par a avea capacitatea de a utiliza oxigenul alveolar pe perioada de preservare, menținând astfel un metabolism aerob minim¹¹. Păstrarea grefelor este totuși limitată la circa 6 ore, fiind necesar ca în acest interval de timp să se realizeze implantarea grefei și reperfuzarea ei.

Aspecte de tehnică chirurgicală

Calea de abord

TPU se face de obicei printr-o toracotomie posterolaterală. La pacienții cu sindrom Eisenmenger secundar unui defect septal atrial sau ventricular, abordul se face de obicei prin sternotomie mediană, care permite repararea în

aceeași sedință operatorie a leziunii cardiace. În cazul în care abordul se face prin toracotomie dreaptă, coapsa ipsilaterală trebuie întotdeauna pregătită astfel încât, dacă este necesar, incanularea femurală pentru by-pass cardio-pulmonar să fie posibilă¹².

TPB se efectuează de obicei printr-o toracosternotomie transversală bilaterală (incizie "clamshell" - în formă de scoică) ce oferă un acces mult mai bun decât sternotomia mediană.

Alegerea părții pe care se face transplantul

Ca regulă generală, în cazul TPU se încearcă să se evite pe cât posibil partea pe care s-a efectuat anterior o toracotomie sau pleurodeză. În celelalte cazuri, la pacienții cu pneumopatii obstructive sau restrictive, transplantul se realizează pe partea cu capacitatea funcțională mai redusă, determinată preoperator prin scintigrafie pulmonară. În cazul TPU pentru hipertensiune pulmonară primară, transplantul se face pe partea cu capacitatea funcțională mai bună, pentru a minimaliza dezechilibrul ventilație-perfuzie postoperator.

TPB se realizează de fapt prin efectuarea secvențială a două TPU. Mai întâi transplantul se face pe partea cu funcția cea mai redusă. În cazul în care nu există discrepanțe funcționale între cele două părți, se transplantează mai întâi plămânul drept.

Folosirea by-pass-ului cardio-pulmonar

Exceptând transplantele pulmonare efectuate pentru boli pulmonare vasculare, by-pass-ul cardio-pulmonar se folosește selectiv.

În cazul TPU, după disecția hilului pulmonar la receptor, se clamează artera pulmonară ipsilaterală, după care se urmărește presiunea în artera pulmonară și funcția ventriculului drept (prin ecocardiografie transesofagiană). Dacă această clampare a arterei pulmonare este bine tolerată de către pacient, se trece la efectuarea pneumonectomiei, urmată de implantarea grefei.

Tehnica transplantului pulmonar unilateral

Majoritatea centrelor de transplant pulmonar folosesc tehnica descrisă de Cooper¹³, eventual cu unele modificări.

Pneumonectomia la receptor se începe după colabarea plămânului și secționarea ligamentului pulmonar. Artera pulmonară se disecă până dincolo de prima ramură, care se secționează între ligaturi, iar restul arterei pulmonare se secționează între două rânduri de agrafe ce se aplică mecanic. Ramurile venelor pulmonare se secționează între ligaturi cât mai periferic, lăsând bonturi venoase cât mai lungi posibil. Ambele vene pulmonare trebuie mobilizate și intrapericardic. Bronșia primitivă se disecă și se secționează ultima.

Implantarea grefei

În timpul implantării grefei, este foarte important ca aceasta să fie răcită continuu, prin învelirea sa în câmpuri îmbibate în ser rece. Prima

care se anastomozează este bronșia. Partea membranoasă se suturează cu un fir monofilament tardiv resorbabil 4/0, cu fir continuu sau cu fire separate. Părțile cartilaginease ale celor două bronșii, de la donator și de la receptor, se anastomozează prin telescopare, folosind fire în "8" sau fire matlasante orizontale, din același material. Bronșia mai mică trebuie telescopată în cea mai mare pe o distanță de circa un cartilaj bronșic. Tesutul conjunctiv peribronșic este apoi adus să acopere anastomoza. Tehnica inițială de anastomoză bronșică, cu fire separate simple, este indicată doar în cazul bronșiilor de calibru mai mic.

Anastomoza arterei pulmonare este cea care se efectuează următoarea. Se plasează un clamp cât mai central pe artera pulmonară a receptorului după care cele două artere sunt aduse la lungimea necesară, având grijă ca anastomoza să nu se facă în tensiune, dar nici să nu existe un exces de arteră, care favorizează tromboza. Anastomoza se face termino-terminal, cu fir continuu 5/0 neresorbabil.

Anastomoza atrială stângă este cea care se efectuează ultima. Se începe cu plasarea unui clamp pe atriul stâng, cât mai central cu putință. Prin excizarea bonturilor venelor pulmonare se creează o manșetă de atriu, care se anastomozează cu petecul de atriu al donatorului, cu un fir continuu 4/0 monofilament neresorbabil.

Înainte de restabilirea perfuziei în grefă se administrează 500-1000 mg de metilprednisolon. Se începe ventilația manuală a grefei folosind presiuni mici. Grefa este apoi deaerată, atât anterograd (prin relaxarea temporară a clampului de pe artera pulmonară), cât și retrograd (prin relaxarea temporară a clampului atrial) după care se restabilește perfuzia completă a grefei, încheind astfel perioada de ischemie.

Operația se încheie prin plasarea a două tuburi de dren în cavitatea pleurală și închiderea standard a toracotomiei. La sfârșitul operației canula de intubație selectivă se schimbă cu una obișnuită și se efectuează bronhoscopie pentru a inspecta integritatea anastomozelor și vitalitatea mucoasei grefei precum și pentru a aspira secrețiile și sângele din căile respiratorii.

Îngrijiri postoperatorii

Monitorizarea în unitatea de terapie intensivă.

Pacientul este dus în unitatea de terapie intensivă, unde monitorizarea include EKG, oximetrie, tensiune arterială sistemică și pulmonară. Imediat după transplant se practică la toți pacienții scintigrafie pulmonară cantitativă de perfuzie pentru a putea evalua fluxul sanguin în grefă, respectiv proporția de flux între cele două grefe în cazul TPB.

Controlul durerii se face inițial prin folosirea unui cateter epidural; acesta este menținut câteva zile

după care se trece la analgezie controlată de pacient.

Ventilația diferă mult în funcție de tipul de transplant efectuat. În cazul TPU pentru emfizem pulmonar nu se folosește presiune expiratorie end-pozitivă pentru a evita supradistensia plămânului nativ. În schimb, în TPU pentru hipertensiune pulmonară primară, se folosește ventilația cu presiune expiratorie end-pozitivă de 10 cm apă pe o perioadă de cel puțin 36 de ore postoperator pentru a scădea riscul de apariție a edemului în grefa hiperperfuzată. În cazul TPU sau al TPB se folosesc parametrii standard de ventilație, cu o presiune expiratorie end-pozitivă de circa 5-10 cm apă.

Îmbunătățirea oxigenării se face prin minimalizarea administrării de fluide, folosirea cu precauție a diureticilor și a presiunii expiratorii end-pozitive, asociate cu o fizioterapie agresivă și bronhoscopii frecvente.

Momentul de trezire și detubare a bolnavului variază de asemenea. În cazul TPU sau TPB pentru emfizem se recomandă trezirea și detubarea precoce. În cazul TPU pentru hipertensiune pulmonară primară pacientul este menținut sedat și ventilat pe o perioadă de cel puțin 36 de ore pentru a evita apariția crizelor de hipertensiune pulmonară.

Drenajul postural și fizioterapia. Percuția viguroasă a toracelui și drenajul postural sunt deosebit de importante pentru a obține un clearance maxim al secrețiilor bronșice. Pacienții cu TPU se plasează în poziție de decubit lateral cu partea pe care se află grefa în sus în primele 24 de ore. Pacienții cu TPB sunt menținuți în poziție de decubit în primele 12 ore, după care sunt întorși de pe o parte pe alta.

Aspecte hemodinamice. Marea majoritate a pacienților sunt menținuți pe doze mici de dopamină (1-3 micrograme/kg corp) pentru a favoriza diureza. Prostaglandina E₁ se administrează în perfuzie intravenoasă continuă, (10-100 nanograme/kg corp/minut) pentru a controla presiunea din artera pulmonară și pentru a scădea rezistența vasculară pulmonară. Studii recente au arătat eficiența mare a oxidului nitric inhalat în scăderea presiunii arterei pulmonare și în îmbunătățirea oxigenării la pacienți cu disfuncție precoce a grefei.

Bronhoscopia este necesară pentru a aspira secrețiile din căile respiratorii, pentru a inspecta integritatea anastomozelor și pentru obținerea de probe care să ghideze ulterior administrarea de antibiotice. Bronhoscopia se efectuează de rutină la sfârșitul transplantului, în prima zi postoperatorie și înainte de detubare. De asemenea, ea se efectuează ori de câte ori evoluția clinică o indică.

Drenajul pleural. La sfârșitul intervenției se plasează câte două tuburi de drenaj pleural în fiecare cavitate pleurală deschisă. Aceste tuburi trebuie îndepărtate cât mai rapid, cu condiția ca plămânul să fie perfect expansionat, să nu existe pierderi aeriene, iar pierderile sanguine să fie minime.

Nutriția. În majoritatea cazurilor, după 24 de ore se începe nutriția intravenoasă iar după 5-7 zile se trece la o alimentație pe cale orală. Atunci când este necesar un suport ventilator prelungit, se plasează un tub de alimentație enterală.

Controlul infecției. Măsurile luate pentru controlul infecțiilor variază de caz la caz. Prezентăm câteva repere:

În perioada imediat postoperatorie:

-la pacienții cu boli pulmonare care au o componentă septică cronică, antibioterapia trebuie să fie îndreptată împotriva germenilor receptorului, pe baza examinărilor bacteriologice efectuate preoperator.

-la ceilalți pacienți, alegerea antibioticului este ghidată de:

-antibiograma obținută din bronhoaspiratul de la donator;

-antibiograma obținută din bronhia grefei (prelevarea se face la sfârșitul implantării);

-antibiograma obținută din bronhia receptorului (recoltarea se face la sfârșitul pneumonectomiei la receptor);

În cazul în care examinările bacteriologice nu identifică prezența de germeni, se administrează cefazolin (1 gram i.v. la fiecare 8 ore), pe o perioadă de cel puțin 3-4 zile. În cazul în care se identifică germeni gram-pozitivi, se administrează vancomicină (1 gram la 12 ore), iar în cazul în care se identifică germeni gram-negativi se administrează ceftazidim (1-2 grame i.v. la fiecare 8 ore); dacă apar infiltrate pulmonare în ciuda folosirii de ceftazidim, se trece la administrarea intravenoasă de imipenem (500 mg la fiecare 6 ore).

În perioada postoperatorie tardivă, tratamentul vizează în primul rând profilaxia infecțiilor oportuniste, în special cu următorii germeni:

-Herpes simplex – profilaxia se face prin administrarea de acyclovir (200 mg, de două ori pe zi) pe o perioadă de cel puțin doi ani după transplant;

-Pneumocystis carinii – profilaxia se face prin administrarea de Septra-DS (câte o tabletă, de 3 ori pe săptămână);

-Candida albicans – profilaxia candidozei oro-faringiene se face prin spălături cu soluție de Nistatin, de patru ori pe zi;

-virusul citomegalic – în primul rând trebuie să se încerce potrivirea serologică (în ceea ce privește depistarea infecției cu acest virus) între donator și receptor. Aceste infecții sunt mult mai

frecvente și mai grave la receptorii virus citomegalic-negativi care primesc o grefă de la donatori virus citomegalic-pozitivi. Din acest motiv, această profilaxie se face la receptorii virus citomegalic-negativi care primesc o grefă de la donatori virus citomegalic-pozitivi și constă în administrarea de Gancyclovir. Acesta se administrează începând cu ziua 14 posttransplant, pe o perioadă de 3-4 luni.

Imunosupresia. Majoritatea protocoalelor de imunosupresie folosesc o terapie ce se bazează pe 3 droguri (triple-drug therapy): ciclosporină, corticosteroizi și azatioprină. Înainte de transplant se administrează azatioprină 2 mg/kg corp intravenos; posttransplant se administrează:

1)Ciclosporină 3-5 mg/oră intravenos; ulterior se trece la administrarea orală de două ori pe zi. Doza de ciclosporină se ajustează în funcție de nivelul seric.

2)Azatioprină 2 mg/kg corp/zi, inițial intravenos, apoi oral.

3)Corticosteroizi: metilprednisolon 500-1000 mg intravenos înainte de reperfuzie; ulterior se trece la 0,5 mg/kg corp/zi intravenos în primele 4 zile; după aceea se trece la administrarea orală de prednison 0,5 mg/kg corp/zi în primele 3 luni după care doza se scade progresiv până la circa 0,15 mg/kg corp/zi la 1 an.

4)Globulina antitimocitică 15 mg/zi în primele 8 zile.

Urmărirea postoperatorie

Deoarece pacienții cu transplant pulmonar prezintă un risc crescut de apariție a unor complicații, îndeosebi de rejet acut sau cronic și de complicații septice, supravegherea postoperatorie a acestor bolnavi trebuie să fie riguroasă. Pe lângă examinarea clinică se practică teste funcționale respiratorii, radiografie toracică și fibrobronhoscopie cu biopsie pulmonară transbronșică.

În cadrul testelor pulmonare funcționale, atenția se concentrează pe VEMS. Spirometria precoce efectuată frecvent oferă date pentru a determina valorile de bază, ce vor servi ulterior ca și valori de referință. Scăderea VEMS este un semn important ce indică degradarea grefei.

Spirometria se efectuează săptămânal în primele 3 luni, apoi lunar între 3-12 luni după transplant și după 1 an la fiecare 2-3 luni.

Supravegherea fibrobronhoscopică se efectuează frecvent în perioada postoperatorie precoce. Ulterior, fibrobronhoscopia cu biopsie pulmonară transbronșică se efectuează la 3-4 săptămâni, la 3, la 6 și la 12 luni, apoi o dată pe an. De asemenea, ea se practică ori de câte ori examinarea clinică și paraclinică ridică suspiciunea de rejet. În unele cazuri, biopsia transbronșică este neconcludentă; în aceste cazuri este indicată biopsia pulmonară deschisă. Pe lângă examinările

histologice, se încearcă să se depisteze prezența infecției cu fungi, *Pneumocystis carinii*, virus citomegalic, etc.

Rejetul grefelor pulmonare

Rejetul acut

Rejetul acut al plămânului transplantat este o problemă clinică ce poate să apară în orice moment începând cu ziua 3-5 postoperator, până la câțiva ani după aceea. O serie de studii demonstrează că aproape toți pacienții prezintă cel puțin un episod de rejet acut în primele 3-4 săptămâni după transplant; riscul de reapariție a acestor episoade scade pe măsura trecerii timpului.

Rejetul pulmonar acut are numeroase manifestări clinice, dar nici una dintre ele nu este specifică. De asemenea, manifestările din perioada precoce (primele luni) pot să difere mult de cele din perioada tardivă (6 luni-ani).

Cele mai frecvente simptome ale rejetului acut în primele săptămâni după transplant sunt:

- o ușoară alterare a stării generale;
- dispnee ușoară;
- febră (peste 0,5 grade Celsius peste temperatura normală);
- scăderea oxigenării (pO_2 scăzută cu peste 10 mmHg față de valorile determinate imediat după transplant);
- alterarea ușoară a funcțiilor respiratorii (VEMS scade cu peste 10% față de valorile determinate după transplant);
- apariția unui infiltrat pe radiografia toracică, mai ales hilar sau bazal.

În această etapă diagnosticul diferențial trebuie făcut cu procesele septică și cu edemul pulmonar ce apare fie datorită supraîncărcării volumice iatrogene, fie datorită leziunilor de reperfuzie.

În perioada postoperatorie tardivă, rejetul acut are manifestări asemănătoare, lipsite de obicei de apariția de infiltrate pe radiografia toracică. În această etapă diagnosticul diferențial trebuie făcut cu infecția cu virus citomegalic și cu rejetul cronic.

Tabloul clinic descris anterior ridică de obicei suspiciunea de rejet acut. În trecut, terapia anti-rejecție se începea pe baza acestor date clinice, astfel încât diagnosticul de certitudine se punea retrospectiv, pe baza răspunsului la această terapie. La ora actuală, există tendința de a folosi fibrobronhoscopia în mod agresiv în această fază. Aceasta este deosebit de utilă în primul rând prin faptul că poate identifica procesele septică de la nivelul grefei; de obicei se practică și lavaj bronho-alveolar. Utilitatea bronhoscopiei în diagnosticul rejetului pulmonar acut este astăzi bine stabilită, ea având o sensibilitate de 84% și o specificitate de 100%. Leziunea histologică din rejetul pulmonar acut este reprezentată de un

infiltrat celular mononuclear perivascular.

Tratamentul rejetului pulmonar acut se bazează pe¹⁴:

1) Administrarea de doze mari de corticosteroizi, prin administrarea de metilprednisolone în bolus intravenos, 500-1000 mg/zi timp de 3 zile. Aceasta reversează cele mai multe cazuri de rejet acut.

2) Creșterea dozei de întreținere a prednisonului oral la cel puțin 1 mg/kg corp/zi, ulterior reducând dozele progresiv până se revine la doza inițială, după aproximativ 2-3 săptămâni. Acest tratament este util mai ales la pacienții la care doza de prednison oral a fost scăzută brusc.

3) În cazurile refractare la terapia cu corticosteroizi, opțiunile includ administrarea de anticorpi monoclonali OKT3 sau globulină antitimocitică; se pare că utilizarea de FK 506 dă rezultate bune, acest preparat având o capacitate imunosupresivă mult mai puternică decât ciclosporina, cu efecte secundare aproximativ identice.

Rezultatele tratamentului sunt în general bune, cu o îmbunătățire evidentă clinică, radiologică, histologică și funcțională. Se pare că episoadele de rejet sever, precum și cele repetate predispun la apariția tardivă a rejetului cronic.

Rejetul cronic al grefelor pulmonare și sindromul bronșiolitei obliterante

Îmbunătățirea considerabilă din ultimii ani a rezultatelor precoce a făcut ca rejetul cronic al grefelor pulmonare și sindromul bronșiolitei obliterante să fie la ora actuală principalul obstacol în îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung.

Bronșiolita obliterantă este un proces inflamator cronic ce afectează căile respiratorii mici. Ea a fost inițial descrisă la supraviețuitorii după transplant cord-plămân, dar ea apare și la cei cu TPU sau TPB. Apariția ei nu este influențată de vîrstă, sex sau indicația pentru care s-a făcut transplantul. Se pare că dacă pacienții sunt urmăriți un timp suficient de lung, incidența este de până la 50%.

Acest sindrom de disfuncție cronică a grefei pulmonare se asociază cu anumite caracteristici clinice, funcționale și histologice. Pe plan clinic, pacientul prezintă tuse seacă sau productivă, dispnee refractară la bronhodilatatoare și o alterare progresivă a statusului respirator. Modificarea funcțională este predominant de tip obstructiv, fiind reprezentată în primul rând de scăderea VEMS. Din punct de vedere histologic, leziunea se caracterizează printr-un proces de scleroză cicatricială densă care obliterează peretele și lumenul bronșiolelor; la aceasta se adaugă dilatarea bronșiectatică atât a bronșiilor periferice cât și a celor centrale.

La întâlnirea din 1993 a membrilor Societății

Internaționale de Transplant Cardiac și Pulmonar s-a propus denumirea de sindrom al bronșiolitei obliterante pentru a desemna această disfuncție tardivă a grefei pulmonare ce se asociază cu leziuni la nivelul căilor aeriene, de etiologie încă neprecizată. Majoritatea autorilor consideră că acest sindrom este o manifestare a rejetului cronic însă acest fapt nu a putut fi dovedit cu exactitate.

Procesul de fibroză determinat de această bronșiolită obliterantă este ireversibil, neexistând până la ora actuală un tratament eficient. Întrucât patogeniza acestui sindrom este necunoscută, majoritatea centrelor practică un tratament empiric, bazat pe creșterea dozelor de droguri imunosupresoare. Deși o parte dintre pacienți se stabilizează prin acest tratament, majoritatea decedează după un timp mai scurt sau mai lung prin evoluția leziunii sau prin complicații determinate de imunosupresie¹⁵. Re-transplantarea este practică de unele centre dar rezultatele sunt mai slabe decât în cazul transplantului pulmonar primar.

Complicațiile la nivelul anastomozei bronșice

Lipsa vindecării la nivelul anastomozei bronșice apare de obicei ca o complicație ischemică. Deși în trecut aceasta reprezenta principala complicație precoce a transplantului pulmonar, incidența ei a scăzut dramatic în ultimii 10 ani, prin perfecționarea tehnicilor chirurgicale.

Un număr apreciabil de pacienți prezintă complicații de tipul stricturilor în perioada tardivă. Majoritatea cazurilor pot fi tratate prin debridare bronhoscopică și/sau plasare de stent-uri. În caz de eșec se pot practica cu rezultate bune operații bronhoplastice, iar ca ultimă alternativă intră în discuție retransplantarea.

Rezultatele transplantului pulmonar au început să fie cunoscute mai bine în ultimii ani, prin analiza rezultatelor obținute de mai multe centre.

Datele oferite de Registrul Internațional de Transplant Pulmonar din St. Louis, ce cumulează experiența a 121 de centre cu un total de 2700 de transplantate pulmonare¹⁶, arată că:

-mortalitatea postoperatorie imediată (decese în spital sau în primele 90 de zile) este între 5-10 %;

- supraviețuirea la 1 an: 70%;
- supraviețuirea la 2 ani: 63%;
- supraviețuirea la 3 ani: 56%;
- supraviețuirea la 4 ani: 50%;
- supraviețuirea la 5 ani: 43%;

Analiza rezultatelor obținute arată rezultate tardive ceva mai bune (dar nu semnificativ) în cazul TPB față de TPU. De asemenea, boala pentru care se realizează transplantul nu influențează semnificativ rezultatele tardive. Tendința generală este de îmbunătățire a

rezultatelor pe măsură ce fiecare centru acumulează experiență.

Cauzele de deces tardiv. Principalele cauze de deces tardiv (peste 90 de zile postoperator) sunt reprezentate de infecții (altele decât cele cu virus citomegalic) și bronșiolita obliterantă/rejetul cronic, fiecare din ele fiind responsabile pentru circa 30% din decese. La acestea se adaugă o serie de neoplasme limfoproliferative, insuficiența respiratorie, insuficiența cardiacă, infecția cu virus citomegalic, hemoragia, etc. De fapt, dacă ținem cont de faptul că majoritatea cazurilor de infecții și de neoplasme limfoproliferative apar ca urmare a creșterii dozelor de imunosupresive pentru tratamentul bronșiolitei obliterante, rezultă că bronșiolita obliterantă/rejetul cronic este principalul obstacol în creșterea supraviețuirii pe termen lung în transplantul pulmonar.

Transplantul cord-pulmon

Există o serie de bolnavi care prezintă boli ce necesită înlocuirea atât a plămânilor cât și a cordului. Cele mai frecvente indicații pentru transplantul cord-plămân sunt reprezentate de hipertensiunea pulmonară primară și de sindromul Eisenmenger. Mult mai rar se efectuează pentru fibroză chistică, boli pulmonare obstructive cu cord pulmonar sau alte boli pulmonare terminale asociate cu decompensare ventriculară importantă.

A existat o perioadă în care transplantul cord-plămân a fost preferat de unele centre datorită complicațiilor mai reduse decât transplantul pulmonar. Dezvoltarea transplantului pulmonar și penuria de organe au redus astăzi mult din indicațiile acestui tip de transplant, care la ora actuală este indicat doar la bolnavii ce prezintă o boală pulmonară terminală asociată cu decompensare cardiacă terminală. Exemplul cel mai elocvent este reprezentat de pacienții cu hipertensiune pulmonară primară care nu au dezvoltat încă insuficiență ventriculară dreaptă la care este indicat doar transplantul pulmonar; de asemenea, pacienții cu sindrom Eisenmenger determinat de anomalii congenitale simple (defect septal atrial sau ventricular, duct arterial persistent) pot fi tratați prin transplant pulmonar asociat cu repararea defectului cardiac. În acest mod inimile pot fi folosite pentru alți bolnavi cardiaci gravi.

Tehnica operatorie

La fel ca și în cazul transplantului cardiac, este necesară o coordonare perfectă între echipa care efectuează recoltarea și cea care realizează implantarea grefei. Pacientul receptor este adus în sală și pregătit dar anestezia nu se începe decât după ce echipa de recoltare confirmă existența unei grefe cord-plămân corespunzătoare.

Abordul se face prin sternotomie mediană; explorarea celor două cavități pleurale și secționarea aderențelor se face înainte de heparinizarea bolnavului, pentru a putea obține o hemostază perfectă. După aceasta se trece la efectuarea pericardotomiei și la instituirea bypass-ului cardio-pulmonar, după tehnica standard folosită de regulă în chirurgia cardiacă (canulare aortică și bicavală prin partea posterioară a atrului drept).

Inima se îndepărtează lăsând pe loc partea posterioară a atrilor (la fel ca și în transplantul cardiac). Cu ajutorul electrocauterului se face câte o fereastră în spatele nervului frenic, de la nivelul arterei pulmonare până la nivelul diafragmului, pentru trecerea plămânilor în cavitatea pulmonară. În această etapă trebuie evitate leziunile nervilor frenici și ale nervului laringian recurent, dacă secțiunea se împinge dincolo de trunchiul arterei pulmonare.

Îndepărtarea plămânilor se face individual, după secționarea între ligaturi a ligamentului triunghiular și aplicarea unui stapler TA 90 pe hilul pulmonar. Această tehnică evită o serie de disecții, simplificând și scurtând mult operația; în plus, ușurează mult și hemostaza.

Traheea se mobilizează în zona dintre aortă și vena cavă superioară, având grijă să nu fie devascularizată. După mobilizarea bonturilor de bronșie principală, traheea se secționează imediat deasupra carenei.

În acest moment organele toracice sunt îndepărtate; este necesar un control cât mai minuțios al hemostazei deoarece, după implantarea grefei, accesul asupra mediastinului posterior este extrem de dificil.

Se practică o incizie verticală a peretelui posterior al atrului stâng, după care grefa cord-plămân se plasează cu fiecare plămân în hemitoracele corespunzător.

Implantarea începe cu anastomoza traheală, care se face cu un fir 3/0 monofilament. După terminarea anastomozelor traheale se începe ventilarea plămânilor cu volume și presiuni mici. Se trece apoi la anastomozarea atrului drept și apoi la anastomoza aortică¹⁷.

Transplantul cord-plămân în domino este indicat în unele cazuri în care afectarea cardiacă este prezentă dar nu foarte avansată. Constă în extirparea în întregime a cordului și a plămânului, după care se efectuează un transplant cord-plămân, iar inima prelevată este transplantată altui bolnav cardiac în stadiu terminal. În acest mod receptorul care primește o grefă cord-plămân devine donator pentru efectuarea unui transplant cardiac. Operația de transplant cardio-pulmonar

este mai complicată deoarece, datorită îndepărtării și a peretelui posterior al atrilor, este necesară efectuarea a două anastomoze separate pe cele două vene cave¹⁸.

BIBLIOGRAFIE

- 1 ANTHONSEN NR - *Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease*. Am Rev Resp Dis, 1989; 140:59
- 2 HOLSCLOW DS - *Cystic fibrosis: overview and pulmonary aspects in young adults*. Clin Chest Med, 1980; 1:407
- 3 HAY JG, TURNER-WARWICK M - *Interstitial pulmonary fibrosis*, in Murray J.F., and Nadel J. A.: Textbook of Respiratory Medicine, Philadelphia, W.B. Saunders, 1988
- 4 MARSHALL SE, KRAMER MR, LEWISTON NJ, STARNES VA, THEODORE J - *Selection and evaluation of recipients for heart-lung and lung transplantation*, Chest, 1990; 98:1488
- 5 TRULOCK EP - *Recipient selection for lung transplantation*, Chest Surg Clin North Am, 1993; 3:1
- 6 LOW DE, TRULOCK EP, KAISER LR - *Lung transplantation of ventilator dependent patients*, Chest, 1992; 101:8
- 7 LIMA O, COOPER JD, PETERS WJ - *Effects of methyl prednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1982; 83:418
- 8 SUNDARESAN S, TRACHOTIS GD, PATTERSON GA, COOPER J - *Donor lung procurement: Assessment and operative technique*, Ann Thorac Surg, 1993; 56:1409
- 9 SUNDARESAN S, SEMENKOVITCH J, OCHOA L - *Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs*, J Thoracic Cardiovasc Surg, 1995; 109:1075
- 10 COHEN RG, BARR ML, SCHENKEL FA, DE MEESTER TR, WELLS WJ, STARNES VA - *Living-related donor for bilateral lobar transplantation in patients with cystic fibrosis*, Ann Thorac Surg, 1994; 57:1423
- 11 DATE H, MATSUMURA A, MANCHESTER JK, COOPER JM, COOPER JD - *Changes in alveolar oxygen and carbon dioxide concentrations and oxygen consumption during lung preservation: the maintenance of aerobic metabolism during lung preservation*, J Thorac Surg, 1993; 105:492
- 12 PASQUE MK, COOPER JD, KAISER LR, HAYDOCK DA - *Improved technique for bilateral lung transplantation: Rationale and initial clinical experience*, Ann Thorac Surg, 1990; 49:785
- 13 COOPER JD, PEARSON FG, PATTERSON GA - *Technique of successful lung transplantation in humans*, J Cardiovasc Surg, 1987; 93:173
- 14 TRULOCK EP - *Management of lung transplant rejection*, Chest 1993; 103:1566
- 15 PARADIS IL, DUNCAN SR, DAUBER JH - *Effect of augmented immunosuppression on human chronic lung allograft rejection*, Am Rev Resp Dis, 1992; 145:705
- 16 DE HOYOS AL, PATTERSON GA, MAURER JR - *Pulmonary transplantation: early and late results*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1992; 103:295
- 17 MORTON BR - *Cardiac and cardio-pulmonary homotransplants*, in Sabiston DC: Textbook of Surgery, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997
- 18 OAKS TE, ARAVOT D, DENNIS C, WELLS FC - *Domino heart transplantation*, J Heart Lung Transplant, 1994; 13:433

Evaluarea reactivității vasomotorii prin metoda transcranial Doppler și testul la acetazolamidă (Diamox)^R în diferite tipuri de boli cerebrovasculare ischemice

Ioan Macavei¹, Ion Pascu²

Hemodinamica cerebrală și răspunsul compensator al autoreglării în bolile cerebrovasculare pot fi evaluate prin metoda ultrasonografică transcranial Doppler combinată cu testul la acetazolamidă (Diamox). Administrată intravenos (1 g), acetazolamidă crește debitul sângiun cerebral prin efect vasodilatator. Modificarea calibrului vascular este esențială pentru menținerea stabilității perfuziei cerebrale și reducerea presiunii intracraniene. Astfel, un răspuns normal la acetazolamidă relevă faptul că fenomenele compensatorii vasculare sunt suficiente pentru a acoperi deficitul de perfuzie cerebrală. Răspunsul va fi cu atât mai slab cu cât rezerva circulatorie cerebrală va fi mai compromisă. Identificarea pacienților cu hemodinamică compromisă este importantă din punct de vedere clinic, evolutiv și terapeutic. **Cuvinte cheie:** acetazolamidă, reactivitate cerebrovasculară, anhidraza carbonică.

The cerebral hemodynamic and the compensating reply of the autoreglation in the cerebrovascular diseases, can be evaluated by the transcranial Doppler ultrasonography. After i.v. injection, the acetazolamide increase the cerebral blood flow by the vasodilator effect. The changing of the vascular calibre is essential for maintaining the cerebral perfusion's stability and the intracranian pressure. Thus, a normal reply of the acetazolamide emphasize that the vascular compensating phenomenons are enough in order to cover the cerebral perfuzion deficit. The reply will be as weak as cerebrovascular circulatory reserve will be more compromised. The identification of the patients with compromised hemodynamics is important from the clinical, evolutional and therapeutically point of view.
Key words: acetazolamide, cerebrovascular reactivity, carbonic anhydrase.

In ultimii ani s-au publicat mai multe metode pentru evaluarea reactivității vasomotorii cerebrovasculare (RCV). Cele mai recente, cărora li se acordă o atenție deosebită sunt: tomografia prin emisie de pozitroni (PET), tomografia computerizată de monoemisie (SPECT), tomografia computerizată cu Xenon (CT-¹³³Xe) și metoda ultrasonografică transcranial Doppler (TCD).

Metodele PET, SPECT, CT-Xe sunt tehnici care permit realizarea de neuroimagini funcționale și care au contribuit la cunoașterea și înțelegerea modificărilor fiziopatologice din accidentul vascular cerebral ischemic (ACVI). Aceste tehnici evaluează cantitativ debitul

sanguin cerebral regional (DSC-r) și volumul sanguin cerebral regional (VSC-r), cu o rezoluție spațială a datelor, relativ bună, dar prezintă dezavantajul unei rezoluții temporale scăzute.

Metoda TCD furnizează date asupra vitezelor de debit sanguin (DS), oferă o valoare medie a întregului teritoriu vascular studiat și prezintă avantajul unei excelente rezoluții în timp exprimată în milisecunde.^{1,2}

Metodele PET, SPECT, CT-¹³³Xe sunt complicate și costisitoare pentru examinări cu caracter de urgență și ca atare nu pot fi folosite de rutină.

Hemodinamica cerebrală și răspunsul compensator al autoreglării pot fi evaluate prin TCD și testul la acetazolamidă (Diamox)^R. Aceasta constituie o metodă rapidă neinvazivă, avantajoasă economic, reproductibilă și permite măsurători repetate sau continue, având rezultate similare cu cele obținute prin SPECT și PET.^{1,3}

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

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

Primit la redacție: 23.12.1998

Adresa pentru corespondență: Ioan Macavei, Disciplina de fiziopatologie, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38

MODIFICĂRI HEMODINAMICE ȘI METABOLICE ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC

Deși DSC este foarte mare, reprezentând aproximativ 17% din debitul cardiac, funcția cerebrală depinde integral de permeabilitatea arterelor cerebrale mari. Această situație este determinată de următoarele particularități fiziologice: a) în teritoriul cerebral nu există rezerve circulatorii; b) rata metabolismului cerebral este extrem de ridicată; c) nu există depozite cerebrale de oxigen sau glicogen. Ca atare, orice scădere a irigației cerebrale sau a conținutului în oxigen produce modificări rapide, grave, uneori ireversibile începând de la pierderea stării de conștiință până la moartea neuronilor.

Ceea ce mai singularizează vascularizarea cerebrală sunt proprietățile de autoreglare ce vizează protecția creierului. Unele agresiuni cum sunt o scădere sau un puseu tensional, acidoza sau alcaloza, pun în joc un sistem de vasodilație și vasoconstricție, menținând un debit constant, în scopul asigurării la nivel neuronal a unui metabolism aerob. Atunci când aceste mecanisme sunt depășite, catabolismul glucidic aerob este insuficient și antrenează perturbatii funcționale, în special la nivelul membranelor. Dacă această stare se prelungește, apare moartea celulară, iar dacă ea este tranzitorie este posibilă o recuperare integrală.^{1,2,4}

În condiții patologice, în BCVI, scade presiunea de perfuzie cerebrală (PPC). Ea poate să scadă rapid, în timpul unei embolii cerebrale, sau lent ca o consecință a compromiterii progresive a vaselor cerebrale intra- și extracraniene. Scăderea PPC este urmată de vasodilație (ca prim mecanism compensator) și de creșterea volumului sanguin cerebral regional (VSC-r). În felul acesta DSC-r rămâne constant. Dacă PPC scade în continuare, scade și DSC-r, întrucât posibilitățile de vasodilație sunt epuizate. DSC devine dependent de PPC. Diferența între DSC în condițiile autoreglării și dilatația maximă a patului vascular cerebral reprezintă capacitatea cerebrovasculară de rezervă.^{1,2}

Evaluarea capacității cerebrovasculare de rezervă permite cuantificarea microcirculației globale cerebrale la scăderi ale PPC. Principalele cauze ale reducerii presiunii de perfuzie la om sunt ocluzia arterială extracranială și o configurație nefavorabilă a poligonului lui Willis (PW).^{1,2,3,4}

Studii pe modele experimentale la animale au evidențiat că asemenea condiții au determinat infarcte cerebrale corticale cât și infarcte profunde în aria terminală de distribuție a arterelor perforante lungi strio-lenticulare, la nivelul centrului semioval. De asemenea, s-au evidențiat leziuni ischemice „neuronal selective” în anumite zone critice ale hipocampului și ganglionilor bazali.^{1,2,3}

Compromiterea hemodinamică în BCVI poate fi pusă în evidență prin SPECT și PET. Întrucât PPC la oameni nu poate fi măsurată direct, parametrii care reflectă indirect sunt: DSC-r /VSC-r, exprimată ca raport și reactivitatea patului vascular cerebral la diferiți stimuli vasodilatatori (CO₂, acetazolamidă), evaluată atât prin tehnici de măsurare a DSC-r cât și cu metoda ultrasonografică TCD.^{1,2}

Aplicarea metodelor SPECT, PET, CT-¹³³Xe, TCD în evaluarea RCV necesită stimularea arteriolelor interesate cu CO₂ sau acetazolamidă.

Primele cercetări în evaluarea RCV au folosit ca stimul vasodilatator CO₂, mai târziu fiind preferată acetazolamida. Aceste studii clinice au demonstrat că RCV este corelată cu prognosticul clinic.

EFFECTUL ACETAZOLAMIDEI (DIAMOX®) ASUPRA DEBITULUI SANGUIN CEREBRAL ÎN DIFERITE TIPURI DE BOLI CEREBROVASCULARE ISCHEMICE

Acetazolamida (ACZ) aparține clasei sulfonamidelor și este un inhibitor al anhidrazei carbonice (AC). Anhidraza carbonică este o enzimă descoperită în 1932 de către Meldrum și Roughton,⁴ cu o greutate moleculară de 30 kDa (kilodaltoni), cu un atom de zinc în moleculă. Ea catalizează una dintre cele mai simple reacții, cea dintre CO₂ și H₂O.

Particularitatea esențială a reacției de hidratare a CO₂ este faptul că, spre deosebire de majoritatea reacțiilor catalizate enzimatic, reactivii participanți sunt compuși anorganici iar reacția are loc și fără cataliză, dar mai încet. Hidratarea se produce în fracțiuni de secundă și este urmată de disocierea spontană, instantanee a H₂CO₃ în H⁺ și HCO₃⁻ conform reacției: CO₂ + H₂O → H₂CO₃ → H⁺ + HCO₃⁻.

Actualmente la om sunt cunoscute șapte izoenzyme ale AC (AC I - AC VII), fiind prezente în concentrații mari în hematii, rinichi, mucoasă gastrică, glande salivare.

Prezența AC în anumite structuri cerebrale a fost descrisă de către Ashby în 1952,⁶ ulterior enzima fiind localizată și în celulele gliale (oligodendroglii, astrocite), la nivelul plexurilor coroide, precum și la nivelul celulelor endoteliale ale arteriolelor cerebrale, tipul enzimei fiind AC II.^{5,6,7}

Studiile fundamentale efectuate, unele pe animale, altele pe om au arătat că ACZ are un pronunțat efect vasodilatator cerebral, efect care a fost demonstrat prin tehnica clearance-ului de ¹³³Xe și calcularea diferenței arteriovenoase de O₂.

La om, ACZ administrată intravenos (i.v.) în doze de 10-15 mg /Kg corp este suficientă pentru inhibiția AC, inhibiție care apare în primul rând în eritrocite și mai târziu în sistemul

nervos central (SNC) din cauza pătrunderii mai lente a substanței prin bariera hematoencefalică (BHE). Astfel se realizează o creștere a PaCO_2 , cu acidoză locală consecutivă, care induce vasodilatație arteriolară.^{6,7,8}

Se cunoaște faptul că circulația cerebrală este deosebit de sensibilă la modificările locale metabolice și s-a sugerat că vasodilatația indusă prin inhibiția AC se face pe seama vaselor intraparenchimatoase, sensibile la PaCO_2 și pH-ul local.

Maren^{7,8} a raportat o inhibiție totală a AC după administrarea unei doze de ACZ mai mare de 10 mg/Kg corp.

Karnik și col.^{9,10} studiind un lot de 100 de subiecți sănătoși prin examinare TCD a constatat o creștere a vitezelor medii (V_m) de DS la nivelul arterelor cerebrale medii (ACM) cu $40,1 \pm 20,6\%$ după stimulare cu ACZ (1g i.v.). Determinările s-au efectuat pe o perioadă de 30 minute la intervale de 5 minute. Toți subiecții au prezentat creșteri constante ale V_m de DS pe timpul perioadei urmărite. Într-un alt studiu pe 36 de subiecți sănătoși aceiași autori raportează o diferență semnificativă a RCV legată de sex. La femei s-au înregistrat valori mai mari comparativ cu bărbații. Astfel s-a sugerat faptul că la femei musculatura netedă vasculară este mult mai sensibilă la creșterea PaCO_2 . Aceste rezultate sunt în concordanță cu constatările lui Vorstrup (cit. de 20), care a raportat o creștere medie de 13-46% a DSC după administrarea aceleiași doze de ACZ. Autorii acestor studii susțin faptul că o doză de 14,3 mg/Kg corp i.v. produce o inhibiție totală a AC.

Piepgas,¹¹ într-un studiu pe 20 de subiecți sănătoși, aplicând metoda TCD și testul la ACZ, a constatat o creștere semnificativă a (V_m) de DS, după injectare de ACZ (1 g i.v.), cu efect maxim înregistrat după 5 minute și care a rămas constant timp de 30 de minute de la injectare.

Dahl și col.^{5,12} au studiat relația între doza de ACZ administrată i.v. (1-1,6 g) și concentrația plasmatică necesară pentru obținerea unui efect vasodilatator maxim. Studiul a inclus 48 de subiecți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 45-74 ani. Concentrația maximă plasmatică a substanței ($107,6 \pm 17,7$ mg/l) a fost înregistrată la 5 minute de la administrare, și a scăzut la $71,0 \pm 14,7$ mg/l după 25 minute. Înregistrarea V_m de DS la nivelul ACM, cu TCD a evidențiat o creștere rapidă a valorilor acestora, între 6 și 10 min, de la administrarea ACZ, cu persistența constantă timp de 30 de min. La 45 de min. valorile V_m de DS au scăzut la 68% din valoarea maximă. Doze mai mari de ACZ (1,6 g) par a avea un efect vasodilatator mai puternic. Astfel, autorii acestui studiu consideră că doza de 1 gr ACZ la subiecți cu greutate mai mare de 70 kg este insuficientă pentru vasodilatație maximă.

Hauge și col.¹³ au comunicat rezultatele unui studiu clinic privitor la efectul ACZ asupra DSC la bărbați. Autorii au raportat că o doză de 500 mg i.v. de ACZ, crește DSC cu 75% după 25 de min. Efectul substanței a fost detectat la 2 min. de la injectare și a scăzut la jumătate din valoarea maximă după 95 de min.

Hamann și col.¹⁴ au studiat cursul efectului ACZ la o serie de 18 subiecți sănătoși, cu scopul de a evalua capacitatea cerebrovasculară de rezervă. Măsurătorile vitezelor de DS s-au efectuat înainte, la 15 și 20 de min. după injectarea ACZ (1 g I.V.) prin metoda TCD. Autorii au raportat un procent de creștere a V_m de DS de $62,0 \pm 17,3\%$ comparativ cu valorile bazale. Creșterea V_m în timp a fost de $3,0 \pm 3,2$ cm/sec.

Dallinger S. și col.¹⁵ publică o cercetare privind efectul ACZ asupra DS din plexurile coroidale la oameni. Concluziile la care au ajuns sunt că ACZ administrată în doze de 500-1000 mg i.v. are ca efect creșterea DS coroidal. Autorii acestui studiu mai susțin că după stimulare cu ACZ, creșterea vitezelor de DS în artera oftalmică (AO) este mai scăzută comparativ cu creșterea vitezelor în arterele cerebrale. Acest fenomen relevă faptul că anumite regiuni ale creierului sunt mai sensibile la inhibiții AC comparativ cu altele. Pe baza acestui efect, testul cu ACZ poate fi util în studiul RCV în diferite tipuri de boli vasculare ale ochiului.

Studii de imaginerie cerebrală funcțională (ICF) efectuate la serii de subiecți sănătoși și la pacienți la care autoreglarea circulației cerebrale era considerată normală, au demonstrat că efectul unei doze de 1 g ACZ administrată i.v, apare la 2 min după injectare, atinge o valoare maximă la 5 min, valoare care persistă mai mult de 30 min. Aceste studii iau în considerare faptul că autoreglarea circulației cerebrale era considerată normală la subiecții investigați.¹⁵

Hojer Pedersen¹⁶ a studiat efectul unei doze de 1 g ACZ, administrată i.v. la un lot de 17 pacienți cu BCVI subacute și cronice. Măsurarea DSC-r s-a efectuat în condiții de repaus înainte de injectarea ACZ și după injectare la 20 min, folosind metoda inhalării de ^{133}Xe . Autorul acestui studiu a raportat că după injectarea unei doze de 1 g ACZ, I.V, DSC-r începe să crească într-un interval de până la 15 min, atinge o valoare maximă în cca 25 min și scade treptat la jumătate în aproximativ 95 min.

Hayashida și col.²⁰ au studiat efectul unei doze de 1 g ACZ, administrată i.v pe serii de pacienți cu ocluzii și /sau stenoze unilaterale ale arterei carotide interne (ACI) extracraniene. Pentru măsurarea DSC-r au folosit metoda PET. Măsurătorile au fost efectuate în stare de repaus și după injectarea ACZ la 10, 20 și 30 min. Autorii

acestui studiu au raportat efectul maxim al ACZ la 10 min după administrare I.V. Astfel s-a concluzionat că timpul de 10 min este cel mai adecvat pentru măsurarea DSC.

Ringelstein și col.¹ într-un studiu TCD pe serii de bolnavi cu ocluzie de ACI au găsit o scădere semnificativă a RCV indusă de ACZ atât pe partea ocluzionată cât și pe partea controlaterală. Analizând subgrupele de pacienți, autorul studiului a raportat o RCV mai mică la pacienții cu ocluzie simptomatică de ACI comparativ cu cei cu ocluzie asimptomatică.

Piepgas și col.¹¹ folosind metoda TCD și CT - ¹³³Xe, au studiat un grup de 21 de pacienți cu leziuni obstructive carotidiene și simptome de ischemie cerebrală. După stimulare cu ACZ, au constatat faptul că creșterea V_M de DS și a DSC s-au corelat semnificativ în ambele emisfere.

Karnik și col.^{9,10} au selectat un grup de 14 pacienți cu ocluzii unilaterale de ACI folosind criterii clinice, angiografice și hemodinamice pentru chirurgie vasculară, bypass extracranial/intracranial (EC/IC). Hemodinamica cerebrală a fost evaluată prin metoda TCD și testul la ACZ, obținând o creștere a V_M de DS în ACM mai mică de 10% și o scădere a indicelui pulsatil (IP) pe partea afectată, ipsilaterală, ocluzivă comparativ cu partea controlaterală, unde valorile acestor parametri au fost în limite normale.

Gur și col.¹⁷ au studiat RCV la 44 de pacienți cu stenoze de ACI > 70% prin TCD și testul la ACZ. O creștere cu 40% a V_M de DS după stimulare cu ACZ (1 g i.v.) a fost considerată normală la 23 de pacienți. RCV a fost epuizată la 21 de pacienți. Pe perioada de urmărire, la bolnavii cu RCV epuizată, rata anuală de ACVI ipsilateral a fost de 2,3% și de 7,9% pentru alte evenimente ischemice. Autorii au raportat o corelație statistic semnificativă între evenimentele ischemice cerebrale și deteriorarea RCV.

Cavestri și col.¹⁸ au studiat asimetria interemisferică a DSC-r cu metoda ¹³³Xe la un lot de 20 de pacienți cu stenoze și ocluzii de ACI înainte și după stimularea vasodilației cerebrale cu ACZ. Un număr de 10 pacienți au prezentat infarct cerebral (IC) confirmat prin examinare CT. Autorii acestui studiu au concluzionat că asimetria interemisferică de DSC-r, după stimulare cu ACZ, nu depinde de gradul de obstrucție a ACI sau de prezența infarctului cerebral, ci de eficiența colateralelor cerebrale. În repaus, asimetria DSC-r este influențată mai mult de prezența ischemiei decât de ocluzia ACI.

Kuroda și col.¹⁹ într-un studiu pe o serie de 32 de pacienți cu ocluzii de ACI, măsoară DSC-r și RCV-r prin metoda TC - ¹³³Xe, SPECT și

testul la ACZ. Pe baza rezultatelor măsurătorilor, pacienții au fost împărțiți în 4 tipuri: tipul I (n = 6) au prezentat DSC-r și RCV-r normale; tipul II (n = 9) au prezentat DSC-r normal și RCV-r redusă; tipul III (n = 11) au prezentat DSC-r și RCV-r reduse; tipul IV (n = 6) au prezentat DSC-r redus și RCV-r normal. Autorii acestui studiu au raportat că pacienții cu ocluzii de ACI de tip I au reacționat bine la terapia antiagregantă plachetară, iar pe timpul tratamentului pacienții nu au prezentat nici o recurență de ACVI. Pacienții de tip II, III și IV au fost suși tratamentul chirurgical de tip Bypass EC/IC cu tendința de îmbunătățire a DSC-r și RCV-r postoperator.

Kuwabara și col.²⁰ într-un studiu pe pacienți cu ocluzii de ACI, constată că efectul unei doze de ACZ, i.v. apare mai târziu pe emisfera ipsilaterală ocluziei comparativ cu emisfera neafectată. Acest aspect poate fi explicat prin eliberarea lentă a substanței și un metabolism lent al glucozei (CO₂ și H₂O în cantitate redusă) pe partea ipsilaterală a ocluziei comparativ cu partea controlaterală neocluzionată.

Vorstrup și col.²⁰ într-un studiu pe 9 pacienți cu ocluzii de ACI, după administrarea unei de 1 g ACZ, i.v. la 20 min au înregistrat un fenomen de furt intracerebral la 2 pacienți. Măsurarea DSC-r a fost efectuată cu ¹³³Xe și SPECT. Alte studii au raportat mai rar fenomenul de furt intracerebral, iar în unele situații a fost înregistrat în faza timpurie a testului cu ACZ, de obicei în primele 5 min.²⁰

În concluzie, testul cu ACZ poate fi folosit pentru evaluarea reactivității vasomotorii cerebrovasculare (RCV), atât în condiții fiziologice cât și în condiții patologice.

EVALUAREA REACTIVITĂȚII VASOMOTORII ÎN STENOZELE DE ARTERĂ CAROTIDĂ INTERNĂ

Efectul hemodinamic al stenozei de ACI este determinat de gradul stenozei, calitatea circulației colaterale și prezența vasodilației compensatorii (autoreglarea cerebrală).

În condiții fiziologice, ACZ (1 g i.v.) induce vasodilație ce are ca efect o creștere a DSC-r. O vasodilație preexistentă ca mecanism compensator al scăderii PPC interferează cu posibilitatea vaselor cerebrale de a se dilata ca răspuns la efectul ACZ (testul la Diamox). Astfel RCV la ACZ ne oferă informații despre mărimea vasodilației preexistente, care la rândul ei reflectă capacitatea de rezervă a autoreglării cerebrale.^{12,5}

RCV a fost măsurată prin TCD la serii de pacienți cu diferite grade de stenoze de ACI (60%, 70%, 80%, 90%). S-a observat o dependență clară a valorilor RCV de gradul

stenozei de ACI, în emisfera ipsilaterală stenozei. La pacienții cu stenoză de 60%, valoarea RCV era apropiată de cea normală. La stenoze de 80-90%, RCV a scăzut semnificativ în emisfera ipsilaterală comparativ cu valoarea din emisfera neafectată.^{1,18}

S-a demonstrat că în anumite cazuri individuale RCV poate fi în limite normale chiar și în cazul unei ocluzii de ACI.^{19,23,26}

Concluziile cercetărilor indică foarte clar că gradul de stenoză sau ocluzie în sine nu permite prognosticul impactului acestuia asupra DSC într-un caz individual. Motivul acestor diferențe interindividuale ale presiunii de perfuzie este variabilitatea configurației PW. O leziune ocluzivă extracraniană semnificativă hemodinamic este doar una din cel puțin două posibilități de producere a unei căderi critice de PPC.^{1,21,22}

EVALUAREA REACTIVITĂȚII VASOMOTORII ÎNAINTE ȘI DUPĂ ENDARTERECTOMIA CAROTIDIANĂ

La pacienți cu ocluzie sau stenoză de ACI, o RCV scăzută sau absentă este un parametru ce indică o capacitate hemodinamică compromisă. Acești pacienți prezintă un risc crescut (28-36%) de a dezvolta ulterior un ACVI. Recunoașterea precoce a acestei entități este esențială, deoarece o abordare terapeutică intempestivă, cu medicație antihipertensivă, la această categorie de pacienți, poate duce la agravarea evoluției ACVI.^{1,21}

Stenoza carotidiană aterosclerotică asimptomatică sau cu implicații neurologice (AIT, ACVI constituit, ischemie cerebrală cronică) reprezintă o problemă de actualitate privind atitudinea terapeutică. Opțiunea pentru un tratament conservator sau pentru intervenția chirurgicală, poate fi uneori dificilă pentru medic.

Endarterectomia carotidiană (EC) se efectuează pentru a preveni ACVI prin mecanism embolic, cauzat de leziunile stenotice ale ACI ipsilaterale. La pacienții simptomatici, riscul pentru un ACVI ulterior este 12-13% după primul an și 30-35% după 5 ani. Pentru stenozele 70%, EC aduce un beneficiu net cu reducerea riscului de 17%.^{1,10,11,12}

Unele studii au demonstrat că pacienții cu stenoză unilaterală severă de ACI și RCV scăzută au prezentat după EC o creștere a RCV în ambele emisfere. Alte studii raportează că EC îmbunătățește PPC, într-un număr mic de cazuri, chiar și în leziunile stenotice de grad mare al ACI (80%). Acest fapt demonstrează rolul predominant al EC ca procedură chirurgicală în înlăturarea surselor de emboli, decât în îmbunătățirea DSC. Oricum, în unele cazuri EC aduce și beneficii hemodinamice pacientului. Cu toate că RCV

are o relevanță clinică majoră, aceasta necesită studii prospective pe termen lung, pentru a evalua riscul unor leziuni cerebrale ischemice la pacienți cu reduceri critice ale RCV. Dacă aceste studii vor demonstra că pacienții cu o compromitere hemodinamică severă prezintă un risc mai crescut de apariție a unor evenimente ulterioare ischemice față de pacienții cu aceeași alterare severă de ACI, dar compensată hemodinamic, impactul indicației oricărui tip de intervenție chirurgicală profilactică de reconstrucție vasculară va deveni considerabil.^{17,21,24}

EVALUAREA REACTIVITĂȚII VASOMOTORII PE TERMEN LUNG ÎN LEZIUNILE OCLUZIVE EXTRACRANIENE

Studii efectuate la serii de pacienți cu ocluzii de ACI, pe perioade lungi de timp (luni sau ani), cu sau fără RCV scăzută, au relevat o îmbunătățire gradată și globală a RCV de-a lungul perioadei de studiu. Această tendință a fost mult mai pronunțată la acei pacienți la care valorile inițiale ale RCV au fost scăzute. Doar câteva studii au raportat cazuri individuale cu persistența în timp a unei RCV scăzute sau chiar scăderea în continuare a acesteia. Explicațiile asupra acestor constatări sunt următoarele: a) în majoritatea cazurilor îmbunătățirea gradată a patului vascular colateral are loc fie prin augmentarea colateralelor naturale activate inițial (segmente ale PW, AO, anastomozele leptomeningiale), fie recrutarea adițională și succesivă a unor canale colaterale mai puțin importante, de exemplu rețeaua arterială cu originea în arterele meningiale; b) în cazurile rare în care nu s-a observat îmbunătățirea RCV de-a lungul timpului, aceste mecanisme adiționale auxiliare au fost deja epuizate; c) presupunerea că la pacienții cu o scădere progresivă în timp a RCV apar procese ocluzive adiționale pe căile colaterale, ceea ce duce la creșterea compromiterii hemodinamice. Chiar dacă aceste constatări sunt adevărate, oricum rămân încă de demonstrat.^{1,16,17,18,19,21,25,26}

IMPACTUL REOLOGIEI SANGUINE ASUPRA REACTIVITĂȚII VASOMOTORII CEREBRALE

Este încă discutabil dacă proprietățile hemoreologice și hematologice ale sângelui influențează RCV.^{1,21}

Experiențele efectuate de Rosenblum și Asofski²³ pe șobolani macroglobulinemici au arătat că arteriolele cerebrale ale acestor animale sunt mai puțin receptive la stimuli vasoconstrictori.

Muizelaar și col.¹ au demonstrat prin experiențe pe modele animale că modificările vâscozității sanguine rezultă în contextul unei

ajustări compensatorii a diametrului vascular, dar că această ajustare nu apare dacă autoreglarea dependentă de presiune este deficitară. Oricum, încă lipsește dovada directă a unei interacțiuni între hemoreologie și RCV.

Ringelstein și col.¹ au demonstrat influența hipervâscozității sanguine asupra RVM pe două modele clinice. Primul a fost un pacient care a prezentat un sindrom de hipervâscozitate în cadrul unei suferințe hematologice de tip macroglobulinemie Waldenstrom. Înainte de tratament, acesta a prezentat valori crescute ale vâscozității plasmei și o RCV mult redusă în comparație cu valorile normale. În urma tratamentului prin plasmafereză au constatat o reducere a vâscozității plasmei și o creștere a RVM. Al doilea model clinic de testare a influenței hipervâscozității asupra RVM a fost format din 12 pacienți suferind de encefalopatie aterosclerotică subcorticală. Acest tip de microangiopatie cerebrală este caracterizată prin infarcte lacunare și leucoencefalopatie ischemică la examinarea CT, în paralel cu o demență de tip subcortical. Acești pacienți sunt cunoscuți ca având o vâscozitate plasmatică mult mărită datorită creșterii fibrinogenului. Hipervâscozitatea a fost tratată prin administrarea subcutanată de ancrod. Și acești pacienți au prezentat o creștere semnificativă a valorilor RCV după tratament.

În urma acestor studii autorii au concluzionat că scăderea vâscozității sângelui duce la ameliorarea perfuziei cerebrale.²⁹

MĂSURAREA REACTIVITĂȚII VASOMOTORII CEREBRALE PRIN TCD ȘI TESTUL CU ACETAZOLAMIDĂ (DIAMOX[®]) COMPARATIV CU TESTUL LA BIXID DE CARBON (CO₂)

RCV poate fi evaluată prin TCD și testul la CO₂ sau stimulare cu ACZ. Ambele tehnici sunt comparabile în ceea ce privește potențialul lor de a identifica pacienții cu PPC redusă semnificativ. Acest fapt este dovedit mai mult la pacienții cu leziuni ocluzive extracraniene, pe când pacienții suferind de alte tipuri de BCV cu afectarea RCV necesită mai mult investigații. A fost enunțată ipoteza că ar fi necesare mai multe tehnici de investigație și pentru diferențierea între subgrupele de pacienți cu diferite grade de ocluzie extracraniană.^{1,27}

Compararea directă a valorilor RCV obținute printr-o stimulare cu CO₂ (hipo și hipercapnie) și ACZ au evidențiat o corelație liniară semnificativă. Ambele metode, atât cea cu CO₂ cât și stimularea cu ACZ, au demonstrat diferențe semnificative între subgrupele de pacienți, cea cu ACZ fiind mult superioară. ACZ nu poate însă furniza date asupra capacității vasoconstrictorii a arteriolelor

cerebrale, care prezintă totuși un interes particular în anumite stări clinice.^{1,28}

În practica clinică testul la CO₂ are însă anumite dezavantaje. Pacienții cu boli cronice pulmonare nu pot fi testați în mod corect. Pacienții cu boli severe în stadiu acut sau cei cu boli coronariene și/sau insuficiență cardiacă congestivă, nu suportă regimul fizic al hiperventilației.

În concluzie, evaluarea RCV cu ajutorul TCD și testul la ACZ s-a dovedit a fi mai utilă decât cu CO₂ atât pentru practica clinică, cât și pentru cercetările fiziopatologice în domeniul ACVI și al altor tipuri de afecțiuni cerebrovasculare.

BIBLIOGRAFIE

- 1 AASLID R - *Physiological testing of vasomotor reserve in: Newel DW, Aaslid R - Transcranial Doppler Raven Press, New York 1992:83-99*
- 2 PAVICS L, GRUNWALD F, BARZO P et al - *Evaluation of cerebral vasoreactivity by SPECT and transcranial Doppler sonography using the acetazolamide test. Nuklearmedizin 1994; 33:239-243*
- 3 DAHL A, RUSSEL D, ROOTWELT C et al - *Cerebral vasoreactivity assessed with transcranial Doppler an regional cerebral blood flow measurements. Dose, serum concentration and time course of the response to acetazolamide. Stroke 1995; 26:2302-2306*
- 4 POPA C - *Neurologie. Edit. Național, București 1997:319-390*
- 5 DAHL A, RUSSEL D, NYBERG-HANSEN R et al - *Cerebral vasoreactivity in unilateral carotid artery disease. A comparison of blood flow velocity and regional cerebral blood flow measurements. Stroke 1994; 25:621-626*
- 6 PUSCAS I - *Anhidraza carbonică și modularea proceselor fiziologice și patologice în organism. Activatorii și inhibitorii enzimei. Ed. Helicon, Timisoara 1994:261-270*
- 7 MAREN TH - *Use of inhibitors in physiological studies of carbonic anhydrase. Am J Physiol 1977; 232:291-297*
- 8 MAREN TH - *Carbonic anhydrase: chemistry, physiology and inhibition. Physiol Rev 1967; 47:595-781*
- 9 KARNIK R, VALENTIN A, WINKLER WB et al - *Sex-related differences in acetazolamide-induced cerebral vasomotor reactivity. Stroke 1996; 27:56-58*
- 10 KARNIK R, VALENTIN A, AMMERER HP et al - *Evaluation of vasomotor reactivity by transcranial Doppler and acetazolamide test before and after extracranial-intracranial bypass in patients with internal carotid artery occlusion. Stroke 1992; 23:812-817*
- 11 PIEPGRAS A, SCHMIEDECK P, LEINSINGER G et al - *A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. Stroke 1990; 21:1306-1311*
- 12 DAHL A, LINDEGAARD KF, RUSSEL D et al - *A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. Stroke 1992; 23:15-19*
- 13 HAUGE A, NICOLAYSEN G, THORESEN M - *Acute effects of acetazolamide on cerebral blood flow in man. Acta Physiologica Scand 1983; 117:233-239*
- 14 HAMANN GF, STOLL M, JOST V et al - *Time course of acetazolamide effect in normal persons. J Neuroimaging 1996; 6:21-31*

- 15 DALLINGER S, BOBR B, FINDL O et al - *Effects of acetazolamide on choroidal blood flow*. Stroke 1998; 29:997-1001
- 16 HOJER PEDERSEN E - *Effect of acetazolamide on cerebral blood flow in subacute and chronic cerebrovascular disease*. Stroke 1987; 18:887-891
- 17 GUR AY, BOVA I, BORNSTEIN NM - *Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients?* Stroke 1996; 27:2188-2190
- 18 CAVESTRI R, RADICE L, FERRARINI F et al - *CBF side-to-side asymmetries in stenosis-occlusion of internal carotid artery. Relevance of CT findings and collateral supply*. Ital J Neurol Sci 1991; 12:383-388
- 19 KURODA S, KAMIYAMA H, ABE H et al - *Acetazolamide test in detecting reduced cerebral perfusion reserve and predicting long-term prognosis in patients with internal carotid artery occlusion*. Neurosurgery 1993; 32:912-919
- 20 KUWABARA Y, ICHIYA Y, SASAKI M, et al - *Time dependency of the acetazolamide effect on cerebral hemodynamics in patients with chronic occlusive cerebral arteries. Early Steal Phenomenon demonstrated by [^{15}O] H_2O positron emission tomography*. Stroke 1995; 26:1825-1829
- 21 COMES L - *Accidental vascular ischemic. Profilaxie și tratament medical. Actualități și controverse*. Ed Dacia Cluj-Napoca, 1996:273-281
- 22 SILVESTRINI M, TROISI E, MATTEIS M et al - *Transcranial Doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis*. Stroke 1996; 27:1970-1973
- 23 ROSENBLUM WI, ASOFSKI RM - *Malfunction of the cerebral microcirculation in macroglobulinemic mice: relationship of increased blood viscosity*. Arch Neurol 1968; 18:151-159
- 24 BARZO P, VOROS E, BODOSI M - *Use of transcranial Doppler sonography and acetazolamide test to demonstrate changes in cerebrovascular reserve capacity following carotid endarterectomy*. Eur J Vasc Endovasc Surg 1996; 11:83-89
- 25 CHIMOWITZ MI, FURLAN AJ, JONES SC et al - *Transcranial Doppler assessment of cerebral perfusion reserve in patients with carotid occlusive disease and no evidence of cerebral infarction*. Neurology 1993; 43:353-357
- 26 WIDDER B, KLEISER B, KRAFF H - *Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions*. Stroke 1994; 25:1963-1967
- 27 RINGELSTEIN EB, VANEYCK S, MERTENS I - *Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of CO_2 to acetazolamide*. J Cereb Blood Flow Metab, 1992; 12:162-168
- 28 RINGELSTEIN EB, VAN EYCK S, MERTENS I - *Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO_2 with acetazolamide*. Stroke 1988; 19:963-969
- 29 RINGELSTEIN EB, MAUKNER A, SCHNEIDER R et al - *Effects of enzymatic blood defibrination in subcortical arteriosclerotic encephalopathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51:1051-1057



Greșeli de tehnică operatorie și complicații ale osteosintezei Ender în fracturile masivului trohanterian

Nagy Örs¹, Tiberiu Sorin Pop¹, Balint Andor¹, Tiberiu Bătagă¹, Mircea Stoica¹,
Ileana Laszlo², Kovacs Attila³, Ovidiu Russu³

Literatura de specialitate reflectă în mod contradictoriu eficacitatea osteosintezei cu tije elastice Ender în fracturile masivului trohanterian. De aceea, considerăm că acest tip de intervenție care este utilizată pe scară largă în cazul pacienților vârstnici, necesită o evaluare reală și obiectivă privind indicațiile și rezultatele postoperatorii. În lucrarea de față analizăm în mod critic și autocritic acele greșeli de tehnică chirurgicală care stau la baza celor mai frecvente complicații postoperatorii. În plus, evaluăm importanța acestor complicații în problematica reabilitării bolnavilor, căutând modalitățile de a le evita în practica curentă și încercăm să stabilim dacă frecvența acestora nu depășește avantajele metodei, ceea ce ar impune o restrângere a indicațiilor ei, astăzi foarte extinse la noi în țară.

Cuvinte cheie: fracturi petrohanteriene, osteosinteză cu tije Ender

In the literature the effectiveness of Ender nailing in the treatment of petrochanteric fracture is reflected in a contradictory way. Therefore we do consider that this type of intervention widely used in elderly patients needs a real and objective evaluation regarding its indications and postoperative results. In this paper we analyse in a critical and autocritical manner those technical mistakes which are at the origin of most postoperative complications. We also evaluate their importance in patients' rehabilitation, we look for possibilities of avoiding these complications in every day practice and we try to establish if their frequency is higher than the advantages, of the method which would impose a restraint of indications extensively used today in our country.

Key words: petrochanteric fractures, osteosynthesis, Ender nailing

In tratamentul chirurgical al fracturilor petrohanteriene prima încercare de osteosinteză centromedulară aparține reputatului chirurg-ortoped Küntscher în 1966. Rigiditatea tijei folosite, dificultățile tehnice intraoperatorii și instabilitatea rotatorie restantă, au făcut ca metoda să fie rapid abandonată.

Această idee a fost însă reluată cu succes de J. Ender și R. Simon-Weidner¹ care în 1969 au introdus o metodă mult mai eficientă, folosită și astăzi cu rezultate bune. Tijele originale erau elastice, cu diametru de 4,5 mm, care printr-o tehnică chirurgicală mult simplificată puteau fi introduse centromedular prin condilul femural intern.²

Operația – cu binecunoscutele ei avantaje – este relativ simplă și puțin agresivă; efectuată

fără deschiderea focarului de fractură și fără o pierdere importantă de sânge, permite obținerea unui montaj stabil și solid, mersul cu sprijin pe membrul inferior fiind posibil în prima săptămână de la operație. De asemenea, mobilizarea genunchiului poate începe rapid și fără durere excesivă; Ender (1970)² spunea că „*intervenția este rapidă, puțin șocantă, cu focar închis...osteosinteza rămâne stabilă chiar și în cazul fracturilor complexe, în special ale pilierului intern...ea permite încărcarea efectivă precoce*”.

În acest timp tehnica propusă de Ender devine metoda chirurgicală preferată de majoritatea ortopezilor, cu indicație majoră în fracturile petrohanteriene și chiar subtrohanteriene și trohantero-diafizare la vârstnici.^{1,2,3} După introducerea metodei la noi în țară de către A. Firică⁴, osteosinteza elastică s-a răspândit rapid, indicațiile fiind extinse cu mult peste cele clasice.

În zilele noastre – când aceste intervenții sunt efectuate în serie – metoda nu pare să fie lipsită de multe semne de întrebare și în special de riscul

¹Clinica de Ortopedie și Traumatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Academia de Științe Medicale Târgu-Mureș

³Clinica de Ortopedie și Traumatologie, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureș

Primit la redacție: 07.12.1998

Adresa pentru corespondență: Nagy Örs, Clinica Ortopedie-Traumatologie, str. Mihai Viteazu nr. 31, Târgu-Mureș

complicațiilor postoperatorii imediate și tardive. Totodată au apărut noi metode de osteosinteză fermă (D.H.S. și tijele Gamma) cu indicație terapeutică preponderent la tineri.

De aceea, considerăm că este utilă reevaluarea într-o manieră obiectivă a indicațiilor, rezultatelor și riscului complicațiilor osteosintezei Ender și de asemenea este important de stabilit dacă importanța și frecvența acestora nu depășește avantajele metodei, ceea ce ar impune o restrângere a indicațiilor ei, astăzi foarte extinse la noi în țară.

ERORI DE MANEVRE ȘI TEHNICI ORTOPEDICO-CHIRURGICALE

1. Repoziția

Dintre complicațiile tardive, varusul și consolidarea în rotație externă se poate pune pe seama unei reduceri incorecte și insuficiente. Repoziția anatomică a unei fracturi perthrohanteriene este necesară și indicată numai în fracturile stabile cu păstrarea integrității peretelui osos medial. În cazul fracturilor instabile, hipercorecția în valgus și osteosinteza în această poziție, permite prevenirea varusului postoperator și totodată stabilizarea secundară a focarului de fractură.^{5,6,7,8,9}

O altă greșală des invocată este osteosinteza efectuată după o repoziție greșită în rotație externă exagerată, având la bază acțiunea unor forțe de torsiune nedorite. În asemenea cazuri de instabilitate - prin tasarea peretelui posterior - imaginea Rtg Tv de control oferă o falsă impresie a reducerii; astfel, consolidarea în rotație externă este inevitabilă, iar dificultățile locomotorii postoperatorii sunt evidente.

2. Lungimea tijelor folosite

Tija prea scurtă, sau din contra prea lungă, poate fi cauza unor complicații nedorite. La aprecierea dimensiunii corecte a tijelor trebuie să avem în vedere faptul că în timpul modelării, înainte de introducerea în canalul femural, acestea suferă o scurtare relativă de aproximativ 1,5-2 cm. Cel mai important este determinarea corectă a lungimii tijei amplasate cranio-lateral, pentru că aceasta parcurge cea mai lungă distanță, iar scurtarea relativă este cea mai frecventă, dând posibilitatea apariției fenomenului de migrare.

Tijele exagerat de lungi pot perfora capul femural realizând uneori o adevărată „artrodeză“.^{6,8}

3. Modelarea tijelor

Succesul unei osteosinteze Ender în fracturile masivului trohanterian depinde foarte mult de modelarea corectă a tijelor în două planuri, ținând cont totodată de anteverisia fiziologică a colului femural. În caz contrar (modelarea într-un singur plan), osteosinteza se poate efectua numai în

rotație externă, tijele elastice fiind supuse unor forțe de torsiune ce pot determina fracturi parțiale la nivelul locului de implantare, iar migrarea acestora este aproape sigură.^{1,2,10}

De asemenea, trebuie evitată modelarea extremității proximale a tijei corespunzător unui unghi cervico-diafizar prea mic, deoarece aceasta predispune la fracturi parțiale ale condilului femural intern, perforări ale diafizei sau, și mai grav, fracturi complete ale diafizei femurale.

4. Calitatea tijelor folosite

Cea mai importantă caracteristică a unei tije adecvate este elasticitatea ei. În absența acesteia, în momentul osteosintezei tijele devin drepte urmând traiecte nedorite și nefiziologice din punct de vedere biomecanic. Este de preferat a nu se utiliza aceeași tijă de mai multe ori, deoarece este binecunoscut faptul că se instalează fenomenul de „oboseală“ ce poate duce la ruptura tijei.

Un alt aspect foarte important este reprezentat de geometria extremității distale a tijei. Tipurile mai noi, cu extremitatea plată și perforată, prezintă o serie de avantaje: blocare sau fixare cu ajutorul unui șurub, amplasare optimă supracondilian, iar în cazul migrării irită mai puțin părțile moi. Modelele clasice cu capătul incurbat, oferă o stabilitate superioară, însă în cazul migrării irită mai mult părțile moi.¹²

5. Numărul tijelor folosite

În măsura posibilităților se introduc atâtea tije câte pot umple în mod eficient canalul medular, dând astfel o stabilitate bună focarului de fractură. Nu este de preferat să forțăm introducerea mai multor tije când nu ne permite canalul, deoarece în asemenea cazuri crește riscul perforărilor corticale și chiar al fracturilor.

6. Alegerea locului de introducere al tijelor

Un element de maximă importanță din punct de vedere al stabilității distale a tijelor este alegerea corectă a locului de implantare și realizarea unei „ferestre osoase“ de mărime și formă corespunzătoare.

Locul ideal este porțiunea epi-metafizară distală și medială a femurului, la 3-4 cm proximal de epicondilu medial; exact la mijlocul segmentului se efectuează o fereastră de 12x15 mm, având grijă să menajăm formațiunile vasculare de la acest nivel (ramuri din a. genus superior medialis).^{1,2,5,6}

Fracturile parțiale, fragmentările corticalei din jurul ferestrei osoase au întotdeauna cauze evidente: plasarea prea distal sau proximal a ferestrei osoase, forma și mărimea necorespunzătoare a acesteia. La bolnavii cu osteoporoză avansată efectuarea unor manevre inadecvate sau greșelile de tehnică mai sus amintite pot duce la apariția fracturilor

supracondiliene de femur.

7. Poziția corectă a tijelor în segmentul proximal femural

O condiție esențială a stabilității montajului o reprezintă poziția tijelor în segmentul trohantero-cervico-diafizar. Ideal ar fi ca tijele să fie dispuse în „evantai” la o distanță de 0,5-1 cm de zona subcondrală a capului femural, urmând direcția trabeculelor de susținere. Totodată acestea trebuie să evite zona osteoporotică supero-externă a capului femural unde poate fi lezat punctul Claffey, leziune ce poate duce la necroza capului femural.⁵

8. Inclavarea capătului distal al tije în condilul femural

În asemenea cazuri, prin lipsa punctului de sprijin distal se pierde caracterul de elasticitate a tijelor, iar într-un condil femural osteoporotic apar mișcări de pendulare. Astfel, migrarea intramedulară a tijelor și pericolul redislocării în varus este foarte mare.⁹

9. Mărima canalului femural, deformitățile diafizei, coxartroza asociată

În canalul femural larg, introducerea mai multor tije elastice poate preveni migrarea acestora. Când canalul este strâmt, tijele femurale au tendința de a se situa lateral în cap, iar pericolul perforării acestuia este greu de evitat. În asemenea cazuri, respectiv în deformitățile evidente ale diafizei femurale, este de preferat alegerea altei metode de osteosinteză.

Capul femural deformat, condensat, cu necroză osoasă extinsă în cazul diferitelor coxartroze, nu permite o amplasare stabilă și corectă a tijelor. Stabilitatea osteosintezei Ender în cazurile de coxartroză avansată asociată este mult inferioară.¹¹

10. Evaluarea corectă a stabilității montajului

Fractura pertrohanteriană poate fi considerată stabilă dacă integritatea peretelui medial și posterior este păstrată. Deteriorarea mecanică a montajului este legată de importanța cominuției, dar uneori și de defecte de indicație, de tehnică și mai ales de lipsa elasticității materialului disponibil. Tehnica devine și ea mai laborioasă în cazurile cu cominuție marcată și deplasare importantă.^{12,13}

În vederea evaluării unei osteosinteze stabile trebuie să luăm în considerare aspectul radiologic al poziției tijelor proximal și distal din două incidențe.

Luând în considerare cele de mai sus putem opta spre o decizie corectă în ceea ce privește stabilitatea montajului, respectiv momentul optim de încărcare al membrului inferior operat.

COMPLICAȚIILE LOCALE

1. Perforarea capului și colului femural

Perforarea capului femural poate surveni atât intraoperator cât și în timpul mobilizării

bolnavului. Dacă în timpul intervenției chirurgicale tija perforază capul, nu este de ajuns retragerea acesteia cu câțiva mm, ci trebuie reintrodusă într-o nouă poziție. Perforarea capului femural (în timpul mobilizării bolnavului) este cauzată în primul rând de o tijă supradimensionată sau blocarea extremității distale a acesteia în masivul condilian femural. De asemenea, fixarea tijelor inferior prin diferitele metode propuse (Kempf, Trojan, Firică, Y de la Caffinière) expune la migrarea superioară cu perforarea capului și chiar a cotilului.^{9,12,13}

Tije relativ scurte, mai ales la persoanele cu osteoporoză, pot perfora colul femural, ceea ce predispune la redislocarea în varus a fracturii.

2. Migrarea tijelor

Migrarea inferioară a tijelor reprezintă incidentul cel mai frecvent. Fără importanță uneori, el poate deveni jenant, riscul perforării cutanate cu sepsis secundar, al redorii de genunchi, al deteriorării montajului fiind real.

În cazul osteosintezei elastice Ender este valabilă teoria osteosintezei „prin alunecare”, ceea ce înseamnă de fapt o mișcare sinergică a fragmentelor osoase și a materialelor de osteosinteză implantate până în momentul vindecării focarului de fractură. Tijele joacă un rol de ghid pentru fractura care își realizează propria stabilitate telescopându-se sub efectul contracției musculare și mai ales al sprijinului precoce. Aceasta expune la migrarea tijelor, mai frecvent inferior, mai rar, superior.^{5,6,13}

În consecință, migrarea cu câțiva mm a capătului distal al tije folosite o putem considera ca fiind „fiziologică”, ceea ce în marea majoritate a cazurilor nu provoacă complicații. Când însă gonalgia este persistentă și supărătoare din cauza tijelor migrate, recurgem la reaterarea acestora, introducând în anumite cazuri și un șurub special de blocaj. Acest blocaj elimină migrarea tijelor, ameliorează stabilitatea montajului, evită dislocarea în rotație externă a membrului inferior.⁹

Dacă radiologic se constată formarea calusului putem recurge la îndepărtarea materialului de osteosinteză. Tijele bine tolerate pot fi lăsate în femur definitiv, mai ales la vârstnici, în plus ele contribuind la mărirea rezistenței osoase. Folosind o tehnică chirurgicală corectă și tije elastice de calitate, migrarea acestora poate fi evitată. De aceea, considerăm că blocarea sau inclavarea forțată în condilul femural al capătului distal al tijelor este un gest inutil, chiar dăunător.

3. Rotația externă

Pe lângă migrarea tijelor, rotația externă a membrului inferior operat este cea mai frecventă complicație semnalată, care se poate datora unei

greșeli de poziție sau unei osteosinteze instabile. Stabilizarea focarului de fractură prin telescoperarea lui duce la apariția scurtării care, frecvent, din cauza cominuției posterioare, se însoțește de o rotație externă. Nici încurbarea tijelor în plan sagital, pentru a respecta anteversia colului femural și curbura diafizei, nu împiedică întotdeauna apariția unei rotații externe importante.

Rata rotației externe, ca și complicație postoperatorie, este raportată între 20-30% în literatura de specialitate,^{4,5,7,12,13,14} după unii autori depășind chiar 50%.¹⁵ În marea majoritate a cazurilor însă avem de-a face cu o rotație externă de 15-20°, care este de obicei bine tolerată mai ales de vârstnici, dacă nu este asociată cu o altă complicație. Rotația externă mai mare de 20° determină apariția tulburărilor de locomoție, gonalgiei și coxalgiei secundare. De aceea, la cei cu vârste relativ tinere se indică efectuarea osteotomiei de corecție (derotare) intertrohanteriene.¹⁴

4. Redislocarea în varus

Succesul unei osteosinteze în fracturile pertrohanteriene depinde de gradul în care forțele de varizare care acționează la acest nivel sunt neutralizate.

Osteosinteza Ender din punct de vedere mecanic corespunde acestui deziderat, însă după o osteosinteză instabilă, redislocarea în varus este inevitabilă. Imediat postoperator apariția unui varus accentuat necesită reluarea osteosintezei, alegându-se de această dată o altă metodă ce conferă o stabilitate mai bună (lamă placă A.O., D.H.S., cuie Gamma). După consolidarea fracturii, varusul restant se poate corecta de la caz la caz. O scurtare mai mare de 2-3 cm a membrului inferior operat cu insuficiența musculaturii pelvitrohanteriene (semn Trendelenburg pozitiv) constituie o indicație a osteotomiei intertrohanteriene de corecție și stabilizare prin osteosinteză fermă.¹⁴

5. Gonalgia postoperatorie

După osteosinteza Ender, gonalgia poate să apară destul de frecvent, de cele mai multe ori durerea fiind datorată migrării capătului distal al tijei și iritării țesuturilor moi periarticulare. Redoarea de genunchi apare relativ frecvent și se datorește de cele mai multe ori junei provocate de migrarea tijelor.

Tije introduse prea anterior pot să alunece în articulația femuro-patelară cu compromiterea suprafețelor articulare și apariția durerii, reacției sinoviale și redorii articulare. Leziunea ligamentului colateral intern în momentul introducerii tijelor poate determina de asemenea apariția durerii și/sau instabilitatea genunchiului. Rareori, poate fi lezat nervul safen, cu nevralgie,

hipo- și anestezie consecutivă (sindrom de nerv safen).

Marea majoritate a gonalgiilor postoperatorii se rezolvă după extragerea materialului de osteosinteză.⁵

6. Infecția

Sepsisul survine relativ rar și cel mai frecvent rămâne localizat la locul de intrare al tijelor. El impune ablația materialului de osteosinteză înainte de obținerea consolidării și compromite reducerea, ca și principiul mobilizării precoce al pacientului.

În literatura de specialitate procentul complicațiilor septice este redat ca fiind între 1,5-3,9%^{5,12,15} Infecțiile profunde care se complică și cu flegmon al canalului medular (pandiafizită) sunt extrem de rare, însă foarte severe.

CONCLUZII

Osteosinteza cu tije elastice Ender este metoda de elecție în cazul fracturilor stabile ale masivului trohanterian la vârstnici. Această atitudine poate fi adoptată și în cazul fracturilor pertrohanteriene stabile la tineri cu politraumatisme.

Osteosinteza cu lamă placă A.O., D.H.S. sau tije Gamma este metoda preferată în fracturile pertrohanteriene instabile și chiar în cele stabile la tineri.

Cunoscând bine indicațiile chirurgicale ale osteosintezei cu tije elastice Ender în fracturile pertrohanteriene și aplicând corect tehnica chirurgicală, putem evita majoritatea complicațiilor postoperatorii imediate și tardive.

BIBLIOGRAFIE

- 1 ENDER J, SIMON-WEIDNER R - *Die Fixierung der Brüche des Trochantermassives mit elastischen Rundnägeln*. *Aktuel Chir*, 1974; 9:71-74
- 2 ENDER J - *Per und subtrochantäre Oberschenkelbrüche. - Hüfte Unfallheilkd*, 1970; 102:2-7
- 3 ENDER HG - *Behandlung per- und subtrochantärer Brüche mit Federnägeln*. Verlag F Sailer, Wien, 1975
- 4 FURICA A - *Elastic intramedullary osteosynthesis for the treatment of metaphysodiaphyseal non-union of the femur and tibia*. *La Chirurgie Degli Organi di Movimento*, 1991
- 5 ANTONESCU D, CRISTEA ST, STOICA C, URSU T, BALAET A, BANACU L - *Mai este astăzi indicată osteosinteza fracturilor pertrohanteriene cu tije elastice Ender?* *Revista de Ortopedie și Traumatologie*, 1994; 4:133-136
- 6 BELTRAN JE - *Condylocephalic nail in pertrochanteric fractures of the neck of the femur* *J Bone Joint Surg*, 1972; 54-B:748-750
- 7 RAUGSTAD TS, MOLSTER A, HAUKELAND W, HESTENES O, OLERUD S - *Treatment of pertrochanteric and subtrochanteric fractures of the femur by the Ender method*. *Clin Orthop*, 1979; 138:23-28

- 8 RUSSIN LA, SONNI A – *Treatment of intertrochanteric and subtrochanteric fractures with Ender's intramedullary rods.* Clin Orthop, 1980; 148:202-207
- 9 KEMPF I, BRIOT B, JAGER JH – *Valeur de la valgisation pour la mise en charge precoce des fractures trochantériennes du veillard.* Rev Chir Orthop, 1975; 61:311-321
- 10 HARPER MC, WALSH T – *Ender nailing for pertrochanteric fractures of the femur: an analysis, indications, factors related to mechanical failure, and postoperative results.* J Bone Joint Surg, 1985; 67-A:79-88
- 11 PELZL H – *Versorgung per- und subtrochantärer Oberschenkelfrakturen bei gleichzeitig vorliegender Coxarthrose.* Aktuelle Traumatologie, 1983; 4:160-163
- 12 KAPLONY GY, MELLEY A, FARKAS T – *Sources of error and complications in Ender nailing of pertrochanteric fractures.* Magyar Traumatologia, 1987; 30:145-155
- 13 LEVY RN, SIEGEL M, SEDLIN EO – *Assesment of operative complications of thonsand Ender's nailing.* J Bone Joint Surg, 1993; 75-A:66-68
- 14 HIERHOLZER G, MÜLLER KH – *Korrekturosteotomien nach Traumen an der unteren Extremität.* Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New-York, 1984:72-80
- 15 POMMER G – *Arterial injury associated to a pertrochanteric fracture and causing diagnostical problem.* Acta Orthop Scand, 1997; 68:53-58



Borrelioza (boala Lyme)

Ion Pascu¹, Rodica Bălașa¹, Rodica Pascu², Maria Șoaita¹

Borrelioza (BR) este o boală infecțioasă determinată de o spirochetă (*Borrelia burgdorferi* - BB) și transmisă prin mușcătură de căpușă. Considerată ca o afecțiune multisistemică, BR se caracterizează clinic prin semne cutanate, articulare, neurologice și cardiace. Afectarea sistemului nervos este cea mai frecventă și mai gravă, motiv pentru care se poate defini cadrul nozologic de neuroborrelioză. BB este transmisă de mușcăturile unor căpușe din grupul *Ixodes*. Căpușele au fost găsite la cel puțin 30 de tipuri de animale și la 49 de specii de păsări. După o incubatie de 3-32 zile vom avea faza primară a infecției (stadiul I de eritem migrator), apoi BB se răspândește și realizează faza secundară (stadiul II de infecție diseminată), pentru ca în faza terțiară (stadiul III de infecție persistentă) să se cantoneze în diferite organe și sisteme. Afectarea sistemului nervos periferic este mai frecventă decât cea a sistemului nervos central, însă nu sunt rare cazurile de afectare concomitentă a celor două sisteme nervoase, inclusiv a meningelor. Neuroborrelioza a fost descrisă la 15-20% din pacienții cu BR. Cu toate că se folosesc un număr important de metode de laborator (hemaglutinarea, imunofluorescența indirectă, ELISA, immunoblot, PCR) pentru diagnostic, rezultatele continuă să fie divergente. BB este sensibilă la penicilină G, doxicilină, amoxicilină și ceftriaxonă. **Cuvinte cheie:** borrelioza, boala Lyme, neuroborrelioza

*Borreliosis (BR) is a infectious disease caused by the tick-borne spirochete (*Borrelia burgdorferi* - BB). Considered as a multisystemic diseases, BR is clinical characterized by dermatologic, arthritic, neurologic and cardiac signs. Involvement of nervous system is the most frequent and the most serious, and this is the reason that we can definite the neurological frame of neuroborreliosis. BB is transmitted by the ticks from *Ixodes* group. The ticks have been found out in at least 30 types of animals and in 49 species of birds. After a 3-32 days incubation will be early phase of infection (I stage of erythema migrans), then BB spread and achieve second phase (II stage of disseminated infection), and third phase (III stage of persistent infection) localised in different organs and systems. Lesions of the ppheripheral nervous system is more frequent than the lesions of the central nervous system, but there are not rare cases with both systems involvement, inclusive meninges. Neuroborreliosis have been described in 15-20% of patients with BR. In this moment there are used an important number of laboratory methods (hemoglutination, indirect immunofluorescence, ELISA, immunoblot, PCR) for diagnosis, but the results continued to be divergent. BB is sensitive to penicillin G, doxycycline, amoxicillin and ceftriaxone.*

Key words: borreliosis, Lyme disease, neuroborreliosis

Borrelioza este o boală infecțioasă determinată de o spirochetă și transmisă prin mușcătură de căpușă. Considerată ca o afecțiune multisistemică, borrelioza se manifestă clinic mai ales prin semne cutanate, neurologice, articulare și cardiace. Afectarea sistemului nervos este cea mai frecventă și cea mai gravă, motiv pentru care se poate defini cadrul nozologic de neuroborrelioză.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}

ISTORIC

Borrelioza sau Boala Lyme a fost descrisă în 1977 de către STEERE et al¹¹ sub denumirea de

"Lyme arthritis" fiind observată la copii sub formă epidemică în trei comunități aparținând zonei Lyme din Connecticut (USA). Rapid, s-a constatat că BR este o afecțiune multisistemică determinată de mușcătura de căpușă care induce "erythema chronicum migrans". Important a fost momentul în care s-a constatat că pacienții tratați cu penicilină au avut o evoluție mult mai favorabilă.^{12,13,14,15}

În Europa, erythema chronicum migrans, ca urmare a mușcăturii de căpușă, a fost descrisă de AFZELIUS în Suedia¹⁶ și de LIPSCHUTZ în Austria.¹⁷ Afectarea sistemului nervos după mușcătură de căpușă a fost descrisă de GARIN și BUJADOUX în Franța¹⁸ și de BANNWARTH în Germania.¹⁹ Considerăm ca, deosebit de importante observațiile lui DRĂGĂNESCU et al²⁰ care au descris tablouri polimorfe de encefalită după mușcătură de căpușă.

¹Clinica de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

²Clinica de Boli Infecțioase, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

Primit la redacție: 14.12.1998

Adresa pentru corespondență: Ion Pascu, Clinica de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

Un moment crucial în înțelegerea mai deplină a tuturor sindroamelor descrise ca fiind consecutive mușcăturii de căpușă a fost acela în care BURGENDORFER et al.²¹ au descris agentul patogen. În anii următori, acest agent patogen a fost izolat atât din diferite țesuturi și umori ale bolnavilor cu borrelioză, cât și din căpușele grupului *Ixodes*.^{22,23,24,25,26}

MICROBIOLOGIE

Agentul patogen al borreliozii face parte, împreună cu leptospira și treponema, din grupul spirochetelor. S-au descris 20 specii de borrelia, toate fiind vehiculate de artropode. *Borrelia burgdorferi* sensu lato prezintă trei specii, toate asociate cu diferite forme de borrelioză și anume: *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* și *Borrelia afzelii*.^{26,27}

Borrelia burgdorferi (BB) este cea mai lungă (20-30 mm) și cea mai subțire (0,2 - 0,3 mm) dintre toate speciile de borrelia. Are forma helicoidală și prezintă 7-11 flagele periplasmice. BB conține cel puțin 30 de proteine diferite, din care în flagel se găsește flagelina. Flagelele propulsează bacteria prin unduire. BB are o foarte mare mobilitate în soluții vâscoase și prezintă o structură genomică neobișnuită. Genomul este compus dintr-un cromozom linear și din plasmide lineare și circulare. Speciile de borrelia cresc cel mai bine la 33°C într-un mediu complex numit mediul Barbour-Stoenner-Kelly. Din punct de vedere morfologic, al proteinelor de suprafață sau al plasmidelor există diferențe între BB izolate din America și cele izolate din Europa, ceea ce ar explica diversitatea tablourilor clinice de borrelioză.^{26,27,28,29,30,31,32,33,34,35}

VECTORI ȘI ANIMALE GAZDĂ

BB este transmisă de mușcăturile unor căpușe din grupul *Ixodes*. În această categorie se includ *Ixodes dammini* și *Ixodes scapularis* în partea de nord-est și vestul mijlociu al USA, *Ixodes pacificus* în vestul USA, *Ixodes ricinus* în Europa și *Ixodes persulcatus* în Asia. Cu toate că BB a fost demonstrată și la alte specii de căpușă, la țânțari sau la muște, numai căpușele din grupul *Ixodes* sunt importante în transmiterea borrelii la oameni. Ciclul de viață al căpușelor din grupul *Ixodes* este format din trei stadii care se desfășoară în decurs de doi ani. Tipic, larva se hrănește cu sânge la sfârșitul verii, nimfa se hrănește în timpul primăverii următoare, iar adultul în timpul toamnei. În USA, gazda preferată a larvelor și nimfelor de *Ixodes dammini* este șoarecele cu picioare albe. Acest șoarece tolerează foarte bine BB. În studii experimentale s-a demonstrat că transmisia BB

se realizează dacă căpușa rămâne atașată de tegumente cel puțin 24 ore. Căprioarele care nu sunt implicate în ciclul de viață al BB sunt preferate ca și gazdă de *Ixodes dammini* în stadiul de adult. În plus, căpușele au fost găsite la cel puțin 30 de tipuri de animale și la 49 de specii de păsări. Borrelioză nu se dezvoltă la animale sălbatice, însă poate să apară la animalele domestice, cum ar fi câini, cai sau vite cornute.^{3,7,14,36,37,38,39,40,41}

EPIDEMIOLOGIE

În USA există trei zone endemice: Connecticut și Massachusetts în nord-est, Wisconsin și Minnesota în vestul mijlociu și California și Oregon în vest. Cazuri sporadice au fost descrise în 43 state din USA. Un număr important de cazuri cu borrelioză au fost identificate în aproape toate țările Europene, în America de Sud, Africa, China, Japonia și Australia. Nu există date sigure de prevalență, însă se admite că aproximativ 3-10% din populația sănătoasă și 5-25% din populația expusă prin profesia ei în zone împădurite au titruri crescute de anticorpi anti-BB. Frecvența borreliozii este similară la bărbați și femei și afectează toate vârstele. S-a descris o distribuție bimodală, cu o rată foarte mare la copiii între 5 și 9 ani și la adulții peste 30 de ani.^{3,10,43,44,45,46,47,48,49}

PATOGENIE

După o perioadă de incubatie de 3-32 zile se instalează faza primară a infecției (stadiul I de eritem cutanat migrator), apoi BB se răspândește și realizează faza secundară (stadiul II de infecție diseminată), ca în faza terțiară să se cantoneze în diferite organe și sisteme (stadiul III de infecție persistentă). BB a fost izolată din tegumente, țesutul și lichidul sinovial, ochi, miocard, vase sanguine, lichidul cefalorahidian și țesutul cerebral în toate cele trei stadii. Infecția cu BB are efecte mitogene asupra limfocitelor B, activează limfocitele T și induce producerea unor citokine. Se admite că infecția directă cu BB determină eritemul, meningita și radiculita, în timp ce răspunsurile autoimune sunt responsabile de apariția afectării sistemului nervos central.^{3,42,43,50,51,52,53}

SIMPTOMATOLOGIE

Faza primară localizată

Eritemul migrator apare la 40-60% din bolnavii infectați cu BB și se poate însoți de febră și limfadenopatie regională. În această perioadă celulele mononucleare ale bolnavului răspund slab față de antigenele BB, iar anticorpii specifici adesea nu pot fi puși în evidență. Chiar la pacienții netratați, leziunile cutanate dispar,

de obicei, în medie după 3-4 săptămâni (cu limite între 1 zi și 14 luni), însă ele pot să reapară. Prezența unei mușcăturii de căpușă este un element anamnestic fundamental însă nu există nici o garanție că aceasta a determinat transmiterea BB. În plus, momentul mușcăturii de căpușă este de multe ori ignorat de bolnavi, ceea ce îngreunează mult diagnosticul.^{42,44,59,60,61,62}

Faza secundară diseminată

După câteva zile sau săptămâni de la inoculare, BB se răspândește pe cale sanguină sau limfatică în mai multe organe și sisteme. Astfel au fost descrise semne cutanate (eritem difuz), musculoscheletice (artrite, miozite), cardiace (miocardite, pancardite), oculare (conjunctivite, irite, coroidite), renale (nefrite), hepatice (hepatite) și cu deosebire neurologice (meningite, encefalite, radiculite, nevrite). Au fost descrise cazuri singulare cu localizări particulare, fără semnificație în contextul cadrului nozologic.^{1,2,3, 5,6,7,8,9,10,11,12,63,64,65}

În această fază încep să apară primele elemente de reacție imunitară față de BB. Răspunsul specific IgM atinge maximum între a treia și a șasea săptămână. Acest răspuns specific se asociază apoi cu activarea policlonală a celulelor B, apariția complexelor imune, ocazional a factorului reumatoid și a anticorpilor antinucleari și anticardiolipidici. Gradual, se dezvoltă și anticorpi IgG specifici. Histologic, toate țesuturile afectate prezintă infiltrații limfocitare. Se constată, de asemenea, diferite grade de afectare vasculară de tip vasculitic, uneori cu ocluzii.^{60, 66,67,68,69,70}

Faza terțiară persistentă

În al doilea sau al treilea an de la debut se instalează forma persistentă a borreliozei. În această fază întâlnim: a) artrite cronice; b) acrodermatită cronică atrofică; c) afectări multiple al sistemului nervos periferic și/sau ale sistemului nervos central (neuroborrelioză).

1. Afectarea articulațiilor

Artritele cronice se observă la una sau la câteva articulații, mai ales la nivelul genunchiului, unde se constată leziuni sinoviale cu depozite de fibrină și infiltrate masive cu celule mononucleare. BB pot fi evidențiate în lichidul sinovial și în leziunile microangiopatice ale sinovialei. În formele grave se constată eroziuni ale cartilajului și osului. BB determină producția de interleukină-1, colagenoză și prostaglandină E2, care sunt responsabile de proliferarea sinovială. Afectarea articulară este mult mai frecventă în USA decât în Europa. Frecvența artritelor cronice este mai mare la cazurile cu HLA-DR4, HLA-DR3 și HLA-DR2.^{3,11,71,72,73,74,75,76}

2. Afectarea tegumentelor

Acrodermatita cronică atrofică reprezintă o manifestare cutanată tardivă cu localizare mai ales la extremități. În derm se constată infiltrate celulare mononucleare și telangiectazie. Aspectul clinic se apropie uneori de cel al sclerodermiei.^{42,77}

3. Afectarea sistemului nervos periferic și/sau central

Neuroborrelioză reprezintă cadrul nozologic cel mai grav și cel mai frecvent al afectării sistemului nervos periferic și/sau central atât în faza secundară, cât și în cea terțiară a infecției cu BB. Afectarea sistemului nervos periferic este mai frecventă decât cea a sistemului nervos central, însă nu sunt rare cazurile de afectare concomitentă a celor două sisteme nervoase, inclusiv leziunea meningelor. Neuroborrelioză a fost descrisă la 15-20% din pacienții infectați cu BB. Se notează faptul că neuroborrelioză este mai frecventă în Europa decât în USA. Au fost descrise următoarele tablouri clinice de neuroborrelioză: a) mononeuropatii, mai ales de nervi cranieni; b) polineuropatii de nervi cranieni sau periferici; c) meningite; d) meningo-radiculopatii; e) poli-radiculoneuropatii, uneori de tip Guillain-Barre; f) meningomieloradiculopatii; g) meningo-encefalomielopoliradiculopatii; h) encefalomielită cronică progresivă. În plus, au fost descrise cazuri cu borrelioză și dermatomiozită, sindroame extrapiramidale, boli cerebro-vasculare, boli psihice et.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,78-107}

Cu toate că în ultimii ani s-au obținut rezultate promițătoare referitoare la fiziopatologia neuroborreliozei, aceasta continuă să prezinte multiple lacune. Pe de o parte, este extrem de dificil de a pune în evidență BB în lichidul cefalorahidian (LCR) al bolnavilor, fie prin cultură, fie chiar prin reacția de polimerizare în lanț (PCR). BB este, de asemenea, greu de evidențiat și în țesutul cerebral. Aceste date conduc la concluzia că afectarea sistemului nervos central nu este consecința unei infecții directe, cu toate că neuroborrelioză reacționează favorabil la terapia antibiotică. Experimental, s-a demonstrat că BB pătrunde rapid în sistemul nervos central și aderă la oligodendroglie determinând un răspuns imun local. Infecția cu BB stimulează producerea unui număr important de citokine (interleukina-1, interleukina-6, interferonul gama etc). Unele studii au demonstrat prezența complexelor imune în LCR-ul pacienților, ceea ce demonstrează că, pe o perioadă îndelungată, există fie un exces de antigen, fie un echilibru antigene-anticorpi. În esență, infecția cu BB se

acompaniază de producerea autoanticorpilor față de proteine axonale, ganglioze, neuroni și componente mielice.^{53,54,55,56,57,58,108,109,110,111}

Borrelia congenitală

Transmisia transplacentară a BB a fost raportată la nou-născuți ale căror mame au făcut infecția în primul trimestru de graviditate. Într-un studiu retrospectiv pe 19 cazuri cu borrelia în timpul gravidității, la 5 nou-născuți s-au constatat efecte adverse fetale. Studii pe loturi mai mari de gravide nu au relevat o asociere statistic semnificativă între borrelia mamelor și moartea, prematuritatea sau malformațiile congenitale ale copiilor.¹¹²⁻¹¹⁸

Borrelia infantilă

Aspectele clinice ale borreliezei la copii sunt în general similare celor descrise la adulți, cu unele particularități. Astfel, în primele două faze, copiii prezintă mai ales eritem migrator unic sau eritem migrator multiplu. În faza tardivă, borrelia la copii se manifestă în marea majoritate a cazurilor prin artrite monoarticulare, cu deosebire la genunchi. Manifestările neurologice ale borreliezei la copii pot să apară în toate cele trei stadii și se traduc prin: paralizii faciale periferice sau afectarea altor nervi cranieni, meningite, radiculite sau encefalite. În timp ce afectarea sistemului nervos la copii este mai frecventă, afectarea articulară este mai rară în Europa decât în USA. Se pare că afectarea sistemului nervos la copii în cursul borreliezei este mai precoce decât la adulți, cu manifestări oligosimptomatice.^{79,119-127}

TESTE DE LABORATOR

Întrucât cultivarea sau vizualizarea directă a BB de la bolnavi este dificilă, pentru diagnosticul de laborator se folosesc teste serologice, care sunt și ele puțin specifice.^{3, 7,8,9,10}

Cu toate că se folosesc un număr important de metode (hemaglutinarea, imunofluorescența indirectă, ELISA, immunoblot, PCR), rezultatele de laborator continuă să fie divergente. Pentru îmbunătățirea specificității și reducerea reacțiilor încrucișate, testarea pentru BB se efectuează după absorbția cu spirochete Reiter și a factorului reumatoid. O evaluare sigură a modificărilor titrurilor impune obținerea unor eșantioane duble de ser și verificarea lor în mod paralel. Variațiile mici de titru într-o perioadă scurtă de timp (sub trei luni) obligă la o interpretare foarte atentă. Titrurile serice pot crește, persista sau pot scădea în câteva săptămâni (IgM) sau câteva luni (IgG) după un tratament eficient. De subliniat faptul că anticorpii IgM determinați prin ELISA sunt detectabili numai la aproximativ 50% din cazurile cu borrelia acută și se pot obține

rezultate fals- pozitive în infecțiile acute cu virusul Epstein-Barr, virusul Varicella-Zoster sau citomegalovirus.^{26-33, 128-142}

Rezultatele fals-negative în ser pot fi întâlnite la cazurile cu o evoluție foarte rapidă a borreliezei. În aceste cazuri formarea de anticorpi specifici poate fi întârziată, iar testele serologice devin pozitive după 3-6 săptămâni. Pentru un diagnostic serologic cât mai sigur se recomandă un protocol în două etape. În primul rând se folosește ELISA, apoi testul Western blot. Dacă ultimul test este negativ atunci ELISA poate fi fals- pozitivă. Pentru a diagnostica borrelia este necesar să obținem rezultate pozitive pentru IgG specifice la un pacient cu boală mai veche de o lună. Se consideră că testul immunoblot pentru IgG poate fi considerat pozitiv dacă cinci din următoarele zece benzi sunt prezente: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 60, 66 și 93 kilodaltoni. Testul immunoblot pentru IgM poate fi admis ca pozitiv dacă două din următoarele trei benzi sunt prezente: 23, 39 și 41 kilodaltoni. Cu toate rezultatele obținute în ultimul timp, există riscul unor diagnostice de laborator eronate.¹⁴³⁻¹⁴⁹

În LCR putem evidenția pleiocitoză limfocitară, albuminorahie, anticorpi specifici (IgM, IgG, IgA) pentru BB etc. Sinteza intratecală de anticorpi specifici anti-BB poate fi susținută la cazurile la care titrurile acestor anticorpi sunt de cel puțin două ori mai mari în LCR decât în ser.^{109-111,150-159}

Introducerea metodei PCR în diagnosticul infecției cu BB a permis detectarea ADN-ului borrelial din LCR la aproape 100% din bolnavi. De subliniat faptul că un rezultat negativ nu exclude neuroborrelia, iar PCR nu poate diferenția ADN-ul borreliilor vii de cel al borreliilor moarte. Sensibilitatea metodei PCR din LCR scade la pacienții cu neuroborrelia cronică.^{146-148,160-163}

DIAGNOSTIC

Actualmente, diagnosticul de BR se stabilește pe criteriile clinice și pe datele de laborator. În raport de constelația clinică și rezultatele testelor de laborator diagnosticul de neuroborrelia se stabilește după cum urmează:^{7,8,9}

- a. Neuroborrelia posibilă
 - Simptome neurologice (neuropatii craniene, poliradiculoneuropatii, etc)
 - Anticorpi IgG și/sau IgM specifici pentru BB în ser
 - LCR neanalizat
- b. Neuroborrelia probabilă
 - Simptome neurologice
 - Anticorpi IgG și/sau IgM specifici pentru BB în ser

- Pleiocitoză, afectarea barierei hematoencefalice și/sau sinteza intratecală de imunoglobuline totale în LCR

c. Neuroborrelioză sigură

- Simptome neurologice

- Anticorpi IgG și/sau IgM specifici pentru BB în ser

- Pleiocitoză, afectarea barierei hematoencefalice și/sau sinteza intratecală de imunoglobuline totale în LCR

- Sinteza intratecală de anticorpi IgG și/sau IgM specifici pentru BB în LCR, sau PCR pozitivă.

TRATAMENT

BB este sensibilă la penicilină G, doxicilină, amoxicilină și cefalosporine.

În raport cu tabloul clinic al borreliozei se aplică mai multe scheme de tratament. Studii recente au demonstrat că pentru pacienții cu neuroborrelioză, administrarea de 6gr/zi de cefotaxim are efecte comparabile cu 2 gr/zi de ceftriaxonă sau cu 20 milioane de U de penicilină G, fiecare în parte pe cale intravenoasă. În meningite cu BB, administrarea intravenoasă de 20 milioane U de penicilină G, împreună cu administrarea orală a 200mg/zi de doxicilină a demonstrat o foarte bună eficiență. În clinicile de neurologie și de boli infecțioase din Târgu-Mureș se utilizează cu foarte bune rezultate următoarea schemă: ceftriaxonă în doze de 2gr/zi intravenos timp de 2 săptămâni, urmată de augmentin (amoxicilină 1gr plus acid clavulanic 200mg) 2,4gr/zi intramuscular, timp de 3 luni. Administrarea de corticosteroizi continuă să fie controversată, cu toate că în opinia noastră ea și-a găsit un loc sigur în primele 14 zile de la debutul bolii. De subliniat faptul că un tratament antibiotic incomplet nu duce la distrugerea BB.^{3,7,8,10, 164-173}

PROFILAXIE

Se impun următoarele măsuri de profilaxie:

a) evitarea expunerii la mușcătura de căpușe în zonele cu risc crescut; b) urmărirea cu atenție a rezervoarelor naturale ale căpușelor; c) vaccinarea populației care trăiește în zone cu risc crescut pentru borrelioză. De subliniat că tratamentul preventiv cu antibiotice al persoanelor asimptomatice mușcate de căpușe nu s-a dovedit eficient.^{174, 179}

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Neuroborrelioză acută cu afectare numai meningitică sau a sistemului nervos periferic reacționează foarte bine la terapia antibiotică, astfel încât 80-90% din bolnavi se vindecă complet. Neuroborrelioză cronică cu afectare a

sistemului nervos central reacționează mai lent și mai puțin la terapia cu antibiotice, cu deosebire cazurile mai vechi, unde pot să rămână sechele. Se admite că aplicarea unei terapii antibiotice precoce după o schemă clară poate duce la vindecarea oricărei forme clinice de borrelioză.^{3, 5-10}

BIBLIOGRAFIE

- 1 REIK L, STEERE AC, BARTENHAGEN NH et al - *Neurologic abnormalities of Lyme disease*. Medicine 1979; 58:281-294
- 2 PACHNER AR, STEERE AC - *The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis and radiculoneuritis*. Neurology 1985; 35:47-53
- 3 STEERE AC - *Lyme disease*. N Engl J Med 1989; 321:586-596
- 4 LOGIGIAN EL, KAPLAN RF, STEERE AC - *Chronic neurologic manifestations of Lyme disease*. N Engl J Med 1990; 323:1438-1444
- 5 KRUGER H, HEIM E, SCHUKNECHT B et al - *Acute and chronic neuroborreliosis with and without CNS involvement: a clinical, MRI, and HLA study of 27 cases*. J Neurol 1991; 238:271-280
- 6 HANSEN K, LEBECH AM - *The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production*. Brain 1992; 115:399-423
- 7 HALPERIN JJ - *Nervous system in Lyme disease*. J Neurol Sci 1998; 153:182-191
- 8 KEISER R - *Neuroborreliosis*. J Neurol 1998; 245:247-255
- 9 OSCHMANN P, DORNDORF W, HARING C et al - *Stages and syndromes of neuroborreliosis*. J Neurol 1998; 245:262-272
- 10 NADELMAN RB, WORMSER GP - *Lyme borreliosis*. Lancet, 1998; 352:557-565
- 11 STEERE AC, MALAWISTA SE, SNYDMAN DR et al - *Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in the Connecticut communities*. Arthritis Rheum 1977; 20:7-17
- 12 STEERE AC, MALAWISTA SE, HARDIN JA et al - *Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum*. Ann Intern Med 1977; 86:685-698
- 13 STEERE AC, BRODERICK TF, MALAWISTA SE - *Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: epidemiologic evidence for a tick vector*. Am J Epidemiol 1978; 108:312-321
- 14 STEERE AC, MALAWISTA SE - *Cases of Lyme disease in the United States: locations correlated with distribution of Ixodes dammini*. Ann Intern Med 1979; 91:730-733
- 15 STEERE AC, MALAWISTA SE, NEWMAN JH et al - *Antibiotic therapy in Lyme disease*. Ann Intern Med 1980; 93:1-8
- 16 AFZELIUS A - *Erythema chronicum migrans*. Acta Derm Venereol 1921; 2:120-125
- 17 LIPSCHÜTZ B - *Weiterer Beitrag zur Kenntnis des "Erythema chronicum migrans"*. Arch Dermatol Syph 1923; 143:365-374
- 18 GARIN A, BUJADOUX A - *Paralysie par les tiques*. J Med Lyon 1922; 71:765-767
- 19 BANNWARTH A - *Zur klinik und Pathogenese der "Chronischen lymphocytären Meningitis"*. Arch Psychiat Nervenkr 1944; 117:161-185

- 20 DRĂGĂNESCU S, VOINESCU I, GOLDENBERG M - *Donă cazuri noi de panencefalită cu sindrom Kojewnicov și evoluție prelungită, cronicizată*. Neurol Psihiat Neurochir 1957; 1(3):74-78
- 21 BURGDOFFER W, BARBOUR AG, HAYES SF et al - *Lyme disease - a tick - borne spirochetosis?* Science 1982; 216:1317-1319
- 22 STEERE AC, GRODZICKI RL, KORNBLATT AN et al - *The spirochetal etiology of Lyme disease*. N Engl J Med 1983; 308:733-740
- 23 BENACH JL, BOSLER EM, HANRAHAN JP et al - *Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease*. N Engl J Med 1983; 308:740-742
- 24 ACKERMAN R, KABATZKI J, BOISTEN HP et al - *Spirochäten-Ätiologie der Erythema chronicum migrans Krankheit*. Dtsch Med Wochenschr 1984; 109:92-97
- 25 PREAC-MURSIC V, WILSKE B, SCHIERZ G et al - *Repeated isolation of spirochetes from the cerebrospinal fluid of a patient with meningoradiculitis Bannwarth*. Eur J Clin Microbiol 1980; 3:564-565
- 26 Barbour Ag, Hayes Sf - *Biology of Borrelia species*. Microbiol Rev 1986; 50:381-400
- 27 ROSA AP - *Microbiology of Borrelia burgdorferi*. Semin Neurol 1997; 17:5-10
- 28 BARBOUR AG - *Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes*. Yale J Biol Med 1984; 57:521-525
- 29 HOVIND-HOUGEN K - *Ultrastructure of spirochetes isolated from Ixodes ricinus and Ixodes dammini*. Yale J Biol Med 1984; 57:543-548
- 30 BARBOUR AG - *Plasmid analysis of Borrelia burgdorferi, the Lyme disease agent*. J Clin Microbiol 1988; 26: 475-478
- 31 HYDE FW, JOHNSON RC - *Characterization of a circular plasmid from Borrelia burgdorferi, etiologic agent of Lyme disease*. J Clin Microbiol 1988; 26:2203-2205
- 32 WILSKE B, PREAC-MURSIC V, SCHIERZ G et al - *Antigenic variability of Borrelia burgdorferi*. Ann NY Acad Sci 1988; 539:126-143
- 33 BARBOUR AG, HEKAND RA, HOWE TR - *Heterogeneity of major proteins in Lyme disease borrelia: a molecular analysis of North American and European isolates*. J Infect Dis 1985; 152:478-484
- 34 JOHNSON RC, KODNER C, RUSSELL M et al - *Experimental infection of the hamster with Borrelia burgdorferi*. Ann NY Acad Sci 1988; 539:258-263
- 35 DAM VAN AP, KUIPER H, VOS K et al - *Different genospecies of Borrelia burgdorferi are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis*. Clin Infect Dis 1993; 17:708-717
- 36 LEVINE JF, WILSON ML, SIELMAN A - *Mice as reservoirs of the Lyme disease spirochete*. Am J Trop Med Hyg 1985; 34: 355-360
- 37 MAGNARELLI LA, ANDERSON JF - *Ticks and biting insects infected with the etiologic agent of Lyme disease, Borrelia burgdorferi*. J Clin Microbiol 1988; 26:1482-1486
- 38 BENACH JL, COLEMAN JL, SKINNER RA et al - *Adult Ixodes dammini on rabbits: a hypothesis for the development and transmission of Borrelia burgdorferi*. J Infect Dis 1987; 155: 1300-1306
- 39 PIESMAN J, MATHER TN, SINSKY RJ et al - *Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission*. J Clin Microbiol 1987; 25:557-558
- 40 ANDERSON JF - *Mammalian and avian reservoirs for Borrelia burgdorferi*. Ann NY Acad Sci 1988; 22:180-191
- 41 Burgess Ec - *Borrelia burgdorferi infection in Wisconsin horses and cows*. Ann NY Acad Sci 1988; 539:235-243
- 42 ASBRINK E, HOVMARK A - *Comments on the course and classification of Lyme borreliosis*. Scand J Infect Dis Suppl 1991; 77:41-43
- 43 Alcalay M, Debuais F - *La maladie de Lyme*. Rev Prat 1994; 44:1611-1619
- 44 STEERE AC, TAYLOR E, WILSON ML et al - *Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population*. J Infect Dis 1986; 154:295-300
- 45 STANCK G, PLETSCHEITTE M, FLAMM H et al - *European Lyme borreliosis*. Ann NY Acad Sci 1988; 539:274-282
- 46 AI CX, WEN YX, ZHONG YG et al - *Clinical manifestations and epidemiological characteristics of Lyme disease in Hailin country Heilongjiang Province, China*. Ann NY Acad Sci 1988; 539:302-313
- 47 KAWABATA M, BABA S, IGUCHI K et al - *Lyme disease in Japan and its possible incriminated tick vector, Ixodes persulcatus*. J Infect Dis 1987; 156:854
- 48 STEWART A, GLASS J, PATEL A et al - *Lyme arthritis in the Hunter Valley*. Med J Aust 1982; 1:139
- 49 LANE RS, LAVOIE PE - *Lyme borreliosis in California: acarological, clinical and epidemiological studies*. Ann NY Acad Sci 1988; 539:192-203
- 50 HABICHT GS, BECK G, BENACH JL et al - *Lyme disease spirochetes induce human and murine interleukin 1 production*. J Immunol 1985; 134:3147-3154
- 51 ABERER E, BRUNNER C, SUCHANEK G et al - *Molecular mimicry and Lyme borreliosis: a shared antigenic determinant between Borrelia burgdorferi and human tissue*. Ann Neurol 1989; 26:732-737
- 52 YANG L, MA Y, SCHOENFELDT R et al - *Evidence for B-lymphocyte mitogen activity in Borrelia burgdorferi infected mice*. Infect Immun 1992; 60:3033-3041
- 53 GARCIA-MONCO JC, COLEMAN JL, BENACH JL - *Antibodies to myelin basic protein in Lyme disease*. J Infect Dis 1988; 158:667-668
- 54 GARCIA-MONCO JC, BENACH JL - *Lyme neuroborreliosis*. Ann Neurol 1995; 37:691-702
- 55 BAIG S, OLSSON T, HOJEBERG B et al - *Cells secrete antibodies to myelin basic protein in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis*. Neurology 1991; 41: 581-587
- 56 KAISER R - *Intrathecal immune response in patients with neuroborreliosis: specificity of antibodies for neuronal proteins*. J Neurol 1995; 242:319-325
- 57 WEIGELT W, SCHNEIDER T, LANGER - *Sequence homology between spirochaete flagellin and human myelin basic protein*. Immunol Today 1992; 13:279-280
- 58 GARCIA-MONCO JC - *Pathomechanisms of neuroborreliosis*. Wien Med Wochenschr 1995; 145:174-177
- 59 STEERE AC, BARTENHAGEN NH, CRAFT JE et al - *The early clinical manifestations of Lyme disease*. Ann Intern Med 1983; 99:76-82
- 60 SIGAL LH, STEERE AC, FREEMAN DH et al - *Proliferative responses of mononuclear cells in Lyme disease: reactivity to Borrelia burgdorferi antigens is greater in joint fluid than in blood*. Arthritis Rheum 1986; 29:761-769
- 61 SHRESTHA M, GRODZICKI RL, STEERE AC - *Diagnosing early Lyme disease*. Am J Med 1985; 78:235-240
- 62 NADELMAN RB, WORMSER GP - *Erythema migrans and early Lyme disease*. Am J Med 1995; 98:155-235
- 63 DURAY PH, STEERE AC - *Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage*. Ann NY Acad Sci 1988; 539:65-79
- 64 BARTHOLD SW, MOODY KD, TERWILLIGER GA et al - *Experimental Lyme disease in rats infected with Borrelia burgdorferi*. J Infect Dis 1988; 157:842-846

- 65 Steere AC, Batsford Wp; Wenberg M et al - *Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease*. Ann Intern Med 1980; 93: 8-16
- 66 MAFFAT CM, SIGAL LH, STEERE AC et al - *Cellular immune findings in Lyme disease: correlation with serum IgM and disease activity*. Am J Med 1984; 77:625-632
- 67 GALIGHTLY M, THOMAS S, VOLKMAN D et al - *Modulation of natural killer cell activity by Borrelia burgdorferi*. Ann NY Acad Sci 1988; 539:103-111
- 68 HARDIN SA, STURE AC, MALAWISTA SE - *Immune complexes and the evolution of Lyme arthritis*. N Engl J Med 1974; 301:1358-1363
- 69 KUJALA GA, STEERE AC, DAVIS Js - *IgM rheumatoid factor in Lyme disease: correlation with disease activity, total serum IgM, and IgM antibody to Borrelia burgdorferi*. J Rheumatol 1987; 14: 772-776
- 70 HECHERY KE, HARRIS HL, DUERR Ms et al - *Immunoglobulin G subclasses specific to Borrelia burgdorferi in patients with Lyme disease*. Ann NY Acad Sci 1988; 539:162-169
- 71 STEERE AC, SCHOEN RT, TAYLOR E - *The clinical evolution of Lyme arthritis*. Ann Intern Med 1987; 107:725-731
- 72 LAWSON SP, STEERE AC - *Lyme arthritis: radiologic findings*. Radiology 1985; 154:37-43
- 73 STEERE AC, GIBOFISKY A, PATORROYO ME et al - *Chronic Lyme arthritis: clinical and immunogenetic differentiation from rheumatoid arthritis*. Ann Intern Med 1979; 90:896-901
- 74 JOHNSTON YE, DURAY PH, STEERE AC et al - *Lyme arthritis: spirochetes found in synovial microangiopathic lesions*. Ann J Pathol 1985; 118:26-34
- 75 SNYDMAN DR, SCHENKIN DP, BERARDI Vp et al - *Borrelia burgdorferi in joint fluid in chronic Lyme arthritis*. Ann Intern Med 1986; 104:798-800
- 76 HERGER P, WILKE B, PREAC-MURSIC V et al - *Lyme arthritis: clinical features, serological and radiographic findings of cases in Germany*. Klin Wochenschr 1986; 64:206-215
- 77 ASBRINK E, HOVMARK A - *Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans afzelii and acrodermatitis chronica atrophicans*. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1985; 93:161-163
- 78 ACKERMANN R, HORSTRUP P, SCHMIDT R - *Tick-borne meningopoly-neuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth)*. Yale J Biol Med 1984; 57:485-490
- 79 CLARK JR, CARLSON RD, SASAKI CT et al - *Facial paralysis in Lyme disease*. Laryngoscope 1985; 95: 1341-1345
- 80 REIK L, BURGDORFER W, DONALDSON Jo - *Neurologic abnormalities in Lyme disease without erythema chronicum migrans*. Am J Med 1986; 81:73-78
- 81 CAMPONOV F, MEIER C. *Neuropathy of vasculitic origin in a case of Garin-Bujadoux-Bannwarth syndrome with positive Borrelia antibody response*. J Neurol 1986; 233:69-72
- 82 ULDRY PA, REGLI F, BOGOUSLAVSKY S - *Cerebral angiopathy and recurrent strokes following Borrelia burgdorferi infection*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50:1703-1704
- 83 VALLAT JM, HUGON J, LUBEAU M et al - *Tick-bite meningoradiculoneuritis: clinical, electrophysiologic, and histologic findings in 10 cases*. Neurology 1987; 37:749-753
- 84 ACKERMANN R, REHSE-KUPPER B, GOLLMER E et al - *Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis*. Ann NY Acad Sci 1988; 539:16-23
- 85 AFLAS E, NOVAK SN, DURAY PH et al - *Lyme myositis: muscle invasion by Borrelia burgdorferi*. Ann Intern Med 1988; 109:245-246
- 86 STERNSTEDT G, GUSTAFSSON R, KARLSSON M et al - *Clinical manifestations and diagnosis of neuroborreliosis*. Ann NY Acad Sci 1988; 539:46-55
- 87 VEENENDAAL-HIBERS JA, PERQUIN Wv, HOOGLAND PH et al - *Basal meningovascularitis in two cases of Borrelia burgdorferi infection*. J Neurol 1988; 38:1317-1319
- 88 KOLLIKOWSKI HH, SCHWENDERMANN G, SCHULZ M et al - *Chronic borrelia encephalomyelorradiculitis with severe mental disturbance: immunosuppressive versus antibiotic therapy*. J Neurol 1988; 235:140-142
- 89 LOCK G, BERGER G, GROBE H - *Neuroborreliosis: progressive encephalomyelitis with cerebral vasculitis*. Monatsschr Kinderheilkd 1989; 137:101-104
- 90 KRUGER H, REUSS K, PULZ M et al - *Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to Borrelia burgdorferi: a follow-up study of 72 patients over 27 years*. J Neurol 1989; 236:322-328
- 91 PACHNER AR, DURAY P, STEERE AC - *Central nervous system manifestations of Lyme disease*. Arch Neurol 1989; 46: 790-795
- 92 KOHLHEPP W, KUHN W, KRUGER H - *Extrapyramidal features in central Lyme borreliosis*. Eur Neurol 1989; 29:150-155
- 93 HALPERIN JJ, LUFT BJ, ANAND AK et al - *Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations*. Neurology 1989; 39: 753-759
- 94 MAY EF, JABBARI B - *Stroke in neuroborreliosis*. Stroke 1990; 21:1232-1235
- 95 HALPERIN JJ, LUFT BJ, VOLKMAN DJ et al - *Lyme neuroborreliosis: peripheral nervous system manifestations*. Brain 1990; 113: 1207-1221.
- 96 OLSSON JE, ZBORNICHA V - *Neuroborreliosis simulating a progressive stroke*. Acta Neurol Scand 1990; 81:471-474
- 97 KUNTZER T, BOGOUSLAVSKY J, MIKLOSSY J et al - *Borrelia rhombencephalomyelopathy*. Arch Neurol 1991; 48:832-836
- 98 REESS J, MAUCH E, KORNHUBER HH - *Subacute organic psychosyndrome as a clinical manifestation of infection with stage II Borrelia burgdorferi without further neurologic manifestations*. Nervenarzt 1991; 62:514-515
- 99 LOGIGIAN EL, STEERE AL - *Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease*. Neurology 1992; 42:303-31
- 100 ROELCKE U, BARNETT W, WILDER-SMITH E et al - *Untreated neuroborreliosis: Bannwarth's syndrome evolving into acute schizophrenia like psychosis. A case report*. J Neurol 1992; 239:129-131
- 101 HAMMERS-BERGGEN S, GRONDAHL A, KARLSSON M et al - *Screening for neuroborreliosis in patients with stroke*. Stroke 1993; 24:1393-1396
- 102 PFISTER Hw, PREAC-MURSIC V, WILKE B et al - *Catatonic syndrome in acute severe encephalitis due to Borrelia burgdorferi infection*. J Neurol 1993; 43:433-435
- 103 OSCHMANN P, HORNIG C, DORNDORF W - *Zerebrovaskuläre Neuroborreliosis*. Akt Neurol 1993; 20:203-206
- 104 HOROWITZ HW, SANGHERA K, GOLDBERG N et al - *Dermatomyositis associated with Lyme disease: case report and review of Lyme myositis*. Clin Infect Dis 1994; 18:166-171
- 105 STANEK G, O'CONNELL S, CIMMINO M et al - *European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis*. Wien Klin Wochenschr 1996; 108:741-747
- 106 CHEHRENAME DO, ZAGARDO MT, KOSKI CL - *Subarachnoid hemorrhage in a patient with Lyme disease*. Neurology 1997; 48:520-523

- 107 ENGLAND JD, BOHM RP, ROBERTS ED et al - *Mononeuropathy multiplex in rhesus monkeys with chronic Lyme disease*. Ann Neurol 1997; 41:374-384
- 108 OKSI J, KALIMO H, MARTTILA R et al - *Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature* Brain 1996; 119:2143-2154
- 109 COYLE PK, SCHUTZER SE, BELMAN AL et al - *Cerebrospinal fluid immune complex in patients exposed to Borrelia burgdorferi: detection of Borrelia-specific and-nonspecific complexes*. Ann Neurol 1990; 28:739-744
- 110 COYLE PK, SCHUTZER SE, DENG Z et al - *Detection of Borrelia burgdorferi-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease*. Neurology 1995; 45: 2010-2015
- 111 COYLE PK, DENG Z, SCHUTZER SE et al - *Detection of Borrelia burgdorferi antigens in cerebrospinal fluid* Neurology 1993; 43:1093-1097
- 112 SCHLESINGER PA, DURAY PH, BURKE BA et al - *Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi*. Ann Intern Med 1985; 103:67-69
- 113 WEBER K, BRATZKE HJ, NEUBERT ET AL - *Borrelia burgdorferi in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy*. Paediatr Infect Dis J 1988; 7: 286-289
- 114 MARKOWITZ LE, STEERE AC, BENACH JL et al - *Lyme disease during pregnancy*. JAMA 1986; 255: 3394-3396
- 115 WILLIAMS CL, BENACH JL, CURRAN AS et al - *Lyme disease during pregnancy: A cord blood serosurvey*. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 504-506
- 116 NADAL D, HUNZIKER UA, BUCHER HU et al - *Infants born to mothers with antibodies against Borrelia burgdorferi at delivery*. Eur J Pediatr 1989; 148:426-427
- 117 STROBINO BA, WILLIAMS CL, ABID S et al - *Lyme disease and pregnancy outcome: Prospective study of two thousand prenatal patients*. Am J Obstet Gynecol 1993; 169:367-375
- 118 GERBER MA, ZALNERATIS EL - *Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy*. Paediatr Neurol 1994; 11:41-43
- 119 EICHENFIELD AH, GOLDSMITH DP, BENACH JL et al - *Childhood Lyme arthritis: Experience in an endemic area*. J Pediatr 1986; 109:753-758
- 120 JORBECK HJA, GUSTAFSSON PM, LIND HCF et al - *Tick-borne borrelia-meningitis in children*. Acta Paediatr Scand 1987; 76:228-233
- 121 WILLIAMS CL, STROBINO B, LEE A et al - *Lyme disease in childhood: Clinical and epidemiologic features of ninety cases*. Pediatr Infect Dis J 1990; 9:10-14
- 122 BELMAN AL, IYER M, COYLE PK et al - *Neurologic manifestations in children with North American Lyme Disease*. Neurology 1993; 43:2609-2614
- 123 CHRISTEN HJ, HANEFELD F, EIFFERT H et al - *Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis*. Acta Paediatr 1993; 82 (suppl 386):1-76
- 124 DRESSLER F - *Lyme borreliosis in European children and adolescents*. Clin Exp Rheumatol 1994; 12 (Suppl10):S49-S54
- 125 GERBER MA, SHAPIRO ED, BURKE GS et al - *Lyme disease in children in southeastern Connecticut*. N Engl J Med 1996; 335:1270-1274
- 126 SHAPIRO ED, SELTZER EG - *Lyme disease in children*. Semin Neurol 1997; 17:39-44
- 127 PELTOMAA M, SAXEN H, SEPPALA M et al - *Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: A prospective and retrospective analysis*. Scand J Infect Dis 1998; 30:269-275
- 128 CRAFT JE, GRODZICKI RL, STEERE AC - *The antibody response in Lyme disease: evaluation of diagnostic tests*. J Infect Dis 1984; 149:789-795
- 129 RUSSELL H, SAMSON JS, SCHMID GP et al - *Enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay for Lyme disease*. J Infect Dis 1984; 149:465-470
- 130 BERARDI VE, WEEKS KE, STEERE AC - *Serodiagnosis of early Lyme disease: analysis of IgM and IgG antibody responses by using an antibody-capture enzyme immunoassay*. J Infect Dis 1988; 158:754-760
- 131 CORPUZ M, HILTON E, LARDIS MP. - *Problems in the use of serologic tests for the diagnosis of Lyme disease*. Arch Intern Med 1991; 151:1837-1840
- 132 FEDER HM, GERBER MA, LUGER SW et al - *Persistence of antibodies to B burgdorferi in patients treated for Lyme disease*. J Infect Dis 1992; 15:788-793
- 133 WILSKIE B, FINGERLE V, HERZER P et al - *Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. Comparison with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay*. Med Microbiol Immunol 1993; 182:255-270
- 134 ASSOUS MV, POSTIC D, PAUL G et al - *Western blot analysis of sera from Lyme borreliosis patients according to the genomic species of the borrelia strains used as antigens*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12:261-268
- 135 DRESSLER F, WHALEN JA, REINHARDT BN et al - *Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease*. J Infect Dis 1993; 167:392-400
- 136 AGUERO-ROSENFELD M, NOWAKOWSKI J, MCKENNA DF et al - *Serodiagnosis in early Lyme disease*. J Clin Microbiol 1993; 31:3090-3095
- 137 ENGSTROM SM, SHOOP E, JOHNSON RC - *Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease*. J Clin Microbiol 1995; 33:419-427
- 138 MAGNARELLI LA - *Current status of laboratory diagnosis for Lyme disease*. Am J Med 1995; 98:10S-12S
- 139 NORMAN GL, ANTIG JM, BIGAIGNON G et al - *Serodiagnosis of Lyme borreliosis by Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. garinii, and B. afzelii Western blots (immunoblots)*. J Clin Microbiol 1996; 34:1732-1738
- 140 WORMSER GP, HOROWITZ HW, DUMLER JS et al - *False-positive Lyme serology in human granulocytic ehrlichiosis*. Lancet 1996; 347:981-982
- 141 BURKET S, ROSSLER D, MUNCHHOFF P et al - *Development of enzyme-linked immunosorbent assays using recombinant borrelial antigens for serodiagnosis of Borrelia burgdorferi infection*. Med Microbiol Immunol 1996; 185: 49-57
- 142 HILTON E, TRAMONTANO A, DE VATI S et al - *Temporal study of immunoglobulin M seroreactivity to Borrelia burgdorferi in patients treated for Lyme borreliosis*. J Clin Microbiol 1997; 35:774-776
- 143 RAHN DW, MALAWISTA SE - *Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment*. Ann Intern Med 1991; 114:472-481
- 144 STEERE AC, TAYLOR E, MCHUGH GL et al - *The overdiagnosis of Lyme disease*. JAMA 1993; 269:1812-1826
- 145 SIGEL LH - *The Lyme disease controversy: social and financial costs of misdiagnosis and mismanagement*. Arch Intern Med 1996; 156:1493-1510
- 146 ANONYMOUS - *Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference of serologic diagnosis of Lyme disease*. MMWR 1995; 44:590-591
- 147 HALPERIN JJ, LOGIGIAN EL, FINKEL MF et al - *Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system*

- Lyme borreliosis (Lyme disease)*. Neurology 1996; 46:619-627
- 148 TUNGWELL P, DENNIS DT, WEINSTEIN A et al - *Clinical guideline 2: laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease*. Ann Intern Med 1997; 127:1109-1123
 - 149 HANSEN V, LEHNERT G, LOBENTANGER R et al - *Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of Borrelia burgdorferi sensu lato*. J Clin Microbiol 1997; 35: 1433-1444
 - 150 PANCHNER AR, STEERE AC, SIGAL LH et al - *Antigen specific proliferation of CSF lymphocytes in Lyme disease*. Neurology 1985; 35:1642-1644
 - 151 WILSKE B, SCHIERZ G, PREAC-MURSIC V et al - *Intrathecal production of specific antibodies against Borrelia burgdorferi in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome)*. J Infect Dis 1986; 153:304-314
 - 152 HENERIKSSON A, LINK H, CRUZ M et al - *Immunoglobulin abnormalities in cerebrospinal fluid and blood over the course of lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome)*. Ann Neurol 1986; 20:337-345
 - 153 WILSKE B, BADER L, PFISTER HW - *Diagnosis of Lyme neuroborreliosis. Detection of intrathecal antibody formation*. Infection 1991; 109:441-446
 - 154 KAISER R, LÜCKING CH - *Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis. Comparison of different ELISA techniques and calculation methods*. J Neurol Sci 1993; 118: 64-72
 - 155 KAISER R - *Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: a follow-up study in 47 patients*. J Neurol 1994; 242:26-36
 - 156 TUMANI H, NÖLKER G, REIBER H - *Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis*. Neurology 1995; 45:1663-1675
 - 157 ALBISETTI M, SCHAEFER G, GOOD M et al - *Diagnostic value of cerebrospinal fluid examination in children with peripheral facial palsy and suspected Lyme borreliosis*. Neurology 1997; 49:817-824
 - 158 OSCHMANN P, WELLENSEK HJ, ZHONG W et al - *Relationship between the Borrelia burgdorferi specific immune response and different stages and syndromes in neuroborreliosis*. Infection 1997; 25:292-297
 - 159 ZHONG W, OSCHMANN P, WELLENSEK HJ - *Detection and preliminary characterization of circulating immune complexes in patients with Lyme disease*. Med Microbiol Immunol 1997; 186:153-158
 - 160 DEBUE M, GANTIER P, HACKEL C et al - *Detection of Borrelia burgdorferi in biological samples using the polymerase chain reaction assay*. Res Microbiol 1991; 142:565-572
 - 161 KELLER TL, HALPERIN JJ, WHITMAN M - *PCR detection of Borrelia burgdorferi DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients*. Neurology 1992; 42:32-42
 - 162 PANCHNER AR, DELANEY E - *The polymerase chain reaction in the diagnosis of Lyme neuroborreliosis*. Ann Neurol 1993; 34:544-550
 - 163 NADELMAN RB, HOROWITZ HW, HSIEH TC et al - *Simultaneous human ehrlichiosis and Lyme borreliosis*. N Engl J Med 1997; 337:27-30
 - 164 PFISTER HW, EINHAUPL KM, FRANZ P et al - *Corticosteroids for radicular pain in Bannwarth's syndrome*. Ann NY Acad Sci 1988; 539:485-487
 - 165 PFISTER HW, PREAC-MURSIC V, WILSKE B et al - *Cefotaxime versus penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study*. Arch Neurol 1984; 46:1190-1194
 - 166 PREAC-MURSIC V, WEBER K, PFISTER HW et al - *Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis*. Infection 1989; 17: 355-359
 - 167 WEBER K, PREAC-MURSIC V, WILSKE B et al - *A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis*. Infection 1990; 18: 91-96
 - 168 SHAPIRO ED, GERBER MA, HOLABIRD NB et al - *A controlled treatment trial of antibiotic prophylaxis for Lyme disease after deer tick bites*. N Engl J Med 1992; 327:1769-1773
 - 169 NADELMAN RB, INGER SW, FRANK E et al - *Comparison of ceftriaxone axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease*. Ann Intern Med 1992; 117:273-280
 - 170 MASSARATTI EM, INGER SW, RAHN DW et al - *Treatment of early Lyme disease*. Ann J Med 1992; 92:396-403
 - 171 KARESSON M, HAMMERS-BERGREN S, LINDQUIST L et al - *Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis*. Neurology 1994; 44:1203-1207
 - 172 DAITCHWYLER RJ, LUFT BS, KUNKEL MS et al - *Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease*. N Engl J Med 1997; 337:298-299
 - 173 IONESCU M, IONESCU D, HRISTESCU S - *Boala Lyme-principu de diagnostic si tratament*. Bacterial Virusol Parazitol Epidemiol 1998; 43:81-88
 - 174 FISH D - *Environmental risk and prevention of Lyme disease*. Am J Med 1995; 98:29-79
 - 175 WORMSER GP - *Prospects for a Lyme disease vaccine*. Clin Infect Dis 1995; 21:1267-1274
 - 176 WARSHAFSKY S, NAWAKOWSKI J, NADELMAN RB et al - *Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease*. J Gen Intern Med 1996; 11:329-333
 - 177 WORMSER GP - *Treatment and prevention of Lyme disease, with emphasis on antimicrobial therapy for neuroborreliosis and vaccination*. Semin Neurol 1997; 17:45-52
 - 178 SIGAL LH, ZAHRADNIK JM, LAVIN P et al - *A vaccine consisting of recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface protein A to prevent Lyme disease*. N Engl J Med 1998; 339: 216-222
 - 179 STEERE AC, SIKAND VK, MAURICE F et al - *Vaccination against Lyme disease with recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface lipoprotein A with adjuvant*. N Engl J Med 1998; 339:209-215

Orientări și discuții actuale în problema limfoamelor maligne nehodgkiniene

George Simu¹, Galaftion Oltean², Cristina Hajdu¹, Camelia Croitoru¹,
Mihai Turcu¹, D Luca¹

Sunt prezentate concepțiile actuale de clasificare microscopică a limfoamelor maligne nehodgkiniene, în legătură cu recenta clasificare revizuită europeană-americană a neoplasmelor limfoide din 1994. Meritul menționatei clasificări constă în utilizarea pe scară largă a metodelor imunohistochimice și moleculare pentru recunoașterea naturii B, T sau NK a celulelor neoplazice, ca și gradul lor de diferențiere, ceea ce permite o caracterizare mai precisă a potențialului evolutiv al acestor tumori cu importante implicații prognostice și terapeutice.

Cuvinte cheie: limfoame maligne, clasificare microscopică, caracterizare imunohistochimică și moleculară.

The present views concerning the microscopic classification of non-Hodgkin malignant lymphomas are discussed in relation to the revised European - American lymphoid neoplasms classification formulated in 1994. The value of this classification consists in the large utilization of immunohistochemical and molecular methods for the recognition of B, T or NK nature as well as of the differentiation degree of the neoplastic cells with large prognostic and therapeutic implications.

Key words: malignant lymphomas, microscopic classification, immunohistochemical and molecular characterization

I. Sistemul REAL de clasificare a limfoamelor maligne nehodgkiniene

Acum 10 ani, într-un studiu consacrat problemelor de patologie și clasificare microscopică a limfoamelor maligne,¹ am expus Formularea de lucru pentru uz clinic, elaborată de un grup de specialiști din lumea întreagă la Institutul Național de Cancer din Bethesda, SUA.² Acest sistem clasifică limfoamele maligne nehodgkiniene (LMNH) în forme limfocitare și histiocitare, mai mult sau mai puțin diferențiate, nodulare sau difuze. Pentru limfomul Hodgkin (LH) se menține clasificarea anterioară Lukes-Butler, cu modificarea Rye. El a fost primit cu multă bunăvoință atât de anatomopatologi, întrucât poate fi aplicat fără probleme deosebite într-un laborator convențional, cât și de clinicieni datorită clasificării limfoamelor în forme cu malignitate joasă, intermediară sau ridicată.

Într-o serie de condiții, metodele microscopice obișnuite permiteau și recunoașterea naturii B sau T a celulelor neoplazice, fapt cu anumite semnificații prognostice. În următorii 10 ani însă, aplicarea pe scară din ce în ce mai largă a metodelor

imunohistochimice, a anticorpilor monoclonali, a facilitat identificarea cu mare precizie a acestei naturi pe baza evidențierii prin reacții de colorație vizibile la microscop a unor structuri sau antigene de pe suprafața sau din interiorul acestor celule. Structurile superficiale, numite și complexe de diferențiere (cluster of differentiation sau CD) variază în funcție de natura și gradul de diferențiere al celulelor respective. Uneori este utilă și determinarea unor antigene de histocompatibilitate DR sau a unor enzime cum este dezoxinucleotidil-transferaza terminală (dTdT). Se utilizează și evidențierea lanțurilor grele (k) sau ușoare (λ) de imunoglobuline (Ig) de pe suprafața (s) sau din citoplasma (c) limfocitelor B, ca și a receptorilor α, β, γ și δ de pe suprafața celulelor T (RCT). Toate aceste determinări permit caracterizarea fenotipului celulelor respective. (Figura 1)

O informație mai subtilă este obținută prin utilizarea unor metode de biologie moleculară care permit caracterizarea configurației și variațiilor genotipului celulelor limfoide. Se determină în special rearanjamentul genelor care prescriu sinteza lanțurilor grele sau ușoare de Ig în limfocitele B și a receptorilor α, β și γ de pe suprafața limfocitelor T; se utilizează în special metoda Southern-blot³ care folosește fragmente de ADN complementar pentru determinarea structurii ADN studiat. O tehnică mai modernă

¹Disciplina de Morfopatologie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Primit la redacție 16.03.1998

Adresa pentru corespondență: George Simu, Disciplina de Morfopatologie, UMF, Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

particulară a limfomului Hodgkin (LH). În funcție de frecvență, diferitele tipuri de leziuni au fost etichetate definitive în cazul unor forme cu structură, simptomatologie clinică și evoluție caracteristică și provizorii când nu există o experiență suficientă pentru o caracterizare definitivă. Au fost considerate neclasificabile leziunile care se deosebeau de oricare din formele definitive sau provizorii recunoscute. În acest sens, clasificarea propusă devine, după cum recunosc autorii, o listă a leziunilor limfomatoase reale, de cele mai multe ori bine definite. Această listă este susceptibilă de ameliorare prin includerea unor noi forme de leziuni observate ulterior și prin excluderea formelor provizorii a căror existență reală nu este confirmată de practică.

Atât limfoamele cu celule B cât și cele cu celule T apar sub formă de neoplasme cu celule precursoră, nediferențiate, corespunzând limfoamelor și leucemiilor limfoblastice și neoplasme cu celule periferice, constituite din limfocite în diferite stadii de diferențiere.

Denumirea variatelor leziuni a fost făcută în funcție de asemănarea celulelor neoplazice cu celulele limfoide normale dar și menținând anumite tradiții de nomenclatură. Astfel, formele nediferențiate au fost numite limfoblaste, în timp ce formele mai diferențiate au fost numite în funcție de localizarea lor în sistemul limfoid, aspectul lor citologic și presupusa lor funcție în cursul reacției imune. Aspectul microscopic al diferitelor celule, dimensiunea, forma, colorabilitatea, structura celulelor și nucleilor permite stabilirea de grade de malignitate, după cum comportarea clinică exprimă agresivitatea și posibilitatea stabilirii unor grupuri prognostice. Se includ printre limfoame și leucemiile limfatice, precum și unele leziuni limfoproliferative considerate înainte ca fiind la limita malignității (limfadenopatia angioimunoblastică, granulomatoza limfomatoidă). Acest fapt constituie o confirmare definitivă a ipotezei exprimate acum mai bine de 40 de ani, printre primii în lume, de Rubin Popa, pe atunci profesor de anatomie patologică la facultatea de medicină din Cluj.

Noutatea clasificării REAL constă însă mai ales în caracterizarea imunofenotipică și genetică a diferitelor tipuri de limfoame, prin aplicarea metodelor amintite, ceea ce îi conferă o deosebită valoare științifică, dar produce încă dificultăți în condițiile unui laborator obișnuit de anatomie patologică.

II. Tipurile de LMNH specificate de clasificarea REAL (Tabelul I)

Tabelul I

NEOPLASME CU CELULE B

- I. Neoplasme cu celule B precursoră: leucemia și limfomul cu celule B precursoră, limfoblastice
- II. Neoplasme cu celule B periferice
 1. Leucemia limfocitară cronică, leucemia prolimfocitară, limfomul limfocitar cu celule mici
 2. Limfomul limfoplasmocitoid sau imunocitomul
 3. Limfomul cu celule de manta
 4. Limfomul nodular al centrului folicular
- Grade citologice provizorii de malignitate: I(cu celule mici), II(mixt, cu celule mici și mari), III(cu celule mari).
- Subtip provizoriu: difuz, predominant cu celule mici
5. Limfomul zonei marginale
- Extralimfonodular (tip MALT sau cu celule monocitoide)
- Subtip provizoriu: limfonodular cu sau fără celule monocitoide
6. Entitate provizorie: Limfomul zonei marginale splenice cu sau fără limfocite viloză
7. Leucemia cu celule păroase
8. Plasmocitomul / mielomul cu plasmocite
9. Limfomul difuz cu celule mari
- Subtip: limfomul primitiv mediastinal (timic)
10. Limfomul Burkitt
11. Entitate provizorie: limfomul cu malignitate ridicată similar Burkitt

NEOPLASME CU CELULE T ȘI POSIBIL CELULE NK

- I. Neoplasme cu celule T precursoră:
 - Limfomul sau leucemia cu celule T precursoră, limfoblastice
- II. Neoplasme cu celule T și NK periferice
 1. Leucemia limfocitară cronică cu celule T, leucemia prolimfocitară cu celule T
 2. Leucemia cu limfocite cu granulații mari
 - tipul cu celule T
 - tipul cu celule NK
 3. Miccoza fungoidă / sindromul Sezary
 4. Limfomul cu celule T periferice
- Categorii citologice provizorii: cu celule medii, mixt cu celule mici și mari, cu celule mari, cu celule limfoepiteloide
- Subtip provizoriu: limfomul hepatosplenic cu celule T
- Subtip provizoriu: limfomul subcutanat paniculitic cu celule T
5. Limfomul angioblastic cu celule T
6. Limfomul angiocentric
7. Limfomul intestinal cu celule T (asociat sau nu cu enteropatie)
8. Limfomul sau leucemia cu celule T a adulților
9. Limfomul anaplastic cu celule T sau nule
10. Entitate provizorie: limfomul anaplastic cu celule mari similar bolii Hodgkin

În continuare sunt redată principalele particularități microscopice, fenotipice, genetice și clinice ale tipurilor de limfoame recunoscute de menționata clasificare. În paranteză este notată denumirea din Formularea de lucru. În caracterizarea fenotipică se notează cu + o pozitivitate de peste 90% din cazuri pentru o anumită structură, cu +/- pozitivitate peste

50%, +/- sub 50%, - sub 10%, referitor la CD (complexe de diferenŧiere), SIg (imunoglobuline superficiale), CIg (imunoglobuline celulare), dTT (deoxinucleotidil transferaza). Genetic R - RCT = rearanjamente ale genelor pentru receptorii celulelor T, R - IgH sau R - IgL = rearanjamente ale genelor pentru lanŧuri uşoare sau grele de imunoglobuline.

A. Neoplasme cu celule B

I. Neoplasme cu celule B precursorae

Leucemia şi limfomul cu celule B precursorae, limfoblastice

Microscopic: celule puŧin mai mari decăt limfocitele adulte, cu nucleu rotund sau răsucit, cu cromatină fină şi nucleoli puŧin evidenŧi; citoplasmă redusă, uşor bazofilă. Mitoze frecvente.

Fenotip: CD19+, dTT+, SIg-, HLA-DR+, CD10+/-, CD34+/-

Genetic: IgH-R+/-, RCT-/+

Clinic: Interesează cu predilecŧie copiii, constituind 80% din leucemiile limfoblastice acute şi mai puŧin de 20% din limfoamele limfoblastice. Evoluŧie agresivă dar curabilă.

II. Neoplasme cu celule B periferice

1. Leucemia limfocitară cronică, leucemia prolimfocitară, limfomul cu limfocite mici (limfom limfocitar cu celule mici, leucemie limfocitară cronică)

Proliferare de limfocite mici, puŧin mai mari decăt cele normale, uneori celule mai mari (prolimfocite) constituind pseudofoliculi.

Fenotip: Antigene pan B+ (CD19, 20, 22), CD5+, CD23+, CD11c-/-, CD10-, CD43+, SIgM+, SIgD+/-, CIg-/+.

Genetic: IgH-R+ , IgL-R+, trisomie 12-/+.

Interesează persoane în vârstă, predominant bărbai, constituind 90% din leucemiile limfatice cronice. Evoluŧia este lentă şi nu se obŧin vindecări definitive. Rar se transformă în forme acute (sindrom Richter).

2. Limfomul plasmocitoid sau imunocitomul

Proliferare de limfocite şi celule plasmocitoide uneori degenerate hialin (corpusculii Russel) sau conŧinând incluzii hialine (corpusculii Dutcher).

Fenotip: SIgM+, SIgD-/-, CIg+, antigene pan B+, CD5-.

Genetic: IgH-R+, IgL-R+.

Interesează persoane în vârstă, de multe ori fiind asociat cu macroglobulinemie Waldenstrom. Evoluează lent, fără vindecare definitivă. Se poate transforma în limfom cu celule mari.

3. Limfomul cu celule de manta (limfom cu celule clivate mici, mixt cu celule clivate mici şi mari sau cu celule mari)

Este o formă nou descrisă de limfom, numele provenind de la faptul că proliferarea limfomatoasă se face sub forma unei mantale

largi de celule neoplazice în jurul unor centri germinali reziduali netumorali.⁸

Proliferare de limfocite mici sau medii, cu nucleu rotunzi sau neregulaŧi, nucleoli puŧin aparenti, citoplasmă redusă, cu dispoziŧie difuză, rar nodulară. Hiperplazie de celule dendritice.

Fenotip: antigene pan B+, CD5+, CD10-, CD23-, CD43+, SIgM+, SIgD+.

Genetic: translocăŧie 11:14.

Interesează persoane în vârstă, predominant bărbai. Evoluŧie moderat agresivă, dar incurabilă. Supravieŧuire medie 3-5 ani.

4. Limfomul nodular al centrului folicular. Grade citologice provizorii: I (predominant cu celule mici), II (mixt, cu celule mici şi mari), III (predominant cu celule mari), (limfom nodular cu celule clivate mici, mixt sau cu celule mari)

Proliferare de celule ale centrului folicular. În funcŧie de proporŧia de celule clivate mici, mari sau neclivate se atribuie gradele menŧionate care condiŧionează evoluŧia. Dispoziŧie de obicei nodulară, uneori nodulară şi difuză, rar difuză.

Fenotip: antigene pan B+, CD5-, CD23-, CD43-, SIgM+, SIgD-/-, rar IgG şi IgA.

Genetic: translocăŧie 14:18, bcl-2-R.

Constituie 40% din limfoamele comune, interesând în egală măsură ambele sexe. Evoluŧie lentă cu supravieŧuire medie de 7-9 ani. Se poate observa transformarea în forme difuze.

5. Limfomul cu celule ale zonei marginale

Include o categorie de limfoame cu malignitate redusă, care au fost recunoscute în ultimul timp (9, 10, 11) şi nu sunt cuprinse în Formularea de lucru. Apar pe seama proliferării celulelor limfoide situate la periferia foliculilor limfatici, în zona perifoliculară, celule cu proprietăŧi evolutive spre celule monocitoide B sau plasmocite, interesând cu predilecŧie zonele interfoliculare şi sinusurile. Sunt forme mai rare de limfom, întâlnite mai mult în alte organe, în special în mucoasa tubului digestiv. Pe baza determinărilor imunohistochimice pot fi diferenŧiate de limfomul cu celule mici sau de cel cu celule clivate mici sau mixt al Formulării de lucru.

Se prezintă sub 3 forme:

(a) Forma extralimfonodulară: Limfomul ŧesuturilor limfoide asociate mucoaselor (MALT) sau maltomul este un limfom cu malignitate joasă constituit din celule monocitoide, cu citoplasmă mai abundentă, dar şi celule plasmocitoide sau plasmocite. Apare în mucoase sau structuri glandulare, în special din tractul gastrointestinal, glandele salivare sau lacrimale, plămân, tiroidă, conjunctivă, vezică urinară sau piele. Are evoluŧie lentă dar poate produce recidive atât în organul de origine cât şi în alte organe. Se pare că multe din leziunile gastrice, cutanate, pulmonare, conside-

rate anterior pseudolimfoame datorită caracterului aparent diferențiat al hiperplaziei, erau astfel de maltoame. Poate fi precedat de boli autoimune (Sjögren, Hashimoto) și rareori se poate transforma în limfoame cu celule mari.¹²

(b) Forma limfonodulară: limfomul cu celule monocitoide (formă provizorie) apare în nodulii limfatici și este constituită din limfocite de dimensiuni medii, cu nuclei rotunzi sau ușor dințiți și citoplasmă mai abundentă și mai clară. Celulele respective sunt considerate forma neoplazică a celulelor monocitoide observate în nodulii limfatici în toxoplasmoză sau alte adenite reactive.¹³

Fenotip: SIg (mai ales M), Clg ; antigene caracteristice limfocitelor B (CD19, 20, 22, 79a); sunt lipsite de CD5 spre deosebire de limfomul cu celule mici sau cu celule de manta și de CD10 spre deosebire de limfoamele centrului folicular.

Genetic, în unele cazuri s-a observat trisomie 3 sau translocatie 11:18.

Clinic, malmomul apare la adulți, mai ales la femei, de obicei în formă localizată, care poate fi vindecată prin excizie chirurgicală. Eradicarea infecției cu *Helicobacter* poate duce la regresia leziunilor.¹⁴ Deși boala evoluează lent, formele diseminate nu pot fi vindecate cu tratamentul disponibil; rar se transformă în limfom cu celule mari. Formele limfonodulare apărute de multe ori la persoane suferind de boli autoimune, dar și independent de acestea, prezintă aceeași evoluție.

6. Limfomul zonei marginale splenice

(c) A treia formă de limfom cu celule ale zonei marginale a fost descrisă pe baza observației unor cazuri de limfom splenic interesând atât pulpa albă cât și pulpa roșie fiind format aparent pe seama proliferării celulelor zonei marginale sau a celulelor de manta.¹⁵ Prezintă unele diferențe microscopice și clinice față de cele două forme anterioare. Uneori este asociat cu o formă rară de leucemie cu celule vilioase, asemănătoare dar diferită de leucemia cu celule păroase: limfocitele sangvine prezintă scurte prelungiri vilioase, uneori cu distribuție polară.

Microscopic este caracteristică proliferarea de limfocite mici, dar și celule mai mari, cu nuclei de formă neregulată, cu citoplasmă mai abundentă, cu aspect monocitoid. Proliferarea se face în jurul foliculilor splenici care pot prezenta centri germinali reziduali, atrofici sau hiperplazici, dar și în pulpa roșie.

Fenotipul este similar formelor precedente.

Clinic este caracteristică interesarea măduvei hematogene și diseminarea leucemică în lipsa hipertrofiei limfonodulare. Evoluează lent, splenectomia producând remisiuni persistente.

7. Leucemia cu celule păroase

Se caracterizează prin splenomegalie cu pancitopenie, susceptibilitate crescută la infecții

și prezența în sânge de rare celule caracteristice, cu prelungiri filiforme. Interesează persoane adulte. Măduva hematogenă conține totdeauna grămezi de celule relativ mari, cu citoplasma abundentă, cu nuclei relativ mici, fără nucleoli, cu aspect de fagure de miere. În splină, pe lângă pulpa albă atrofică, pulpa roșie este infiltrată de celule neoplazice care delimitează spații conținând sânge. Celulele conțin în mod caracteristic fosfatază acidă tartrat rezistentă.

Fenotipic prezintă SIgM, CD19,20,22 și 79a; prezența antigenelor CD11c, CD25 și mai ales CD103 permite diagnosticul diferențial cu alte limfoame.

Genetic există rearanjări ale genelor care prescriu lanțurile grele și ușoare de Ig.

Insensibilă la chimioterapia uzuală a limfoamelor, s-au obținut remisiuni îndelungate cu interferon sau 2-clor-dezoxiadenozină, după cum s-au observat și remisiuni spontane.

8. Plasmocitomul sau mielomul plasmocitar

Se prezintă sub formă de tumori multiple plecate din măduva hematogenă (mielom multiplu) dar există și forme solitare, osoase și extraosoase, constituite din plasmocite mature sau imature.

Imunohistochimic: SIg-, Clg+ în special G și A, rar D și E, dar numai lanțuri ușoare; cele mai multe antigene B sunt negative (CD19,20,22) dar pot fi puse în evidență CD38, 43, 45, 56, 79a.

Genetic, genele IgH și L sunt rearanjate sau dispărute.

Majoritatea formelor solitare osoase progresează în forme multiple, numai 10-20% din formele extramedulare având această evoluție.

9. Limfomul cu celule mari difuz

Constituie cam 30-40% din LMNH. Apare la orice vârstă, inclusiv în copilărie, dar are predilecție pentru decada a șasea. Nodulii limfatici se hipertrofiază rapid; în 40% din cazuri poate fi extranodular. În ciuda malignității sale s-au obținut rezultate bune, chiar vindecări, cu un tratament agresiv. Formele imunoblastice au o comportare mai malignă și sunt mai rezistente la tratament.

Microscopic este constituit din celule mari, cu nucleu cel puțin dublu față de cel al limfocitelor normale, cu aspect veziculos și nucleoli evidenți; citoplasma este bazofilă. Este un amestec de celule mari cu aspect neclivă și imunoblastici; unele cazuri pot conține până la 40% limfocite T sau histiocite semănând cu limfoamele cu celule T sau cu limfomul Hodgkin.

Imunofenotipic, celulele neoplazice sunt SIg+/-, Clg-/+ și conțin antigenele caracteristice celulelor B (CD19,20,22,79a).

Genetic s-au pus în evidență rearanjări ale genei *bcl-2* care inhibă apoptoza, uneori ale genei *c-myc* care stimulează acest fenomen.

Limfomul cu celule mari mediastinal sau timic reprezintă un subtip particularizat de predilecția sa pentru decada a patra și incidența mai mare la femei. Apare ca o masă tumorală care plecând din timus invadează mediastinul anterior producând compresii importante. Poate prezenta metastaze în diferite organe. Aspectul microscopic este similar, uneori proliferarea neoplazică fiind asociată cu un proces de scleroză. Imunofenotipic sunt prezente antigenele B (CD19, 20, 22, 79a), uneori CD45 sau 30. Considerat rezistent la tratament, în ultimul timp s-au obținut rezultate similare celor din alte limfoame cu celule mari.

10. Limfomul Burkitt

Se întâlnește în special la copii, fiind cea mai frecventă tumoare malignă a copiilor din regiunile ecuatoriale. Interesează cu predilecție oasele, mai ales maxilarele și diferite viscere sau nodulii limfatici. Constituie și în alte regiuni până la o treime din limfoamele infantile.

Aspectul microscopic este caracteristic: proliferare monomorfă de celule de dimensiuni medii, cu nuclei rotunzi, conținând nucleoli multipli bine evidențiați și citoplasmă relativ abundentă, bazofilă, cu vacuole lipidice. Mitozele sunt numeroase. Prezența constantă de macrofage hipertrofiat conferă leziunii aspectul de cer înstelat. Celulele tumorale conțin SIgM și antigen B (CD19, 20, 22, 79a) dar și CD10, fiind CD5 și CD23 negative. Genetic este caracteristică translocarea cromozomială 8: 14, mai rar 2:8 sau 8:22. La majoritatea bolnavilor africani și la 20-45% din cazurile netropicale asociate cu SIDA se pun în evidență structuri ale virusului Epstein-Barr.

În ciuda agresivității, tumoarea este curabilă când este surprinsă în stadiu timpuriu, mai ales în forma endemică.

11. Limfomul similar Burkitt cu malignitate ridicată (entitate provizorie) apare mai ales la adulți, uneori imunodeficienți, interesând mai frecvent nodulii limfatici decât alte organe. Microscopic este constituit din celule cu dimensiuni intermediare între cele din limfomul Burkitt și cele din limfomul cu celule mari, cu mitoze numeroase, cu sau fără aspect de cer înstelat. Imunohistochimic prezintă uneori SIg sau CIg și antigen B caracteristice (CD19, 20, 22, 79a), sunt CD5-, frecvent și CD10-.

Evoluția la adulți este agresivă, de multe ori fatală, iar la copii este asemănătoare limfomului Burkitt.

B. Neoplasme cu celule T și probabil NK

I. Neoplasme cu celule T precursorae

Limfomul și leucemia cu limfoblaste T

Survine la adolescenți sau adulți tineri de sex masculin, rar la persoane în vârstă. Constituie 40% din limfoamele infantile și 15% din leucemiile limfoblastice. Este caracteristică masa tumorală mediastinală și timică cu creștere rapidă, asociată cu limfadenopatie periferică, ce poate apărea și independent.

Celulele neoplazice sunt identice cu cele din limfomul limfoblastic cu celule B. Sunt însă constant CD7 și CD3 pozitive, uneori și CD2 și CD5. Uneori se întâlnesc și antigen NK, CD 16 și CD57. Netratată, boala duce rapid la un deznodământ fatal dar s-au obținut și vindecări.

II. Neoplasme cu celule T și NK periferice

1. Leucemia limfocitară cronică cu celule T

Leucemia prolimfocitară cu celule T

Constituie 1% din leucemiile limfatice cronice și până la 20% din leucemiile prolimfocitare. Celulele neoplazice prezintă nucleu cu multe neregularități, nucleoli evidenți și citoplasmă mai abundentă decât în formele respective cu celule B.

Sunt CD7+, putând conține și alte antigene T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD25). Are o comportare mai agresivă decât corespondenta cu celule B și este mai puțin sensibilă la tratament.

2. Leucemia cu limfocite cu granulații mari se caracterizează prin limfocitoză persistentă până la 20.000/mm³, adesea asociată cu neutropenie. Celulele prezintă nuclei ovali sau rotunzi, cu rari nucleoli, dispuși excentric într-o citoplasmă albastră palidă, conținând granulații azurofile mari. Fosfataza acidă este pozitivă. Celulele sunt CD2, CD3, CD16 pozitive. Celulele NK sunt CD2 și CD16 pozitive. Evoluția este cronică; în Asia se întâlnesc cazuri cu debut acut și evoluție mai agresivă, asociate cu infecție cu virusul Epstein-Barr.

3. Micoza fungoidă și sindromul Sézary apare la adulți, producând leziuni cutanate maculare sau nodulare, uneori eritrodermie generalizată, urmate de hipertrofie limfonodulară, uneori de diseminare leucemică (sindrom Sézary).

Este caracteristică infiltrația dermului papilar cu celule limfoide mici și mari, cu prezența de mici grămezi de celule limfoide în epiderm (abcese Pautrier). Rar, infiltrația limfoidă se limitează la epiderm (boala Woringer-Kolopp). Proliferarea limfoidă interesează ulterior nodulii limfatici. Se poate transforma în limfom cu celule mari. Celulele neoplazice sunt CD4+, mai rar CD8+.

4. Limfomul cu celule T periferice reprezintă mai puțin de 15% din limfoame, fiind frecvent în

unele regiuni geografice. Survine la adulți, producând leziuni limfonodulare generalizate, asociate cu interesări cutanate și viscerale. Microscopic se prezintă sub forma unei proliferări polimorfe de celule limfoide, uneori interfoliculare; predomină celule cu aspect limfoepitelial (limfomul cu celule limfoepitelioide Lennert) sau se întâlnesc interesări particulare predilecte (limfomul cu celule T hepatosplenic, limfomul cu celule T paniculitic subcutanat). Aspectul imunohistochimic este variabil, CD4 este mai frecvent decât CD8, dar lipsesc în general antigenele B.

Boala evoluează de obicei agresiv dar se întâlnesc remisiuni terapeutice uneori mai importante decât în formele similare de limfoame B.

Limfomului cu celule T periferice deseori sistemul REAL îi adaugă alte câteva, dintre care primele patru constituie subtipuri cu evidente particularități structurale, imune, genetice și clinice, reprezentând variante specifice ale limfomului cu celule T periferice.

5. Limfomul cu celule T angioimunoblastic, considerat ani de zile¹⁶ o leziune limfoproliferativă cu potențial de transformare malignă.

6. Limfomul angiocentric, denumit uneori granulomatoză limfomatoidă.

Ambele leziuni au fost incluse împreună cu hiperplazia angiofoliculară Castleman și sarcomul Kaposi într-un grup de leziuni angiolimfoproliferative cu variat potențial de transformare limfomatoasă sau sarcomatoasă.¹⁷

7. Limfomul cu celule T intestinal se întâlnește de obicei la persoane cu enteropatie enzimatică, dar și în lipsa acestei tulburări. Celulele neoplazice sunt CD3, CD7, uneori CD8 pozitive.

Mai sunt incluse între limfoamele cu celule T periferice:

8. Limfomul și leucemia cu celule T ale adultului; este urmarea infecției cu virusul uman al limfomului și leucemiei cu celule T, frecvent în anumite regiuni (Japonia, Africa, Marea Caraibilor), rar în alte țări.

9. Limfomul anaplazic cu celule mari T sau nule este o formă rară de leziune limfomatoasă care apare la orice vârstă, inclusiv sub 20 de ani, cu interesare limfonodulară sau extralimfonodulară, uneori cu debut cutanat. Celulele neoplazice sunt caracterizate fenotipic de antigenul CD30 și Ki-1, demonstrând o capacitate proliferativă ridicată. Evoluează similar cu celelalte limfoame cu celule mari, fiind agresiv dar potențial curabil; forma cutanată evoluează lent și poate regresa spontan.

10. Limfomul anaplazic cu celule mari similar Hodgkin (entitate provizorie) este caracterizat de un aspect microscopic amintind mai curând boala

Hodgkin, dar având un profil imunohistochimic de limfom anaplazic cu celule mari. Interesează adulți tineri, prezentând mase limfonodulare periferice și mediastinale, cu creștere rapidă care nu reacționează favorabil la tratamentul pentru boala Hodgkin, ci la terapia agresivă corespunzătoare limfoamelor nehodgkiniene cu celule mari.

Cazuri neclasificabile

Autorii sistemului REAL consideră neclasificabile cazurile de leziuni limfomatoase care nu corespund nici uneia din categoriile definitive sau provizorii specificate, de natură B sau T sau fără să se poată preciza nici una din aceste origini, uneori nici chiar natura hodgkiniană sau nehodgkiniană a leziunilor limfomatoase, cu malignitate joasă sau ridicată. Dificultățile de identificare sunt de multe ori urmarea unor deficiențe tehnice, inclusiv ale metodelor imunohistochimice și genetice.

III. Discuții în legătură cu clasificarea REAL

Ca orice întreprindere dificilă, elaborarea sistemului REAL a suscitat o serie de discuții și critici din partea unor specialiști, dintre care cele mai importante par următoarele:

1. În sistemul REAL nu mai este menționat limfomul histiocitar, cum denumise Rappaport, în 1956,¹⁸ vechiul reticulosarcom; nu se dă o explicație motivului acestei omisiuni. În clasificările anterioare, Lukes și Collins¹⁹ sau Lennert,²⁰ se menționase faptul că în urma determinărilor imunologice, limfomul histiocitar apare rar, ceea ce mai înainte fusese recunoscut ca atare reprezentând forme puțin diferențiate de limfoame limfocitare.

Formularea de lucru, menținând limfomul histiocitar în categoria formelor diverse de limfom, menționează că afirmarea naturii histiocitare a unui limfom pe considerente microscopice este discutabilă. Un diagnostic sigur nu se poate face decât prin studii electronoptice sau imunohistochimice.

Recent, Rosai²¹ crede că limfoamele histiocitare sunt rare dar că totuși există astfel de leziuni. Aspectul lor microscopic este variat, ele putând apărea de multe ori în afara nodulilor limfatici, în splină, piele, oase sau intestin.

Microscopic, celulele tumorale sunt mari, cu nuclei de formă variabilă și citoplasmă abundentă, de obicei acidofilă. Imunofenotipic, sunt lipsite de antigenele caracteristice celulelor B și T și prezintă antigene caracteristice histiocitelor, CD63, CD11c, CD14, CD15, CD32, CD33, Mac-387. În ce privește aspectul genetic, unii specialiști pretind că lipsesc rearanjările genelor de imunoglobuline și de receptori T, în timp ce alții admit existența lor.

2. Nu este menŃionat limfomul compus, termen de asemenea propus de Rappaport¹⁸ pentru a defini existenŃa concomitentă în același țesut sau organ a două forme distincte de LMNH sau asociația mai rară dintre un astfel de limfom și LH. Recunoașterea acestei forme este importantă când cele două tipuri prezintă grade diferite de malignitate. În această situație prognosticul depinde de componenta mai agresivă, chiar dacă diseminările, de exemplu în măduva hematogenă, s-au făcut pe seama componentei mai puțin maligne. Când două tipuri diferite de limfom sunt recunoscute concomitent în două țesuturi sau organe diferite condiția este numită limfom discordant. Majoritatea acestor forme reprezintă probabil expresia biologică și structurală diferită a acțiunii aceluiși factor patogen, după cum există și posibilitatea transformării unei forme în alta.

După Rosai,²¹ cele mai frecvente forme de limfom compus sunt următoarele:

- limfoamele limfocitare cu grad redus de malignitate care se transformă în limfoame cu celule mari

- limfoame T cu grad redus de malignitate, cum este micoza fungoidă, care se transformă în limfom cu celule mari

- combinarea formei limfo-histiocitare a LH cu LMNH, în special cu limfomul difuz cu celule mari

- combinarea formelor comune ale LH cu limfomul B cu celule mari, întâlnită mai des în timus; LH poate fi concomitent, să precadă sau să urmeze unui LMNH în acest organ

- combinarea formelor comune ale LH cu limfomul cu celule T periferice

- combinarea LH cu leucemia limfocitară cronică

3. I se poate reproșa sistemului REAL faptul că fiind mai degrabă o listă decât o clasificare, nu există o apreciere a importanței diferitelor tipuri de limfom în funcție de frecvențe lor, acordându-se aceeași importanță unor tipuri rare, chiar excepționale, ca și tipurilor frecvente de limfom.

4. Poate cea mai importantă deficiență, resimțită în special de clinicieni, este lipsa de caracterizare fermă a diferitelor tipuri de limfom, în funcție de evoluție, în forme cu malignitate redusă, intermediară sau ridicată, ceea ce a explicat succesul Formulării de lucru. Această deficiență poate fi remediată prin faptul că aproape toate tipurile de leziuni își găsesc corespondența în Formularrea de lucru și pot fi încadrate în funcție de evoluție. În ce privește noile forme, REAL face de fapt o scurtă caracterizare clinică.

În cei trei ani care au trecut de la publicarea REAL-ului, au apărut de fapt mai multe comentarii care, subliniind meritele sistemului,

amintesc și deficiențele, în special această insuficientă caracterizare clinică a diferitelor tipuri de leziuni.^{22,23,24,25} În acest sens, la sfârșitul anului 1996 a apărut o interesantă lucrare, rezultat al concluziilor celei de a VI-a Conferințe Internaționale asupra LM de la Lugano, care încearcă tocmai să umple lacuna dintre biologia și clinica LM existentă în clasificarea REAL.²⁶ Pe baza discuțiilor avute în cadrul menționatei conferințe s-a elaborat o schemă clinică a bolilor maligne ale sistemului limfoid (Tabelul II). Această schemă, respectând cele două grupuri principale, B și T de limfoame maligne ale clasificării REAL, le împarte pe fiecare în trei categorii: I. limfoame indolente (cu risc scăzut), II. limfoame agresive (cu risc intermediar) și III. limfoame foarte agresive (cu risc ridicat).

Tabelul II

SCHEMA CLINICĂ PENTRU BOLILE MALIGNE ALE SISTEMULUI LIMFOID

LINIA CELULARĂ B

I. Limfoame indolente (cu risc scăzut)

Leucemia limfocitară cronică / limfomul cu limfocite mici

Limfomul limfoplasmocitar / imunocitomul / macro-

globulinemia Waldenstrom

Leucemia cu celule păroase

Limfomul zonei marginale splenice

Extralimfonodular (limfomul MALT cu celule B)

Limfonodular (monocitoid)

Limfomul nodular al centrului folicular (cu celule mici)

gradul I

Limfomul nodular al centrului folicular (cu celule mici și mari) gradul II

II. Limfoame agresive (cu risc intermediar)

Leucemia prolimfocitară

Plasmocitomul / mielomul multiplu

Limfomul cu celule de manta

Limfomul nodular al centrului folicular (cu celule mari)

gradul III

Limfomul difuz cu celule mari (incluzând limfoamele

imunoblastice și cu celule mari)

Limfomul primitiv mediastinal (timic) cu celule mari

Limfomul similar Burkitt

III. Limfoame foarte agresive (cu risc ridicat)

Limfomul și leucemia cu celule B precursoră, limfoblastice

Limfomul Burkitt / leucemia acută cu celule B

Leucemia cu plasmocite

LINIA CELULARĂ T

I. Limfoame indolente (cu risc scăzut)

Leucemia cu limfocite cu granulații mari tip T și NK

Micoza fungoidă / sindromul Sezary

Leucemia cu celule T a adultului cronică și ... (HTLV1)

II. Limfoame agresive (cu risc intermediar)

Leucemia prolimfocitară

Limfomul cu celule T periferic (entitate provizorie)

Limfomul angioimunoblastic

Limfomul angiocentric

Limfomul cu celule T intestinal

Limfomul anaplastic cu celule mari (T și nule)

III. Limfoame foarte agresive (cu risc ridicat)

Limfomul și leucemia cu celule T precursoră limfoblastice

Limfomul și leucemia cu celule T ale adultului

Includerea în aceste categorii este rezultatul urmăririi clinice a evoluției diferitelor tipuri de leziuni în circumstanțele posibilităților terapeutice actuale. Ea trebuie să servească ca o orientare generală fără să ducă la schematizarea excesivă a tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

- 1 SIMU G - Probleme actuale de patologie și clasificare microscopică a limfoamelor maligne. Revista Medicală Târgu - Mureș, 1988, 24:16-23
- 2 National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Cancer, 1982; 49:2112-2135
- 3 SOUTHERN EM - Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. J Mol Biol, 1975; 98:503-517
- 4 SAIKI RK, GELFAND DH, STOFFEL S et al - Primer directed enzymatic amplification of DNA with thermostable DNA polymerase. Science, 1988, 239:487-491
- 5 COTRAN RS, KUMAR V, ROBBINS SL - Pathologic bases of disease, ed V W B Saunders Co, Philadelphia, 1994:634-666
- 6 HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H et al - A revised European-American Classification of lymphoid neoplasm, Blood, 1994; 84:1361-1386
- 7 POPA R, QUAI I, SIMU G - Septicemii postoperatorii cu stafilococi antibioticorezistenți. Obstet Ginecol (Buc), 1958; 6:69-76
- 8 WEISENBURGER DD, KIM H, RAPPAPORT H - Mantle zone lymphoma: a follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma. Cancer, 1982; 49:1429-1438
- 9 ISAACSON PG, SPENCER J - Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Histopathology, 1987; 11:445-460
- 10 COUSAR JB, MCGINN DL, GLICK AD et al - Report of an unusual lymphoma arising from parafollicular B-lymphocytes (PBLs) or so-called "monocytoid" lymphocytes. Am J Clin Pathol, 1987; 87:121-128
- 11 WEISS LM - Monocytoid B-cell lymphoma. Hum Pathol, 1991; 22:407-408
- 12 CHAN JC, NG CS, ISAACSON PG - Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of stomach. Am J Pathol, 1990; 136:1153-1164
- 13 SHEIBANI K, BURKE JS, SWATRZ WG et al - Monocytoid B-cell lymphoma. Cancer, 1988; 62:1531-1538
- 14 ISAACSON PG - Primary gastric lymphoma. Brit J Biomed Scien, 1995; 52:291-296
- 15 VAN KRICKEN JH, VON SCHILLING C, KLUTIN PM et al - Splenic marginal zone lymphocytes and related cells in the lymph node. A morphologic and immunohistochemical study. Hum Pathol, 1989; 20:320-325
- 16 LUKES RJ, TINDLE B - Immunoblastic lymphadenopathy: a hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. New Engl J Med, 1975; 292:1-8
- 17 SIMU G, BARSU M - Microscopic studies of the vascular hyperplasia in lymphoid proliferations susceptible to lymphomatous transformation. Cell Mol Biol, 1985; 31:117-124
- 18 RAPPAPORT H - Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor pathology, Section 3, Fascicle 8, Armed Forces Inst Pathol, Washington, 1966
- 19 LUKES R, COLLINS R - Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer, 1974; 34:1488-1503
- 20 LENNERT K - Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome (nach der Kiel Klassifikation). Springer-Verlag, Berlin, 1981
- 21 ROSAI J - Ackerman's Pathology, ed VIII, Mosby, St Louis, 1996:1710-1737
- 22 LENNERT K - The proposal for a Revised European American Lymphoma Classification. Br J Haemathol, 1995; 90:493-497
- 23 MASON DY, GATTER KC - Annotation: not another lymphoma classification. Br J Haemathol, 1995; 90:493-497
- 24 LONGO DL - The REAL classification of lymphoid neoplasms: one clinician's view. Prin Pract Oncol Updates, 1995; 9:1-12
- 25 IOACHIM HL - The revised European-American classification of lymphoid neoplasms. Cancer, 1996; 78:4-9
- 26 HIDDEMANN W, LONGO DL, COIFFIER B et al - Lymphoma classification- The gap between biology and clinical management is closing. Blood, 1996; 88:4085-4089

Medicul și calitatea de funcționar. Implicații juridice

Hecser László, Viorel Hădăreanu

Autorii expun și analizează aspectele legislative privind medicul în societatea civilă. Aceasta este necesară în contextul art.3, alin.2, din Legea nr. 74/1995 în care se stipulează că medicul, în timpul exercitării profesiei libere și umanitare, nu este funcționar public. Aceasta pentru că în timpul exercitării profesiei medicul nu este în serviciul nici unei autorități publice, ci numai în cel al pacientului său. Curtea Supremă de Justiție a României, secția penală (nr. 983 din 24 aprilie 1996), a decis că medicul încadrat într-o unitate medico-sanitară publică este funcționar în sensul legii penale și poate fi subiect activ al infracțiunii de luare de mită. Autorii expun argumentele acestei decizii, precum și alte decizii juridice cu privire la noțiunea de funcționar public, funcționar și calitatea medicului în această conexiune în societatea civilă.

Cuvinte cheie: funcționar public, funcționar, medic

The authors present and analyse the legislative aspects concerning the physicians in the civil society. This is necessary in the context of art.3, alin.2 of the Law 74/1995, which stipulates the physicians, while practicing his liberal and humanitarian profession, is not a civil servant. This on account of the fact that, while practicing his profession, the physician is not in service of any public authority, but in that of his patient. In this matter the Penalty Department of the High Court of Justice of Romania (No. 983 from April 24, 1996) decided that any physicians employed by a public medico-sanitary unit is a civil servant according to the penal code and therefore can be active subject of the offence of taking a bribe. The authors present the arguments for this and other justitiational decisions concerning the notions of public servant, functionary and the quality of physician in the present context in the civil society.

Key words: public servant, functionary, physician

Medicul este acel profesionist de elită care își exercită știința și arta ca pe un sacerdoțiu, ceea ce conferă noblete particulară profesiei și îl diferențiază de ceilalți intelectuali. Medicul realizează un apostolat în contextul realității concrete umane și sociale în care are drept la viață spirituală, socială sau de activități recreative. Explicația unor patimi sau excese constă într-un mijloc de nemediată cunoaștere a naturii umane atât de diverse (Terentius "*Homo sum: humani nihil a me alienum puto*").

Tema abordată este legată de fenomenul „plăților tăcute”. În această categorie, clarificarea care se impune vizează noțiunea de funcționar, de funcționar public, în conexiune cu profesiunea medicală, cu statutul în această privință a medicului.

De la început trebuie amintit că în Grecia antică medicul a avut calitatea de funcționar public și acest statut l-a făcut apt ca persoană activă în societatea civilă și în fața justiției.

Hotărârea Guvernului României nr. 220 din 30 aprilie 1992 privind aprobarea principiilor de bază ale Statutului medicului în România, capitolul I, art.1, alin.2 precizează că „medicul poartă deplina răspundere a actului medical”, iar art. 3 „medicul practician, prin natura umanitară și liberală a profesiei sale nu este funcționar public și nu va putea fi asimilat funcționarului public”.¹

Legea nr. 74/1995² precizează că medicul nu este funcționar public (art. 3, alin.2). Din acest motiv medicul nu mai poate fi acuzat de luare sau dare de mită, (art. 254 C.p., luare de mită, și art. 255 C.p., dare de mită), acestea fiind infracțiuni caracteristice numai pentru funcționar. De fapt, în această categorie a infracțiunilor de corupție se includ și traficul de influență (art. 257 C.p.) și primirea de foloase necuvenite (art. 256 C.p.). Aceste infracțiuni sunt de altfel infracțiuni de serviciu sau în legătură cu serviciul (Cod penal, Titlul VI, cap. I). Art. 3, alin. 2 din Legea 74/1995 este clar și explicit: în cursul exercitării profesiei sale, libere și umanitare, medicul nu este în serviciul nici unei autorități publice, ci numai în cel al pacientului său.

După Perețianu,³ aici ar fi de discutat câteva aspecte despre sistemul de drept în România, căci:

(1) este sau nu luarea de mită o infracțiune care ar trebui să aibă în centru un subiect ce ar trebui să fie purtător al unei autorități publice?

(2) poate sau nu să fie medicul asimilat unui „funcționar” chiar dacă Codul Penal (modificat prin Legea 65/1992) prin funcționar înțelege orice salariat al statului sau al oricărei societăți comerciale, iar acest fapt este contrar spiritului Constituției din 1991?

(3) există aici o situație în care statul totalitar îl obligă pe bolnav să acționeze împotriva medicului său; este sau nu procedeul înscenării flagrantului delict o acțiune firească și corectă a unui stat de drept?

Există opinia că spre deosebire de funcționarul public, medicul nu este în slujba unui cetățean care îi cere un serviciu administrativ. El nu poate lua decizii cu aplicare obligatorie, normată. El nu face decât să recomande un mijloc diagnostic și/sau terapeutic pe care pacientul îl acceptă sau nu în funcție de relația directă dintre părți. De aceea, fapta unui medic de a primi sume de bani sau alte foloase materiale pentru a face un serviciu către un beneficiar - pacientul (chiar etic vorbind, orice faptă de acest gen poate fi blamabilă), nu prejudiciază decât un singur om și nu incumbă nici o autoritate publică. Dacă serviciul nu a fost corespunzător, aceasta este cu totul altă problemă.³

Infracțiunea de luare de mită, tocmai pentru că se referă la cei care exercită autoritatea în stat, este o faptă gravă. A îi asimila pe medici unor funcționari (căci de funcționar public nu mai poate fi vorba), înseamnă a exercita o extraordinară presiune asupra lor, cu efecte serioase asupra libertății profesiei. Acest pericol există cu atât mai mult cu cât practica flagrantului delict este obișnuită și folosită pe scară largă.

Ideea de prevenire a infracțiunii, specifică statului de drept, pare a nu exista, căci la luarea de mită există un „colaborator”, acela care o dă. Din nefericire, oricărui medic i se poate înscena flagrant delict de luare de mită. Dar nu aceasta este protecția cetățeanului, dacă acesta este scopul urmărit.

După Perețianu,³ medicul liber este bine plătit pentru că este responsabil în fața bolnavului, dar și a corpului din care face parte. Medicului i se cere o mare responsabilitate pentru că el „lucrează” cu spiritul. Rămâne în discuție responsabilitatea versus retribuție. În această privință există referiri și la Codul deontologic.^{4,5}

Pentru problematica venitului suplimentar al medicului obținut de la bolnav în cadrul unui serviciu public se pot imagina două tipuri de acțiuni:³

(1) schimbarea sistemului de salarizare a medicului - acțiunea poate fi introdusă în cadrul

reformei - fiind considerată ca importantă, dar posibil de realizat în 3 - 5 ani în condițiile în care nici acum nu sunt clare modalitățile de acces la fonduri suplimentare (pe care casele de asigurări nu le vor putea oferi);

(2) schimbarea sistemului de interpretare a libertății și responsabilității conform Legii 74/1995, pentru a nu mai oferi poliției și procuraturii motive de flagrant delict pentru mită.

În ce privește aspectul juridic penal, legiuitorul însă se pronunță în sensul că „*medicul încadrat într-o unitate medico-sanitară publică este funcționar în sensul legii penale și poate fi subiect activ al infracțiunii de luare de mită*”. În materie, se expune Decizia Secției penale nr. 983 din 24 aprilie 1996 a Curții Supreme de Justiție.⁶

În cauză, Tribunalul Brașov⁷ a condamnat un medic pentru săvârșirea infracțiunii de luare de mită prevăzută în art. 254 alin.1 Codul penal (Sentința penală nr. 52 din 27 aprilie 1995). Instanța a reținut că inculpatul, medic primar, șef de secție și coordonator pe județ în specialitate, a pretins și a primit bani sau alte bunuri de la unele femei internate în spital, pentru îngrijirea mai atentă a copiilor acestora născuți prematur.

Curtea de Apel Brașov⁸ a respins apelul inculpatului (Decizia penală nr. 70 din 29 septembrie 1995, Secția penală).

În Decizia de îndrumare menționată a Curții Supreme de Justiție se precizează următoarele:

Recursul inculpatului, prin care se susține că medicul nu are calitatea de subiect activ al infracțiunii de luare de mită, este nefondat. Legea nr. 74 din 6 iulie 1995 privind exercitarea profesiei de medic, înființarea, organizarea și funcționarea Colegiului Medicilor din România, în art. 3 alin. 2 menționează că: „medicul nu este funcționar public în timpul exercitării profesiei medicale prin natura umanitară și liberală a acesteia”.

Pornindu-se de la această prevedere, în motivarea recursului se face distincția între „actele medicale propriu-zise, dominate în sensul lor umanitar”, și „actele de administrație, funcționărești, pe care un medic le poate desfășura într-o funcție administrativă, care nu au nici o tangență cu actul medical în sine”. În raport cu aceasta se susține că în primul caz, având în vedere natura activității, medicul nu este funcționar, deci nu poate avea calitatea de subiect activ al infracțiunii de luare de mită, pe când în cel de-al doilea, îndeplinind atribuții funcționărești, poate răspunde pentru săvârșirea acestei infracțiuni.

În soluționarea recursului, prima problemă care urmează a fi lămurită se referă la natura juridică a Legii nr. 74/1995 privind exercitarea profesiei de medic și anume dacă aceasta este sau nu o lege penală.

Prin „lege penală” - se arată în art. 141 din Codul penal - se înțelege „orice dispoziție cu caracter penal cuprinsă în legi sau decrete”. Substanțial, această normă explicativă privește acele dispoziții care au caracter penal, adică dispoziții care prevăd incriminări și sancțiuni penale.

Legea penală include pe lângă Codul penal și legi penale speciale - legi cu caracter exclusiv penal (adică legi care prevăd incriminări și pedepse altele decât cele din Codul penal și în completarea acestuia), precum și dispoziții penale cuprinse în legi speciale, respectiv în legi ce au ca obiect reglementarea diferitelor domenii ale vieții sociale și în legătură cu care sunt prevăzute și unele incriminări și pedepse (de exemplu, Decretul nr. 328/1966 privind circulația pe drumurile publice).

Legea privind exercitarea profesiei de medic este, în ansamblul său, o lege cu caracter civil, al cărei obiect de reglementare îl constituie relațiile sociale ce se statornicesc în domeniul activității medicale.

Necuprinzând dispoziții care incriminează fapte specifice acestui domeniu, pentru a putea face parte din categoria legilor nepenale cu dispoziții penale, această lege nu este penală. Având în vedere natura juridică a legii, nu se poate vorbi nici de aplicarea principiului *mitior lex*, consacrat în art. 13 din Codul penal. Acest articol se referă la *aplicarea legii penale mai favorabile* și stipulează că: „(1) în cazul în care de la săvârșirea infracțiunii până la judecarea definitivă a cauzei a intervenit una sau mai multe legi penale se aplică legea cea mai favorabilă; (2) când legea anterioară este mai favorabilă, pedepsele complementare care au corespondent în legea penală nouă se aplică în conținutul și limitele prevăzute de aceasta, iar cele care nu mai sunt prevăzute în legea penală nouă nu se mai aplică”.

Cea de a doua problemă la care se referă motivația juridică cuprinde lămuririle privind aplicarea dispozițiilor art. 254 alin. 1 din Codul penal, pornindu-se de la enunțul din Legea nr. 74/1995, că medicul nu este „funcționar public”, deci nu poate fi subiect activ al infracțiunii de luare de mită.

În raport cu textul explicativ cuprins în art. 147 din Codul penal referitor la noțiunea de „funcționar”, singurul care interesează în aplicarea legii penale față de mențiunea din art. 3, alin. 2 din Legea nr. 74/1995, se constată că în timp ce art. 147 are în vedere un raport juridic ce privește legea penală și a cărui principală caracteristică o constituie calitatea persoanei ce reprezintă autoritate de stat (a cărei prestigiu este apărut și prin incriminarea faptei de luare de mită), art. 3 alin. 2 privește un raport de drept civil stabilit între medic, ca specialist, și pacientul care recurge la cunoștințele acestuia.

Din cele arătate, se menționează în decizia penală a Curții Supreme de Justiție se desprinde ideea că cele două texte de lege nu se exclud deoarece reglementează situații și finalități deosebite. În primul rând, persoana este subiect de drept penal reprezentând o autoritate de stat al cărui prestigiu trebuie ocrotit, iar în cel de-al doilea, persoana este subiect de drept civil cu drepturi și obligații anume prevăzute de lege.

Așa fiind, aplicarea legii penale intervine în toate situațiile în care s-a încălcat relația dintre medic și autoritatea pe care o reprezintă, și nu între medic și pacient. Medicii încadrați în unități medico-sanitare din rețeau publică, așa cum este și cel în cauză, sunt funcționari în sensul legii penale (singura care interesează), deoarece în calitate de salariați exercită o însărcinare în serviciul unei instituții de stat. În consecință, faptele inculpatului medic primar, șef de secție din cadrul unui spital județean, de a fi primit de la mai multe persoane bani sau bunuri pentru a acorda îngrijire deosebită unor copii născuți prematur, constituie infracțiunea de luare de mită. În limbajul medical, îngrijirea deosebită poate acoperi și noțiunea de îngrijire preferențială.

În completarea celor expuse, în materie juridică, se prezintă și Decizia nr. 76 din 22 aprilie 1997 a Curții Constituționale⁹ referitoare la excepția de neconstituționalitate a prevederilor art. 258 alin. 1 și 2 din Codul penal. Decizia s-a pronunțat asupra recursului declarat împotriva Deciziei Curții Constituționale nr. 81 din 15 iulie 1996, prin care s-a respins ca vădit nefondată excepția de neconstituționalitate a prevederilor art. 258 alin. 1 și 2 din Codul penal invocat de inculpat. Pentru a pronunța decizia, s-a reținut că prin art. 258 alin. 1 din Codul penal, dispozițiile referitoare la noțiunea de funcționar au fost extinse și la cea de alți salariați în cadrul organizațiilor prevăzute de art. 145 din Codul penal, iar prin alin. 2 al aceluiași articol, dispozițiile art. 254, 256 și 257 Cod penal au fost extinse și asupra salariaților societăților comerciale cu capital privat, la administratorii și la cenzorii acestora. În legătură cu noțiunea de funcționar și alți salariați, s-a reținut că aceștia au mai făcut obiectul controlului de constituționalitate, iar Curtea a statuat în mod constant că reglementările referitoare la aceste noțiuni, inclusiv cele legate de infracțiunile săvârșite de funcționari, sunt de nivelul legii, astfel încât ele nu pot fi neconstituționale întrucât nu încalcă o prevedere expresă a Constituției; de asemenea, s-a mai reținut că în ceea ce privește noțiunea de funcționar, în conformitate cu art. 72 alin. 3, lit. l din Constituție, statutul funcționarului public se reglementează prin lege organică, deci conceptul

de funcționar este de domeniul legii și nu al Constituției, așa cum s-a statuat prin Decizia Curții Constituționale nr. 38 din 27 aprilie 1994, definitivă.

În recurs au fost invocate următoarele motive:

- soluția s-a întemeiat numai pe punctul de vedere al Guvernului, întrucât cele două Camere ale Parlamentului nu le-au comunicat;

- completul de fond a avut în vedere „analogii, extinderi, cutume sau practici judiciare” deși, în speță, nu erau aplicabile deoarece în elaborarea Codului penal nu au existat societăți private;

- în decizie se face referire la statutul funcționarului public și nu la cel al funcționarului unei societăți private, făcându-se abstracție de faptul că și în considerente se recunoaște că însuși conceptul de funcționar public este în afara Constituției, deci neconstituțional;

- un funcționar al unei societăți comerciale cu capital privat nu poate fi subiect activ al infracțiunii de luare de mită.

Curtea, având în vedere decizia atacată, motivele de recurs invocate, raportul întocmit de judecător-raportor, prevederile art. 258 alin. 1 și 2 din Codul penal raportate la dispozițiile Constituției și ale Legii nr. 47/1992 a reținut:

- Critica referitoare la lipsa opiniei celor două Camere ale Parlamentului nu este fondată pentru că aceasta nu este de natură să atragă după sine netemeinicia deciziei.

- Curtea Constituțională este obligată să solicite potrivit art. 24 alin. 3 din Legea nr. 42/1992 punctele de vedere ale celor două Camere ale Parlamentului și Guvernului, autorități care nu au obligația de a le comunica, textul citat având caracter supletiv.

- Opinia comunicată a Guvernului constituie temeiul unic pe baza căruia s-a pronunțat decizia.

- Lipsa punctelor de vedere ale celor două Camere ale Parlamentului nu are nici o consecință asupra soluției.

Al doilea motiv de recurs incriminează dispozițiile vechiului Cod penal - pe vremea elaborării acestuia nu existau unități comerciale cu capital privat -; are în vedere modificarea Codului penal de către Parlament prin Legea nr. 65/1992 în vederea combaterii corupției în orice domeniu. În acest sens se precizează că: „dispozițiile art. 254, 256 și 257 privitoare la funcționari se aplică și salariaților din cadrul societăților comerciale cu capital privat, precum și administratorilor și cenzorilor acestora”. Ulterior, prin Legea nr. 140/1996, publicată în Monitorul Oficial al României Partea I, nr. 289 din 14 noiembrie 1996, Codul penal a fost modificat din nou, prevăzându-se că dispozițiile art. 246-250 care incriminează abuzul și neglijența în serviciu săvârșite de funcționari publici se aplică și celor funcționari.

Nici susținerea potrivit căreia în decizie se face referire la statutul funcționarului public și nu la cel al funcționarului unei societăți private, ca în cazul în speță, nu poate fi primită. Completul de fond a constatat că în legătură cu noțiunea de funcționar și alți salariați, folosite în conținutul unor dispoziții ale legii penale, prin Decizia nr. 35 din 27 aprilie 1994, rămasă definitivă prin Decizia nr. 108 din 9 noiembrie 1994,¹¹ publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 399 din 27 decembrie 1994 și prin Decizia nr. 38 din 27 aprilie 1994, definită prin Decizia nr. 10 din 25 ianuarie 1995, publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 36 din 17 februarie 1995¹⁰, Curtea Constituțională a statuat că reglementările referitoare la aceste noțiuni sunt de nivelul legii și nu de nivel constituțional. S-a reținut astfel că potrivit art. 72 alin. 3 din Constituție¹², statutul funcționarului public se reglementează prin lege organică, situație în care conceptul general de funcționar nu poate fi de nivel constituțional. Întrucât potrivit art. 145 alin. 2 al Constituției, deciziile Curții Constituționale sunt obligatorii și deoarece nu au intervenit elemente noi care să determine schimbarea practicii consacrate a Curții, în mod întemeiat, la judecata de fond, excepția a fost respinsă ca vădit nefondată.

De asemenea, nici ultimul motiv al recursului potrivit căruia un funcționar al unei societăți comerciale cu capital privat nu poate fi subiect activ al infracțiunii de luare de mită nu este fondat. Se constată că, în realitate, recurentul nu a contestat constituționalitatea art. 254 din Codul penal privind infracțiunea de luare de mită pentru care a fost trimis în judecată, ci se referă exclusiv la aprecierea calității de funcționar. În situația în care nu se invocă probleme de ordin constituțional, ci una de interpretare și de aplicare a legii, acestea sunt de competența exclusivă a instanțelor judecătorești. (Temeiul dispozițiilor: art. 144 lit. c, art. 145 alin. 2 din Constituție, art. 13 alin. 1 lit. A.c, art. 25 și art. 26 din Legea nr. 42/1992).

Rămâne în discuție, în contextul definiției privind calitatea de funcționar (funcționar public) și infracțiunile contra autorității în particular, ofensa adusă autorității (art. 238 C.p.) și ultrajul (art. 239 C.p.).¹³ Aceste articole din legea penală s-au modificat și urmează a fi publicate.

Constituția României precizează că „nimeni nu este mai presus de lege” (art. 16). „*Errare humanum est*”, dar „*Peccare licet nemini*” (Cicero, Paradoxa III, 1). În nici un mod, indiferent de situație, rang, poziție socială, greșeala nu e permisă și, în principiu, nu poate fi acceptată nici persoanelor de bună-credință, adică celor care n-au știut că săvârșesc o faptă pedepsită de lege („*nemo consetur legem ignorare*”) sau de morală.

BIBLIOGRAFIE

- 1 HOTĂRĂREA GUVERNULUI ROMÂNIEI nr. 220 din 30 aprilie 1992, privind aprobarea principiilor de bază ale statului medicului din România. Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 108/1992
- 2 PERETIANU D - *Dreptul disciplinar*. BCFM, 1997:99
- 3 NICOLESCU D - *Introducere în dreptul disciplinar al corpului medical I*. BCFM, 1997:99
- 4 NICOLESCU D - *Introducere în dreptul disciplinar al corpului medical II*. BCFM, 1997:100
- 5 LEGEA nr. 74 din 6 iulie 1995. Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 149 din 14 iulie 1995
- 6 DECIZIA SECȚIEI PENALE nr. 983 din 24 aprilie 1996, Curtea Supremă de Justiție a României
- 7 SENTINȚA PENALĂ nr. 52 din 27 aprilie 1995, Tribunalul Brașov
- 8 DECIZIA nr. 70 din 29 septembrie 1995, Secția penală, Curtea de Apel Brașov
- 9 DECIZIA nr. 76 din 22 aprilie 1997, Curtea Constituțională, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 236/1997
- 10 DECIZIA nr. 10 din 27 aprilie 1994, Curtea Constituțională, def. DECIZIA nr. 108 din 9 noiembrie, Curtea Constituțională, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 339 din 7 decembrie 1994
- 11 DECIZIA nr. 38 din 27 aprilie 1994, Curtea Constituțională, def. DECIZIA nr. 10 din 25 ianuarie 1995, Curtea Constituțională, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 36 din 17 februarie 1995
- 12 CONSTITUȚIA ROMÂNIEI, 1991
- 13 CODUL PENAL și CODUL DE PROCEDURĂ PENALĂ, 1992



The study of the efficacy of some preservers used in wine-growing as for bacterial flora present in raw wine, using the method of scattering of laser radiation

Mihai Olariu¹, Ion Nicolaescu¹, Péter Mihály²

Lucrarea de față prezintă o încercare de extindere a metodei împrăstierii radiației laser la studiul eficacității pe care o au conservanții utilizați în industria vinului asupra procesului de multiplicare a florei totale de microorganisme prezentă în vinul neprelucrat. În același timp am încercat să stabilim dependența eficacității conservanților analizați ca funcție de concentrație, precum și concentrația minimă de conservant care realizează o blocare totală a procesului de înmulțire a microorganismelor. Conservanții au fost: anhidrida sulfuroasă, acidul sorbic, sorbatul de potasiu și acidul tartaric. Rezultatele arată că în concentrații egale, acidul sorbic are cea mai mare eficacitate. Anhidrida sulfuroasă, analizată în mod special, deoarece are cea mai frecventă utilizare, s-a situat pe locul secund. Graficul demonstrează că eficiența anhidridei sulfuroase e de 100% în concentrație de 200 mg/l și este neglijabilă la o concentrație mai mică de 50 mg/l. Pentru acidul sorbic blocarea totală a procesului de multiplicare se realizează la valori de cel puțin 150 mg/l.

Cuvinte cheie: metoda împrăstierii radiației laser

The paper presents an attempt of extending the method of laser radiation scattering in studying the efficacy of preservers used in wine-growing as for the proliferation process of the total flora of microorganisms present in raw wine. At the same time, we tried to point out the dependence of the efficacy of the analysed preservers as a function of concentration, as well as the minimum concentration of preserver causing a total blocking of the multiplication process of microorganisms. The analysed were: sulphurous anhydride, sorbic acid, potassium sorbate and preservers and the tartaric acid. The results show that in equal concentrations the maximum efficacy was found in the case of sorbic acid. The second place was held by sulphurous anhydride. The efficacy of sulphurous anhydride is 100% in a total concentration of 200 mg/l and it is negligible in a concentration of less than 50mg/l. For the sorbic acid the complete blocking of multiplication process happens at values less than 150 mg/l.

Key words: method of laser radiation scattering

The paper presents an attempt of extending the method of laser radiation scattering^{1,4} in studying the efficacy of preservers used in wine-growing as for the proliferation process of the total flora of microorganisms present in raw wine. The researches that were made, first of all aimed at establishing the possibilities of approaching such problems by the biophysical method. We have also tried to point out the dependence of the efficacy of the analysed preservers as a function of concentration, as well as the minimum concentration of preservers causing a total blocking of the multiplication process of microorganisms. The analysed preservers were the following: sulphurous anhydride, sorbic acid, potassium sorbate and tartaric acid.

MATERIAL AND METHOD

The cellular activity, the multiplication speed of the microorganisms and its modification depending on the action of some chemical factors can be analysed through the process of evolution in time of the intensity of light scattering at certain observation angles picked conveniently and we also know how the scattered intensity depends on the microorganisms concentration in the studied probe.⁵ Because the slope of these curves express the multiplication speed of germs, it follows that graphically the effect of some preservers comparing those curves with one obtained from a standard probe prepared without preserver.⁶

We established the scattering angle at 60°, because at this angular value, the scattering intensity increases the fastest at the same time as the number of microorganism increases in the probe,

¹Discipline de Biofizică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
²Discipline de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 21.04.1997
Adresa pentru corespondență: Mihai Olariu, UMF Târgu - Mureș.

the function being exponential. The installation used was a He-NE laser, LG-6, made at the Institute of Physics of Bucharest, and we adapted it in such a way as to use the laser as a light source. The measurements were made in a light vertically polarized at 6.328 Å. The electrical signal was measured with an electronical millivoltmeter "Electronica by -1".

The analyses were made directly in the cell culture medium. This was a liquid medium, especially made for such analyses and determinations, so that the phenomenon of light absorption does not veil the scattered intensity. The medium was inoculated with a mixed flora of microorganism isolated on a solid medium directly from the raw wine. The suspension of microorganisms so obtained were analysed periodically for 30 hours; during this period the suspensions were kept at 37°C for incubation. Beforehand, these probes had been treated with different quantities of the studied preservers. One of the probes, without preserver was used as standard probe to point out the efficacy of the preserver.

RESULTS

In order to obtain a comparison among the efficacies of the preservers used currently in wine industry, we plot the curves $I = f(t)$ for those probes that have preservers in equal concentrations. Therefore in figure 1 we present the curves that we obtained for that case where each preserver was present in the analysed probe at a concentration of 50 mg/l.

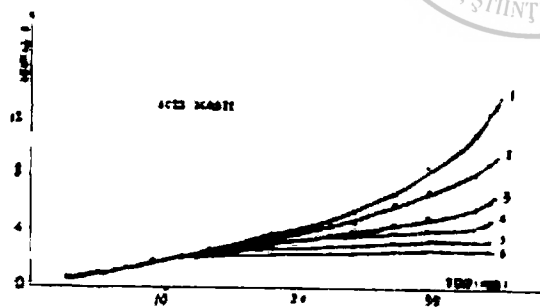


Figure 1. The evolution in time of the number of germs for probes that were treated with different preservers at the same concentration: 1 - standard probe; 2 - tartaric acid; 3 - potassium sorbate; 4 - sulphurous anhydride; 5 - sorbic acid

The efficacy is in inverse proportion with the slope of that curve. We can easily notice that the maximal efficacy is present at the curve nr.5, which corresponds to sorbic acid. In the order of efficacy it is followed by sulphurous anhydride which, owing to the fact that it is the most fre-

quently used, it was analysed in a special way. To establish how the concentration of the substance affects the process of multiplication of germs, in figure 2 was present the curves obtained for those probes where the concentration

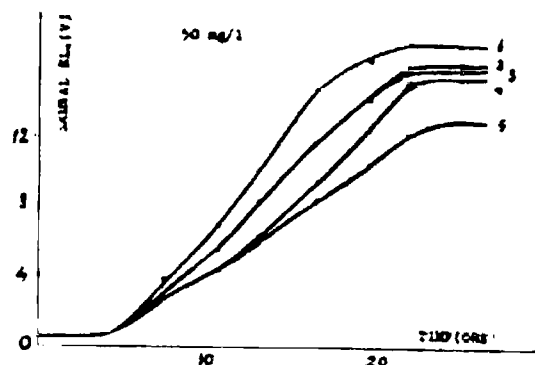


Figure 2 The evolution in time of the number of germs for probes that contain sulphurous anhydride in different concentrations: 1 - standard probe; 2, 3, 4, 5, 6, 7 - probes that contain sulphurous anhydride in concentrations of 12,5; 25; 50; 100; 150 and 200 mg/l.

Analysing the curves we are shown that a significant effect is present only at the values of concentration bigger than 100 mg/l (curves 5, 6, 7). Remarkably is the fact that at a concentration of 200 mg/l (curve 7) the number of microorganisms does not increase in time, so that the process of multiplication of germs is completely blocked. In other words, the curve slope is annulled and the multiplication speed of the germs is equal to zero. All of these can be noticed after an incubation time of 5 hours. Determining graphically the curves slope obtained at concentrations under 200 mg/l we come to the conclusion that the proliferation speed depends on the incubation time and increases at the same time with the concentration after a curve that has an inflection point at approximately 50 mg/l.

The efficacy of the preservers at a certain concentration can be calculated in percentage if we admit that at a zero concentration (the standard probe) the efficacy is nought and at 200 mg/l the efficacy is 100%. The calculus done on the curves that we presented in figure 2 show that efficacy of sulphurous anhydride varies in accordance with the concentration, after a rising curve which has the form of a sigmoid. The final number of germs that we reach in the analysed probes can be, also, calculated in percentages comparing it with the

standard probe. It decreases at the same time as the preserves concentration increases, but depends also on the nutritive qualities of the medium. In the case of sulphurous anhydride at the concentration of 200 mg/l we obtain a number of

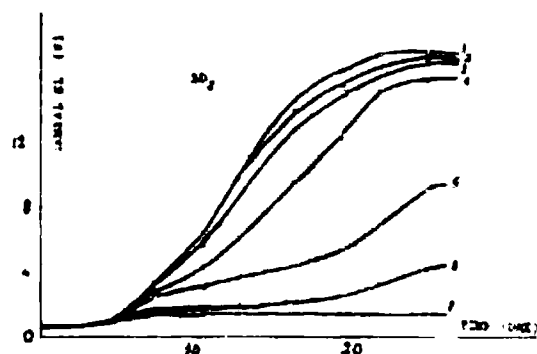


Figure 3. The evolution in time of the number of germs for probes containing sorbic acid in different concentration; 1 - standard probe; 2, 3, 4, 5, 6 - probes containing sorbic acid in concentration of 25; 50; 100; 125 and 150 mg/l.

In figure 3 we present the results of an experiment made for the sorbic acid in the situation when cell culture medium was diluted nutritively, so that during the time set for determinations the number of microorganisms from probe does not reach the saturation point. The curves describe the evolution in time of the number of germs and we obtained them for different concentrations of sorbic acid: 25-150 mg/l. Analysing the curves we prove that the total blockage of the multiplication process can be made for a concentration of a preserver which has at least 150 mg/l and it can be noticed after approximately 10 hours.

CONCLUSIONS

The method that we presented allows a complex study on the multiplication process (in a liquid medium) of the microbial flora isolated from the raw wine, and we can also analyse the efficacy of the substances that we used in order to preserve the wine.

Among the preservers that we analysed, at equal concentrations, the ascorbic acid has been the most efficacy.

Sulphurous anhydride is used in a total concentration that is less than 50 mg/l and it has a negligible effect. Its efficacy becomes significant at a value of concentration that is more than 100 mg/l.

The total blockage of the proliferation process in the case of sulphurous anhydride (efficacy 100%) appears at a concentration of 200 mg/l and in the case of sorbic acid of 150 mg/l.

The results that we obtained permit a graphical description of the variation of efficacy and of the multiplication speed that depends on concentration.

The method has the advantage of rapidity and a rate of sensibility that is very high. Its disadvantage is that the price of the apparatus is fairly high.

REFERENCES

- 1 KERKER M - *The scattering of light*, Academic Press New - York and London, 1969
- 2 EARNshaw JC, STEWER MW - *The application of laser light scattering to the study of biological motion*, Plenum Publishing New - York, 1983
- 3 WYATT PJ - *Light scattering in the microbial world*, Journal of Colloid and Interface Science, 1972; 39:479-491
- 4 BERKMAN MR, WYATT PJ - *Differential light scattering measurements of heat-treated bacteria*, Appl Microbiology, 1970; 20:510-512
- 5 OLARIU M, PETER M - *Rezultatele experimentale privind efectul concentrației la împrăștierea radiației laser pe microorganisme vii*, Revista Medicală, 1974; 1:53-55
- 6 OLARIU M, CSAT Z - *Controlul bacteriologic al emulsiilor farmaceutice prin metoda împrăștierei radiației laser*, Revista Medicală, 1972; 4:468-471

Locul și rolul vărsăturilor în cadrul stenozelor esofagiene post ingestie de substanțe caustice la copil

Balint Eugen, Pap Zoltan

Au fost studiați, din punctul de vedere al manifestărilor clinice și radiologice, 18 copii cu stenoză esofagiană după ingestie de substanță caustică, internați în Clinicile de Pediatrie II și III din Târgu-Mureș în perioada 1991-1997. Deși vărsăturile nu au nimic particular în faza acută a intoxicației cu substanțe caustice (eventual caracter sanghinolent la debut), ele devin sugestive pentru acest gen de intoxicații atunci când se asociază cu arsuri și ulceratii ale mucoasei buco-faringiene și în aceste cazuri și cu disfagie. În schimb, vărsăturile prezintă o mare valoare diagnostică (un semn de "alarmă") în faza de constituire a stenozii esofagiene post caustice când, după un interval liber de 2-3 săptămâni, un copil sau adolescent care a ingerat accidental sau voluntar o substanță caustică începe să verse, la început alimentele solide, apoi și pe cele semisolide și lichide. Desigur, și în acest caz, nu vărsătura este aceea care precizează diagnosticul de stenoză esofagiană post caustică, ci numai examenul radiologic cu substanță de contrast.

Cuvinte cheie: stenoză esofagiană, ingestie de substanțe caustice

The authors have made a study upon 18 children with vesophageal stricture appeared after the ingestion of corrosive substances. They were admitted to the Pediatric Clinic Nr. 2-3 of Târgu-Mureș between 1991-1997. Although vomiting has nothing particular in the acute stage of the poisoning with caustic substances (they might be sangvinolent at the beginning), they become more suggestive, when they are associated with ulcerations of the oral and pharyngeal mucosa, in these cases dysphagia being always present as a clinical sign. On the other hand, vomiting has a great diagnostic value (an "alarm" sign) in the stage of aoesophageal stenosis when, after a period of 2-3 weeks from the ingestion the patient begins vomiting, first, solid food, later even semisolid and liquid food to. In the latter case, diagnosis is made only on the basis of the radiological examination performed with contrast substance upon the gastro intestine tract.

Key words: vesophageal stricture caustic substances ingestion

Stenoza de esofag, în special cea dobândită, este o entitate clinico-radiologică relativ frecvent întâlnită în patologia copilului, fiind consecutivă în majoritatea cazurilor ingestiei accidentale de substanțe caustice, care determină o scleroză cicatricială a unui segment esofagian.¹

Ingestia unei substanțe caustice este urmată de contracție spastică reflexă a esofagului cu oprirea progresiei spre stomac a substanței toxice și stagnarea și la nivelul stricturilor naturale ale esofagului. Prin stagnarea substanței la aceste nivele se produc leziuni ale mucoasei esofagiene a căror intensitate este mai mare în jumătatea superioară a esofagului la copiii sub vârsta de 2 ani și în jumătatea inferioară la copiii mai mari. Esofagul suprastenotic este dilatat și se asociază un proces de esofagită cronică, în timp ce esofagul substenotic este retractat.²

În cadrul simptomatologiei intoxicației accidentale sau voluntare cu substanțe caustice, vărsăturile ocupă un loc important atât la debut, alături de disfagie și leziunile mucoasei buco-faringiene, cât și mai târziu (după 2-3 săptămâni de la ingestia substanței caustice), valoarea acestor vărsături fiind diferită (diagnostică în primul caz, prognostică în al doilea caz).³ Este exact ceea ce vrem să demonstrăm în cadrul studiului de față.

MATERIAL ȘI METODĂ

Materialul nostru de studiu a fost constituit dintr-un număr de 18 copii cu stenoză de esofag după ingestie accidentală de substanță caustică, internați în Clinicile de Pediatrie II și III din Târgu-Mureș între anii 1991-1997.

În toate cazurile, diagnosticul pozitiv, bazat pe circumstanțele etiologice specifice și sugerat de simptomatologia clinică, a fost confirmat prin examenul radiologic cu substanță de contrast (Odiston 75%) al tractului digestiv superior.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Așa cum rezultă din literatura de specialitate,⁴ ingestia de substanță caustică fiind în cele mai multe cazuri accidentală, este cu atât mai frecventă cu cât vârsta copilului este mai mică, știută fiind tendința copilului mic de a duce la gură obiectele aflate în jurul lui. Acest lucru reiese și din cazuistica noastră, numărul intoxicațiilor fiind mai mare la grupa de vârstă cuprinsă între 1 și 3 ani, respectiv 10 cazuri (55,5%). Incidența scade treptat cu cât vârsta copilului este mai mare; astfel, la grupa de vârstă cuprinsă între 3 și 5 ani am înregistrat 4 cazuri (22,2%), 2 cazuri (11,1%) fiind înregistrate la grupa de vârstă cuprinsă între 5 și 10 ani, iar 2 cazuri (11,1%) la 14 și respectiv 15 ani.

Stenoza esofagiană după ingestie de substanță caustică fiind în general accidentală, nu se poate vorbi de o frecvență mai mare la fete sau băieți. Astfel, din cele 18 cazuri studiate, 8 au fost băieți (44,4%), iar 10 fete (55,5%). Aceste date concordă de altfel cu cele din literatură.⁵ Interesant sub acest aspect ni se pare faptul că în 2 cazuri intoxicația nu a fost accidentală, ci în scop de suid.

Deși s-ar părea că frecvența ingestiei accidentale de substanță caustică ar fi mai mare în mediul rural unde aceste substanțe sunt mai la îndemâna copiilor, din analiza noastră rezultă clar că, cel puțin în ultimii ani, a crescut frecvența intoxicațiilor și în mediul urban. Astfel, 11 copii (61,1%) au provenit din mediul rural, restul de 7 copii (38,8%) fiind proveniți din mediul urban.⁶

Nu lipsită de importanță considerăm a fi incidența stenozei esofagiene după ingestie de substanță caustică în raport cu starea socio-economică familială. Din studiul nostru rezultă clar că majoritatea copiilor provin din familii dezorganizate, cu grave carențe educaționale și mai ales sanitare. Astfel, din totalul celor 18 cazuri studiate, numai în 3 cazuri (16,6%) părinții au fost conștienți de gravitatea situației, 4 dintre copii (22,2%) au fost aduși pentru internare fără ca părinții să fie prezenți.

Mai grav este însă faptul că la 10 copii, părinții au provocat vărsătura la domiciliu, prelungind astfel timpul de contact dintre substanța caustică și mucoasa esofagiană, agravând evoluția ulterioară a cazurilor.¹

În ceea ce privește natura substanței caustice în cazuistica noastră, de remarcat că în majoritatea cazurilor (12 copii = 66,6%) au ingerat sodă caustică, 2 copii (11,1%) acid pentru acumulatori, un copil (5,5%) acid acetic, un copil (5,5%) detergent lichid, iar în 2 cazuri (11,1%) nu s-a putut preciza natura substanței ingerate.

Simptomatologia clinică variază cu natura, cantitatea și concentrația substanței caustice.

Debutul este supraacut - imediat după ingestia substanței - manifestat prin vărsături (în unele cazuri hemoragice),⁷ senzația de arsură la nivelul buzelor, cavității bucale și faringelui, manifestări pe care le-am găsit la un număr de 17 cazuri, unul dintre copii internându-se la clinică la o săptămână după ingestia substanței, respectiv de detergent lichid.

Durerea vie retrosternală și respectiv epigastrică⁸ e urmarea încetării progresiei spre stomac a substanței toxice și stagnării ei la nivelul stricturilor naturale ale esofagului, dar și a provocării emezei (de altfel contraindicată). Alterarea stării generale cu anxietate, paloare, tahicardie, transpirații reci,⁸ au fost prezente la un număr de 4 copii (22,2%).

Perioada de stare sau acută survine, de regulă, după 12-24 ore de la ingestie,⁵ caracterizându-se prin disfagie, sialoree, vărsături, manifestări care au fost prezente la un număr de 17 copii (94,4%). La 6 copii tabloul clinic a fost completat cu stare febrilă și diaree, acești copii făcând parte din grupa de vârstă cuprinsă între 1 și 3 ani. Deși descrise în literatura de specialitate,⁷ hematemeza și/sau melenă nu au fost prezente la nici unul dintre cazurile studiate de noi.

Perioada acută a bolii care durează 12-14 zile⁵ este urmată de o perioadă de acalmie în care simptomele generale și cele locale au diminuat mult la un număr de 8 copii (44,4%), la restul de 10 copii (55,5%) dispărând.

Deoarece toți cei 18 copii au rămas în evidența Clinicilor de Pediatrie II și III din Târgu-Mureș, am avut posibilitatea de a surprinde și perioada cronică a bolii, respectiv a evidențierii simptomatologiei clinice a stenozei esofagiene, tradusă prin disfagie progresivă, în special pentru alimente solide în 13 cazuri (72,2%), în 2 cazuri (11,1%) și pentru lichide, în 3 cazuri (16,6%) copii neprezentând probleme la deglutiție nici pentru alimente solide și nici lichide.

Vărsăturile alimentare au fost prezente la toți cei 15 copii (83,3%), cu disfagie progresivă.⁵

În raport cu simptomatologia clinică descrisă anterior, referitor la cele 18 cazuri care fac obiectul prezentului studiu și în conformitate cu datele din literatură,⁹ putem încadra bolnavii în următoarele forme clinice:

- forme ușoare - 3 cazuri (16,6%)
- forme medii - 13 cazuri (72,2%)
- forme severe - 2 cazuri (11,1%)

Diagnosticul stenozei esofagiene post caustice va fi însă confirmat prin examenul radiologic al esofagului cu substanță de contrast (Odiston 75%).¹⁰ Examenul radiologic se va face la sfârșitul săptămânii a doua și după 1-2-3 luni, de la ingestia substanței caustice. Stenoza se prezintă ca o reducere de calibru a esofagului și

poate avea o formă tubulară (cel mai frecvent), inelară sau în valvulă (mai rar). Substanța de contrast se scurge prin porțiunea stenozată continuu și filiform sau fragmentar. Se constată lipsa de mișcări peristaltice a porțiunii stenozate și dilatația esofagului supraiacent stenozei. Dilatația esofagiană poate avea formă diverticuloidă sau conică cu vârful în jos. Aspectul dilatației depinde de gradul stenozelor subiacente și de localizarea acesteia. Stenozele esofagiene situate în treimea superioară determină de obicei o dilatație diverticuloidă și apar în special la copii sub vârsta de 2 ani; stenozele esofagiene din vecinătatea cardiei produc o dilatație cilindrică și apar la copii mai mari.¹¹

CONCLUZII

1. Au fost studiați din punct de vedere al manifestărilor clinice și radiologice un număr de 18 copii cu stenoză esofagiană după ingestie de substanță caustică internați în Clinicile de Pediatrie II și III din Târgu-Mureș, în perioada 1991-1997.

2. Ingestia de substanță caustică este cu atât mai frecventă cu cât vârsta copilului este mai mică (55,5% din cazuri la copii au vârsta între 1 și 3 ani). Așa cum rezultă și din literatura de specialitate,⁵ stenoza esofagiană post ingestie de substanță caustică are o incidență relativ egală la cele două sexe (44,4% băieți și 55,5% fete) așa cum rezultă și din studiul nostru. Deși s-ar părea că frecvența accidentelor ar fi mai mare în mediul rural, din studiu rezultă clar că în ultimii ani frecvența intoxicațiilor a crescut și în mediul urban (61,1% din cazuri au provenit din mediul rural, iar 38,8% au provenit din mediul urban).

3. Majoritatea copiilor (83,3%) au provenit din familii dezorganizate, cu nivel cultural în general și sanitar în special precar, familii în care atât îngrijirea cât și supravegherea copiilor lasă de dorit.

4. Simptomatologia clinică variază cu natura, cantitatea și concentrația substanței caustice ingerate. În cazul intoxicației acute cu substanță

caustică la copil, locul și rolul vărsăturilor ca și element de diagnostic nu sunt așa de importante în faza acută, de debut a intoxicației, cât mai ales în faza de constituire a stenozelor esofagiene, a cărei prezență o prefigurează și asupra căreia trebuie, în mod obligatoriu, să ne îndreptăm atenția.

5. Diagnosticul pozitiv al stenozelor esofagiene post ingestie de substanță caustică nu ridică probleme deosebite, anamneza, dar mai ales examenul clinic al cavității bucale și examenul radiologic cu substanță de contrast (Odiston 75%), care își păstrează în continuare întreaga valoare pentru confirmarea diagnosticului de stenoză esofagiană cu precizarea sediului și gradului acesteia.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDREICA V, ANDREICA M - *Patologia esofagiană și gastrică de reflux*, Ed Dacia, Cluj-Napoca, 1989:26-32
2. OLIVERS JP - *Vomissements du nourisson. Orientation diagnostique*, Rev Prat Paris, 1993:95-98
3. ANDRASSY RJ, MAHOUR GH - *Gastrointestinal anomalies associated with esophageal atresia*, Arch Surg, 1979: 1125-1132
4. NAVARRO J - *Vomissements et regurgitations*. In Navarro J., Schmitz J. (eds) *Gastro-enterologie pediatrique*, Medicine, Sciences, Flammarion, Paris, 1986
5. BLACK DD, HAGGIT RC, ORENSTEIN SR - *Esophagus in infants - Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux*, Gastroenter, 1990; 98:408-414
6. CATTO-SMITH AG, MACHIDA H, BUTZNER JD - *The role of gastroesophageal reflux in pediatric dysphagia*, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1991; 12:159-165
7. BERMAN WF - *Gastrointestinal hemorrhage*. Ped Cl North Am, 1975; 24:4
8. BOURILLON A - *Vomissements du nourisson*. In Bourillon A. (eds), *Pediatric pour le praticien*, Simp, Paris, 1992:217-219
9. NIHOUL-FEKETE C, PELLERIN D - *Urgences chirurgicales*. In Navarro J, Schmitz J (eds) *Gastro-enterologie pediatrique*, Medicine-Sciences, Flammarion, Paris, 1986: 404
10. LUCIA FETES, RUSNAC C - *Aspecte clinico-radiologice în unele cazuri de vărsături la sugari*, Revista de Medicina și Farmacie, Târgu-Mureș, 1995; 41:1
11. KALIFA G - *Echographie pediatrique*, 2 ed, Vigot Ed Paris, 1986

Considerații asupra stenozei hipertrofice de pilor, în legătură cu unele observații personale

Balint Eugen, Pap Zoltán

Au fost studiate din punct de vedere al manifestărilor clinice și radiologice un număr de 15 copii cu stenoză hipertrofică de pilor, internați în Clinicile de Pediatrie II și III din Târgu-Mureș, în perioada 1991-1997. Vărsăturile reprezintă semnul director al afecțiunii apărute, la toate cazurile, după un interval liber. Inițial vagi și necaracteristice, devin tot mai frecvente, incoercibile, luând caracter exploziv, putând duce la sindrom de deshidratare și tulburări metabolice. Vărsăturilor li se pot asocia: pseudoconstipația, undele peristaltice gastrice, tumora pilorică, clapotajul gastric, scăderea evidentă în greutate. Examenul radiologic cu substanță de contrast (Odiston 75%) își păstrează în continuare valoarea, permițând o grupare a rezultatelor obținute prin metode imagistice în așa numitul "sindrom radiologic".

Cuvinte cheie: stenoza hipertrofică de pilor, copil

A number of 15 children with pyloric stenosis were studied from the point of view of their clinical and radiological signs. All patients were from the Pediatric Clinics nr.2 and 3 of Târgu-Mureș hospitalized between the period of 1991-1997. Vomiting was the cardinal feature of the illness. It appeared in all cases after a free period of time, noncharacteristic at the beginning and becoming more explosive and persistent later, causing exsiccation and metabolic disturbances. Vomiting can be associated with pseudoconstipation, visible peristaltic waves, firm, mobile, non/tender pyloric mass, poor weight gain. The radiological examination with contrast substance (Odiston 75%) is important for the diagnosis, and permits the classification of the results into "radiological syndrom".

Key words: pyloric stenosis, child

Stenoza hipertrofică de pilor, denumită de C. Costello și P. Baroncelli "boala pilorică", denumire însușită și de L. Turcanu, prin reunirea în acest cadru a stenozei cu spasmul piloric, face parte din punct de vedere anatomo-clinic din rândul anomaliilor congenitale obstructive incomplete, al căror debut se anunță prin vărsături în jet, lipsite de bilă, apărute după primele 2-3 săptămâni de la naștere.²

Recunoscută ca entitate clinică din 1888, după ce a fost studiată anatomo-clinic de Hirschprung din Copenhaga (studiu prezentat la congresul de la Wiesbaden) și confirmată din 1896 pe o cazuistică mai numeroasă de către Finkelstein (cu toate că primele raportări clinice sunt cele ale lui Hildanus încă din 1627, sau cele ale lui Blair din 1717 și apoi ale lui Beardsley în 1788), mortalitatea prin stenoză hipertrofică de pilor a rămas mare, până în anul 1907 când Fredet avea să imagineze și să aplice pilorotomia extramuscoasă.

Principiul operator imaginat de Fredet, perfecționat ulterior de Ramstedt în anul 1912, este cel care se aplică și la ora actuală.³

MATERIAL ȘI METODĂ

Materialul de studiu a fost constituit dintr-un număr de 15 sugari cu stenoză hipertrofică de pilor, selecționați dintre cei 284 de sugari și copii care au prezentat vărsături cronice, recurente, internați în Clinicile de Pediatrie II și III din Târgu-Mureș între anii 1991-1997.

În toate cazurile, diagnosticul pozitiv, sugerat de simptomatologia clinică, a fost precizat prin examenul radiologic cu substanță de contrast (Odiston 75%) al tractului digestiv superior și confirmat prin intervenția operatorie efectuată în Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică din Târgu-Mureș.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din literatura de specialitate⁴ se știe că boala afectează de 4-5 ori mai frecvent băieții decât fetele. Acest lucru reiese clar și din cazuistica noastră, băieții reprezentând 80% din cazuri, iar fetele 20% din cazuri.

Fenomenul se poate explica acceptând teoria congenitală a bolii conform căreia femeia, fiind protejată hormonal, are nevoie de mai multe "gene de risc" pentru a manifesta boala decât în cazul sexului masculin. Rezultatele studiului nostru corespund din acest punct de vedere, raportul de 1/4-1/6 menționat în literatură regăsindu-se și la cazurile noastre.⁴

Din literatură, ca și din practică, reiese că boala debutează în general după o perioadă asimptomatică.⁵ De obicei, primele semne de boală (vărsăturile) apar în prima, a doua sau a treia săptămână de viață. Cu înaintarea în vârstă, incidența stenozei hipertrofice de pilor scade treptat. Deși nu se exclude diagnosticul bolii chiar după naștere, nu am întâlnit în cazuistica noastră astfel de situații. Din analiza materialului nostru reiese că 86,6% din cazuri au debutat în prima, a doua sau a treia săptămână după naștere, iar în 13,3% din cazuri debutul s-a produs mai târziu.

Contrar teoriei lui Raia și Friensen⁶ care consideră că principala cauză a stenozei hipertrofice de pilor o constituie rămânerea în urmă a dezvoltării celulelor ganglionare și a fibrelor nervoase ale pilorului, respectiv a plexului mienteric, boala urmând a fi mai frecventă la prematuri decât la copiii născuți la termen, din studiul nostru reiese că stenoza hipertrofică de pilor este o boală mai ales a sugarului născut la termen, prematuritatea fiind întâlnită de noi doar într-un singur caz.

Nu lipsită de importanță se consideră a fi incidența stenozei hipertrofice de pilor în funcție de rangul nașterii. Se poate astfel constata că boala este mai frecventă la primii născuți, cu toate că este posibilă apariția bolii și la al 2-lea, al 3-lea născut. Considerăm însă această observație ca fiind doar orientativă, având în vedere scăderea numărului de nașteri din ultimii ani.^{5,7}

În ceea ce privește incidența stenozei hipertrofice de pilor în funcție de vârsta mamei la naștere, se poate constata că în cele mai multe situații (80%) vârsta mamei a fost cuprinsă între 21 și 25 ani. Singura explicație plauzibilă ar fi aceea că acest interval de vârstă reprezintă și perioada de fertilitate maximă a femeii.⁵

Debutul obișnuit se face după 2-3 săptămâni de la naștere (așa numitul "interval liber"), extrem de rar peste acest interval de timp, perioadă în care copilul se alimentează și se dezvoltă normal. În conformitate cu datele din literatură⁵ rezultă că la cazurile noastre intervalul liber a variat între 0 și 5 săptămâni de la naștere. Frecvența cea mai mare am găsit-o între a 2-a și a 3-a săptămână (26,6% și, respectiv, 46,6% din cazuri).

Vărsăturile reprezintă semnul director al afecțiunii.⁸ Prezente și la toate cazurile noastre, ele au fost inițial vagi și necaracteristice, cu

conținut alimentar. Ulterior au devenit tot mai frecvente, incoercibile, luând caracter exploziv. Au apărut imediat după supt, conținând lapte coagulat, cu reacție acidă și fără bilă. Vărsăturile nu au apărut în cursul nopții la sugarii la care s-a respectat pauza de masă. Volumul lor a depășit cantitatea laptelui ingerat, datorită stazei gastrice precedente. În 26,6% din cazuri au fost prezente și vărsături în "zaț de cafea".⁹

Constipația, mai corect denumită pseudoconstipație, urmare a înăniției la care este supus sugarul și caracterizată prin scaune puțin abundente și rare, de culoare verde ("scaune de foame"), a fost prezentă la 80% din cazuri.

Undele peristaltice gastrice au fost evidențiate la un număr de 5 sugari, fiind evidente la nivelul regiunii epigastrice și fiind consecința efortului stomacului de a învinge obstacolul piloric. Ele au fost provocate prin introducerea în gura sugarului a unui biberon cu ceai.

Tumora pilorică, formațiune dură, mobilă și noduroasă, a fost evidențiată prin palparea abdomenului la un număr de 8 sugari (53,3%).

Clapotajul gastric (semnul Kusmaul) perceput prin palpare bimanuală a epigastrului s-a evidențiat la 6 sugari (40%).

Scăderea în greutate a fost evidentă în toate cazurile, încadrându-se în general între 5 și 10% la un număr de 10 sugari și între 10 și 15% la un număr de 5 sugari.¹⁰

Sindromul de deshidratare și tulburările metabolice, consecință a pierderilor de apă și electroliți (Cl, K) și radicali acizi (ionul de H) prin vărsături, cu turgor leș, ochi încercânați, fontanela anterioară deprimată, a fost prezent la toate cazurile.¹¹

Examenul radiologic cu substanță de contrast (Odiston 75%) ne-a permis încadrarea rezultatelor obținute în așa numitul "sindrom radiologic"¹² și clasificarea lor în:

- semne indirecte: sindromul de luptă al musculaturii gastrice împotriva obstacolului, modificările formei stomacului și pilorului, modificările evacuării gastrice, staza gastrică;

- semne indirecte: semnul canalului piloric, limita bruscă a umbrei substanței de contrast înaintea canalului piloric, lipsa distensiei bulbului duodenal.

Conduita terapeutică în cazul stenozei hipertrofice de pilor¹³ trebuie să fie rezultatul colaborării dintre pediatru, radiolog și chirurg, constând dintr-un tratament inițial medicamentos,¹⁴ apoi, în marea majoritate a cazurilor, chirurgical, toți sugarii din cazuistica prezentată fiind supuși intervenției operatorii.

CONCLUZII

1. A fost studiat din punct de vedere al manifestărilor clinice și radiologice un număr de 15 copii cu stenoză hipertrofică de pilor internă

în Clinicile de Pediatrie II și III din Târgu-Mureș, în perioada 1991-1997.

2. Așa cum reiese și din literatura de specialitate,⁴ boala a afectat în special băieții, raportul de 1/4-1/6 față de fete păstrându-se și la cazurile noastre.

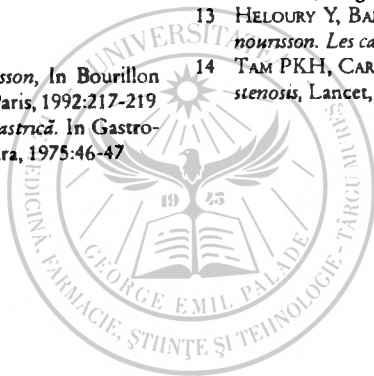
3. Contrar teoriei potrivit căreia stenoza hipertofică de pilor este mai frecventă la prematur,⁶ ea a fost găsită de noi doar într-un singur caz.

4. Vărsăturile, reprezentând semnul director al afecțiunii, au apărut la toate cazurile după un interval liber, au fost frecvente, incoercibile, cu caracter exploziv, antrenând deshidratare și tulburări metabolice.

5. Examenul radiologic cu substanță de contrast (Odiston 75%) și care își păstrează în continuare valoarea a permis și la cazurile noastre precizarea diagnosticului, care a fost confirmat intraoperator.

BIBLIOGRAFIE

- 1 BOURILLON A - *Vomissements du nourrisson*, In Bourillon (eds), *Pediatrie pour le praticien*, Simp, Paris, 1992:217-219
- 2 TURCANU L, OTESTEANU E - *Plicatura gastrică*. In *Gastroenterologie pediatrică*, Ed Facla, Timișoara, 1975:46-47
- 3 CREȚU S - *Copilul sănătos și bolnav*, Ed Scrisul Românesc, Craiova, 1976
- 4 OLIVERS JP - *Vomissements du nourrisson. Orientation diagnostique*, Rev Prat, Paris, 1993; 43:95-98
- 5 MIHOUL-PEKETE C, PELLERIN D - *Stenose hypertrofique du pylore du nourrisson*. In Navarro J, Schmitz J(eds) *Gastroenterologie pédiatrique*, Medicine-Sciences, Flammarion, Paris, 1986:381-383
- 6 FELDMAN M, FORTRAN JS - *Vomiting in gastrointestinal disease*, Sleisenger N(eds), Ed II-a, Philadelphia, 1978
- 7 KOFED PE, HOST A, ELLE B - *Hypertrophic pyloric stenosis*. *Acta Paediatr*, 1988; 61:19-20
- 8 RUSNAC C, FELICIA DULĂU, JUDIT KEREKES - *Vărsăturile sugarului*, Spitalul, 1967; 1:73-77
- 9 BERMAN WF - *Gastrointestinal Hemorrhage*, *Fed Cl Nth Am*, 1975:24
- 10 SARAȚEANU L - *Considerații asupra a 41 cazuri de stenoză hipertofică de pilor la sugari tratați chirurgical*. *Pediatria*, Buc, 1954; 4:157
- 11 GEORMĂNEANU M, MUNTEAN I - *Pediatrie*, Ed Didactică și Pedagogică, București, 1994
- 12 LUCIA FÊTEA, RUSNAC C - *Aspecte clinico-radiologice în unele cazuri de vărsături la sugari*, *Revista Medicină și Farmacie*, Târgu-Mureș, 1995; 41:1
- 13 HELOURY Y, BARON M, GERARD P - *Les vomissements du nourrisson. Les causes chirurgicales*, Rev Prat, 1993; 7:32
- 14 TAM PKH, CARRY H - *Non-surgical treatment for pyloric stenosis*, *Lancet*, 1989:393



Markerii serici ai infecțiilor produse de virusurile hepatitice B, C și virusul imunodeficienței umane la pacienți supuși dializei periodice

Monica Dănilă¹, Gheorghe Popescu², Ionuț Hosu², Cristina Golea³, Monica Sabău³

Au fost testați markerii serici ai virusului hepatitei B (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs, AgHBe și anti-HBe), ai virusului hepatitei C (anti-VHC) și ai infecției HIV (anti-HIV) la 30 de pacienți supuși tratamentului prin hemodializă periodică. Pentru testare s-au utilizat truse de imuno-reactanți MONOLISA Sanofi Diagnostics Pasteur și ELISA 2. Seroprevalența markerilor infecției virusului hepatitei B (VHB) și virusului hepatitei C (VHC) a fost de 56,6%, 23,3% având infecții duble B+C. Ponderele infecțiilor VHB, VHC și a infecțiilor duble (B+C) s-a corelat cu cantitatea de sânge administrată, fracțiunea riscului atribuibil fiind de 64%. Riscul de infecție a fost de asemenea proporțional și cu durata tratamentului dialitic, ponderea infecției VHB fiind de 100% la dializați cu o vechime de peste 16 ani. Nici unul dintre pacienți nu a avut evidențe serice de anti-HIV. Se impune, în asemenea circumstanțe epidemiologice, o supraveghere sero-epidemiologică a acestui segment populațional cu risc mărit la infecțiile hepatitice, inclusiv vaccinarea antihepatită B înaintea începerii tratamentului prin dializă.

Cuvinte cheie: infecția cu virusurile hepatitice, infecția HIV, hemodializați cronic

Sera from 30 patients who underwent chronic hemodialysis were tested for seric markers of hepatitis B virus (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs, AgHBe and anti-HBe), of hepatitis C virus (anti-HCV) and of HIV infection (anti-HIV), using commercial kits MONOLISA-Sanofi Diagnostics Pasteur and ELISA 2 assay. The rate of HBV and HCV infection was 56,6%, and for double infection (HBV+HCV) was 23,3%. The rate of HBV, HCV and HBV+HCV infection was correlated with the amount of blood administered, the attributable risk being 64%. Risk of infection has been also proportionally with the duration of treatment, the rate of VHB infection being 100% in haemodialysed patients with more than 16 years of treatment. None of the patients had serological evidence of anti-HIV. There is a need of a seroepidemiological survey of this populational segment with high risk of infection, including antihepatitis B vaccination before starting the dialysis treatment.

Key words: hepatitis B and C virus infection, HIV infection, chronic haemodialysed patients

Asocierea între suferința hepatică și renală a făcut obiectul de studiu a numeroase cercetări, între cauzele infecțioase cu impact major asupra afectării renale și hepatitice fiind incluse și infecțiile hepatitice B și C, respectiv infecția HIV/SIDA.

Insuficiența renală cronică poate fi consecința leziunilor induse de virusurile amintite, dar există și posibilitatea ca pe o insuficiență renală preexistentă, boală în care deficitul imunității mediate celular este dovedit, aceste virusuri să se grefeze cu ușurință.

Pacienții cu insuficiență renală cronică sunt în mod deosebit susceptibili la infecțiile cauzate de virusurile hepatitice datorate tratamentelor parenterale de lungă durată, inclusiv tratamentului dialitic. Pe de altă parte, deficitul imunitar reprezintă un factor de risc de primă importanță în evoluția infecțiilor hepatitice spre infecții persistente cu toate consecințele lor (hepatita cronică, ciroza, cancerul hepatic).

Scopul studiului nostru a fost aprecierea seropozitivității markerilor VHB, VHC și HIV la pacienții cu insuficiență renală cronică supuși tratamentului prin hemodializă periodică.

MATERIAL ȘI METODĂ

Serurile provenite de la 30 de pacienți hemodializați la Centrul de Hemodializă Cronică Târgu - Mureș în perioada aprilie-decembrie 1997 au fost testate pentru markerii serici ai VHB

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

²Centrul de Hemodializă Cronică, Spitalul Județean Târgu - Mureș

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

Primit la redacție: 12.06.1998

Adresa de corespondență: Monica Dănilă, UMF Târgu - Mureș, Disciplina de Igienă, str. Gh. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

(AgHBs, anti-HBc, anti-HBs, AgHBe și anti-HBe), ai VHC (anti-VHC) și ai infecției HIV (anti-HIV). S-au utilizat truse de imunoreacții MONOLISA Sanofi Diagnostics Pasteur și ELISA 2. Pentru infecția VHB în testare s-a folosit următorul algoritm: toate serurile au fost analizate pentru anti-HBc și AgHBs; pentru AgHBe și anticorpii omologi au fost testate serurile AgHBs pozitive, iar pentru anti-HBs: serurile anti-HBc pozitive.

Pe baza acestor markeri serici s-a putut face și definirea cazurilor: infecție persistentă în faza de replicare virală (AgHBs și AgHBe +) sau în fază de clearance viral (anti-HBe+) și infecție B anterioară soldată cu imunitate (anti-HBs și anti-HBc).

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 42,4 ani, cele două sexe fiind egal reprezentate.

Prevalența de moment a infecției VHB și VHC la pacienții dializați a fost comparată cu prevalența infecțiilor în populația generală (200 persoane aparent sănătoase adulte).

Pozitivitatea pentru infecțiile hepatitice B și C a fost corelată cu sexul, vârsta pacienților, cantitatea de sânge-numărul de unități de sânge administrate (debit 250 ml per unitate), durata tratamentului și modificările biochimice (transaminazele serice).

Datele privind aspectele clinice și de laborator au fost obținute prin studiul retrospectiv al fișei pacienților, ele completând dovezile serologice de definire a stadiului evolutiv al infecției B și C.

Pentru prelucrarea datelor s-a folosit pachetul de programe Epi Info 6.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Seroprevalența markerilor infecției VHB și VHC a fost de 56,6%: 20% infecții singulare cu VHB 13,3% cu VHC și 23,3% infecții duble VHB+VHC (Figura 1).

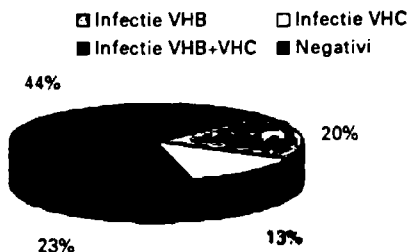


Figura 1 Infecția VHB și VHC la hemodializați

Gradul de participare a VHB în inducerea infecțiilor hepatitice a fost de 43,3%, iar a VHC de 36,6%.

Profilele serologice ale infecției VHB (Tabelul I) au demonstrat asocierea AgHBs cu anti-HBc în 30,7% din cazuri, ponderea pacienților cu evidențe de AgHBs sau anti-HBc solitari fiind de 46,1% respectiv de 23,1%. Nici unul dintre pacienți nu a deținut markerii infecției B soldată cu imunitate (anti-HBs). Infecția VHB a îmbrăcat aspectul caracteristic al infecției persistente, 60% dintre pacienți găsindu-se în faza de replicare intensă a virusului (AgHBe+) iar 40% în faza de clearance viral (anti-HBe).

Tabelul I. Profile serologice ale infecției VHB

	Pozitivi	
	nr.	%
Infecția VHB	13/30	43,3
AgHBs	6/13	46,1
anti-HBc	3/13	23,1
AgHBs și anti-HBc	4/13	30,7
Din pacienții AgHBs (+)	10	
AgHBe	6/10	60
anti-HBe	4/10	40
Din pacienții anti HBc (+)	3	
anti-HBs	0/3	0

Încadrarea în una din cele două faze ale infecției B persistente a fost posibilă ținând cont, în afara profilului serologic, de lipsa semnelor clinice de suferință acută hepatică și de nivelul normal sau cu depășiri ne semnificative ale valorilor TGP (valoarea medie 42,8 UI).

Afectarea predilectă prin infecția VHB a hemodializaților a reieșit și din diferența statistic semnificativă ($p=0,049$, X^2) între ponderea infecției B la acești pacienți și la populația generală (Tabelul II).

Tabelul II. Afectarea pacienților hemodializați și a populației generale prin infecții hepatitice

Grupul investigat	Nr. de examinări	Infecția VHB		Infecția VHC	
		prezentă	absentă	prezentă	absentă
Pacienți	30	13*	17	11**	19
hemodializați		(43,3%)	(56,6%)	(36,6%)	(63,3%)
Populația generală	200	52*	148	8**	192
		(26%)	(74%)	(4%)	(96%)
		* $p=0,049$ $X^2=3,85$		** $p=0,00001$ $X^2=36,57$	

Ponderea mare a pacienților infectați cu VHB și faptul că mai mult de jumătate dintre ei s-au găsit la momentul testării în faza de replicare activă a infecției persistente, deci în faza de infectivitate maximă, explică endemicitatea infecției B în unitatea de dializă.

În același timp persoanele cu un asemenea status serologic sunt surse potențiale de infecție nu numai pentru alți pacienți dar și pentru cadrele medicale.

Analizele efectuate de Vlăduțiu¹ la cadrele medicale ale unei clinici de nefrologie au evidențiat faptul că mai mult de jumătate din personal a trecut prin infecția VHB.

În cazul infecției VHC, având în vedere că anticorpul față de VHC nu permit discriminarea între o infecție acută și una persistentă, de asemenea având în vedere că infecția C evoluează dominant persistent² și faptul că pacienții din studiu nu au avut semne de hepatită acută, am considerat persoanele cu evidențe serice de anti-VHC ca având infecție persistentă.

Rata cumulativă a infecției VHB găsită de noi (43,3%) se înscrie în limitele valorilor medii plasate între valori ridicate de peste 70%^{3,4} și valori mai reduse de 12%.¹

Ponderea deținătorilor de AgHBs și AgHBe notată de noi este însă superioară față de alte studii.⁵

Cu toate că am înregistrat o diferență statistic semnificativă între gradul de afectare a hemodializaților și a populației generale prin infecția VHC ($p=0,00001, X^2$), totuși valorile înregistrate au fost inferioare altor investigații.^{1,3,6}

Infecția VHC anamnestică la persoanele aparent sănătoase aparținând populației generale sau la donatorii de sânge din zona noastră a variat între 1-2%.^{7,8,9}

Pe continentul european prevalența medie a anti-VHC la bolnavii renali cu hemodializă iterativă este de aproximativ 20%. Ponderea cea mai scăzută a fost notată în Anglia și Scandinavia (14-20%, respectiv 5-15%), frecvență medie (10-25%) în Europa de Vest și frecvență mare (30-90%) în Europa Centrală și de Est.¹⁰ O pondere moderată (15-25%) a fost semnalată și în SUA.¹¹

Procentul pacienților hemodializați care au trecut prin infecția dublă B+C găsit de Vlăduțiu¹ a fost de 56,8%, foarte asemănător cu cel notat de noi-56,6%.

Pe sexe, raportul B/F a fost supraunitar pentru infecția B sau C (2 respectiv 3), în timp ce în infecțiile duble raportul a fost subunitar (0,4).

Volumul de sânge administrat și durata tratamentului prin dializă au fost factorii de risc considerați de noi ca majori pentru contaminarea pacienților. Între ponderea persoanelor infectate și acești factori de risc există o corelație evidentă, menționată de altfel și de alți cercetători.^{1,3,4,5} Infecțiile VHC și VHB+VHC au crescut în frecvență de la 5,50% după administrarea de 1-5 unități de sânge la 100% după 51 de unități sânge, iar infecția B singulară a crescut în pondere de la 16,6% după 6-10 unități de sânge transfuzate la 100% după 21 de unități (Figura 2).

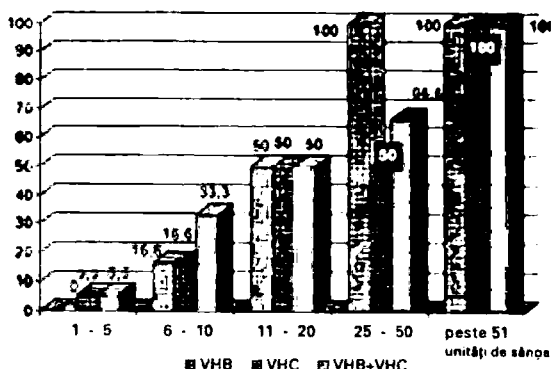


Figura 2. Corelația dintre infecțiile hepatitice și volumul de sânge transfuzat

Calculând excesul de risc-fracțiunea riscului atribuabil (FRAE) existent între pacienții dializați și populația generală am stabilit că 64% din infecțiile VHB și VHC care apar la persoanele supuse tratamentului dialitic sunt atribuite transfuziilor (Tabelul III).

Tabelul III. Excesul de risc al infecțiilor VHB și VHC la hemodializați

Lot investigat	Persoane infectate	Persoane fără infecție	Total
Hemodializați	17*	13	30
Populație generală	40*	160	200

*FRAE=64%

Utilizarea cu 8-10 ani în urmă a unor metode mai puțin sensibile de decelare a VHB și inexistența unui screening pentru infecția VHC a făcut posibilă o triere necorespunzătoare a donatorilor pozitivi și implicit posibilitatea de transmitere a virusurilor posttransfuzional.

Considerăm de asemenea că în decelarea infecției B, în mod special la donatori, testarea anti-HBc alături de AgHBs este absolut necesară. Negativarea AgHBs nu înseamnă totdeauna rezolvarea infecției, anti-HBc se mențin la un nivel detectabil o perioadă lungă de timp și se pot asocia cu o multiplicare virală minimă pusă în evidență prin PCR.¹² Din acest motiv testarea anti-HBc și eliminarea sângelui pozitiv va contribui efectiv la scăderea riscului de transmitere a VHB prin sângele transfuzat.

Riscul infecțiilor hepatitice a crescut de asemenea paralel cu durata tratamentului prin hemodializă (Tabelul IV).

Tabelul IV. Infecțiile cauzate de virusurile hepatice B și C, corelația cu durata dializei

Durata dializei	Nr. de pacienți	VHB nr.	(+) %	VHC nr.	(+) %	VHB și VHC nr.	(+) %
1 lună - 1 an	18	1	5,5	1	5,5	3	16,6
2-5 ani	6	1	16,6	2	30	3	50
6-9 ani	2	1	50	-	-	1	50
10-15 ani	3	2	66,6	1	33,3	-	-
peste 16 ani	1	1	100	-	-	-	-
Total	30	6	20	4	13,3	7	23,3

Astfel, ponderea infecției VHB a crescut de peste 18 ori la pacienții supuși dializei peste 16 ani, comparativ cu cei dializați 1 an, iar infecția B+C a crescut ca frecvență de 3 ori în 9 ani de dializă.

Dependența infecțiilor hepatice de durata tratamentului dialitic, mai ales la pacienții cu dializă de lungă durată, o explicăm prin refolosirea materialelor de dializă, prin dezinfectia incompletă sau incorectă a aparatelor de dializă contaminate și prin trierea inadecvată a sângelui, deficiențe existente cu 8-10 ani în urmă.

Ambianța de spital și în particular cea din unitățile de hemodializă crează condiții de difuzibilitate orizontală (persoană-persoană) a virusurilor B și C care, alături de factorii majori de risc amintiți, contribuie la apariția agregărilor de persoane purtătoare de virus și implicit la menținerea endemicității.

Infectivitatea dovedită a 60% din pacienții contaminați cu VHB și transmiterea orizontală dovedită pentru ambele virusuri hepatice vin în sprijinul afirmației noastre. Nici unul dintre pacienții urmăriți nu a deținut anti-HIV.

CONCLUZII

Studiul nostru a demonstrat un grad ridicat de afectare prin infecția cu VHB și VHC a pacienților cu insuficiență renală supuși dializei periodice, durata tratamentului și cantitatea de sânge administrată fiind factorii majori de contaminare. Transmiterile orizontale în ambianța specifică a acestor unități sunt posibile.

În asemenea circumstanțe epidemiologice se impune o supraveghere atentă a acestui grup populațional cu risc, aplicarea corectă a

prestațiilor care să neutralizeze căile de transmitere a virusurilor și vaccinarea anti-hepatită B a pacienților înaintea începerii tratamentului dialitic.

BIBLIOGRAFIE

- VLADUȚIU D, NEAMȚU A, FĂRCAS A et al - *Infecția cu virusurile hepatice B și C la bolnavii cu insuficiență renală cronică, hemodializați periodic*, Clujul Medical, 1996; 69:487-491
- DUSHEIKO GM, KHAKOO S, SONI P et al - *A rational approach to the management of hepatitis C infection*, Br Med J, 1996; 312:357-363
- BOCSAN IS, NEAMȚU A, RADULESCU A et al - *Studiul markerilor infecției cu virusurile hepatice B, C și D la politransfuzati*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1995; 40:109-113
- NEAMȚU A, VLADUȚIU D, CUCUIANU A et al - *High prevalence of hepatitis C and B virus markers in politransfused and haemodialysed patients from Transylvania, Romania*, Roum J Gastroenterol, 1995; 4:13-17
- BREHAR-CIOFLEC DANA - *Implicarea virusurilor hepatice B și delta în hepatopatii cronice*, Teza de doctorat, UMF Timișoara, 1996
- BULIGESCU L, ȘTEFAN M, TOPALA D - *The significance of anti-VHC antibody in a Romanian hepatology department*, J Hepatol, 1994; 21 (suppl.1):S₁₀₀ (abstract)
- GOLEA C, KOLUMBAN P, DANILA M - *Incidența infecției cu VHB și VHC la donatorii de sânge*, Sesiunea științifică a cadrelor didactice UMF Târgu - Mureș, 1997, rezumat în Revista de Medicină și Farmacie, 1997:22
- KOLUMBAN P, HALMEN M - *Prevalența infecției cu virusul hepatitei C la donatorii de sânge*, a 19-a Sesiune Anuală de valorificare a cercetării științifice, ISPCM Tg.Mureș, 1993, volum rezumat:84
- SABAU M, GOLEA C, DANILA M - *Infecții asociate produse de virusuri hepatice*, Revista de Medicină și Farmacie, 1996; 42:42-48
- ESTEBAN R - *Epidemiology of hepatitis C virus infection*, J Hepatol, 1993; 17:563
- ALTER MJ, MAST EE - *The epidemiology of viral hepatitis in the United States*, Gastroenterol, 1994; 23:437-455
- BUZDUGAN I, MOGOS A, BEȘLIU et al - *Aspecte ale supravegherii epidemiologice a hepatitei B în unele colectivități de copii*, Al 5-lea Congres Național de Boli Infecțioase și Epidemiologie, București, sept.1995; volum de rezumate:133

Studiul influenței vitaminelor antioxidante asupra oxidării *in vitro* a lipoproteinelor cu densitate scăzută

Minodora Dobreanu, Mody Eugen

Susceptibilitatea la oxidare a lipoproteinelor pare să fie un element cheie în inițierea și propagarea procesului aterosgen. Oxidarea implică degradarea acizilor grași nesaturați, formarea lizolecithinei, oxisterolilor și a resturilor de lizină modificate aldehidice în structura ApoB₁₀₀. Producții de oxidare au o serie de acțiuni biologice: sunt citotoxici, aterogeni și carcinogeni. Scopul studiului nostru a fost acela de a investiga efectul vitaminelor E, A și C asupra oxidării *in vitro* a LDL. LDL a fost izolat din plasmă prin ultracentrifugare în gradient de densitate și utilizat în soluție izotonică 0,1 μM/l. Oxidarea LDL a fost declanșată prin simpla incubare cu Cu²⁺ (1, 2, 5, 10, 12, 20 μM/l), în absența / prezența antioxidantilor lipo- sau hidrosolubili în diverse concentrații (tocoferol - 0,5, 1, 2 și 4 μM/l, carotenoizi - 0,1, 0,2 și 0,4 μM/l, ascorbat - 2,5, 5, și 10 μM/l). Oxidabilitatea LDL a fost măsurată prin monitorizare spectrofotometrică continuă la 234 nm, a formării crescânde a dienei conjugate în structura lipoizilor componenți. Graficul oxidării are un aspect bifazic, prezentând o perioadă de inhibiție urmată de o perioadă de creștere rapidă a absorbantei mediului; din punct de vedere cantitativ, graficul este caracterizat de doi parametri: faza staționară (exprimată în minute) și rata de propagare (exprimată în modificarea absorbantei mediului de reacție - DE_{234nm} / minut). Faza staționară a fost atribuită abilității LDL (prin antioxidanți) de a rezista oxidării *in vitro*. Durata fazei staționare a oxidării LDL descrește, iar rata de propagare crește cu creșterea concentrației Cu²⁺. Susceptibilitatea la oxidare a LDL depinde atât de concentrația agentului oxidant, cât și de tipul și concentrația antioxidantilor. Antioxidanții întârzie procesul oxidativ al LDL, vitamina A având acțiunea cea mai eficientă. Asocierea vitaminelor pare să implice un efect sinergic: probabil vitamina C este oxidată mai întâi în mediul apos, menținând vitaminele liposolubile (E și A) în structura LDL, ca ultimă barieră în calea agenților oxidanți.

Cuvinte cheie: vitamine antioxidante, LDL, vitamina E, vitamina A, vitamina C, ateroscleroză

Susceptibility of Low Density Lipoproteins (LDL) to oxidation might be a critical risk factor in development and progression of atherosclerosis. The oxidation involves the degradation of polyunsaturated fatty acids, the formation of lysolecithin, oxysterols and aldehyde-modification of lysine residues on ApoB₁₀₀. The oxidation products have a number of biological activities such as cytotoxicity, atherogenicity and carcinogenicity. The aim of this study was to investigate the in vitro antioxidant effects of vitamins E, A and C on LDL. LDL was isolated from plasma by density gradient high-speed centrifugation and used as 0.1 μM/l isotonic solution. LDL oxidation was triggered by simple incubation with Cu²⁺ (1, 2, 5, 10, 12, 20 μM/l), in absence or presence of lipid-soluble or water-soluble antioxidants in different concentrations (tocopherols - 0.5, 1, 2 and 4 μM/l, carotenoids - 0.1, 0.2 and 0.4 μM/l, ascorbate - 2.5, 5, and 10 μM/l). The LDL oxidability was measured by continuously monitored spectrophotometry at 234 nm of the increased formation of conjugated diene hydroperoxides. The oxidation curves show profile with an inhibited period followed by a propagation period and are quantitatively characterised by two parameters: lag-phase (expressed in minutes), and propagation rate (expressed in changes of absorbance - DE_{234nm} / minutes). Lag-phase - the period of inhibition oxidation - has been attributed to the ability of LDL (by antioxidants) to resist oxidation in vitro. LDL lag-phase decreases and propagation rate increases with increasing copper concentration. In conclusion the susceptibility of LDL to oxidation depends on both: the concentration of prooxidant stimuli and the entity and concentrations of antioxidants; antioxidants retard the process through which LDL undergoes oxidation in vitro when exposed to copper ions; a synergistic effect may also be involved, as water soluble vitamin C keeps the fat-soluble vitamin E and A within the LDL. Key words: Antioxidant Vitamins (AOV), Low-density lipoproteins (LDL), LDL oxidation, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin C, Atherosclerosis

Oxidarea lipoproteinelor, în special a lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL), constituie un element cheie în inițierea și propagarea procesului aterosgen.¹⁻³ Macrofagele

din peretele arterial captează avid LDL oxidat (LDLox) și se transformă în celule spumoase - structurile inițiale ale plăcii de aterom.⁴ Sub acțiunea unor radicali liberi de natură exogenă (generați de fumat, alcool, alimente, toxice - CCl₄, BrCCl₃, etc.) sau endogenă (sintetizați de macrofage, monocite, neutrofile, celule endoteliale sau musculare netede),⁵ are loc o peroxidare a lipidelor sanguine, care determină

modificări structurale ale monostratului fosfolipidic și proteinelor de la suprafața particulei lipoproteice (Lp): degradarea lanțurilor acizilor grași nesaturați și regiunilor proteice, redistribuirea sarcinilor electrice de la suprafața Lp și scăderea capacității LDL de a solubiliza colesterolul esterificat.⁵

Principalii antioxidanți naturali sunt vitaminele antioxidante (VAO) liposolubile - transportate de Lp (vitaminele E și A) și hidrosolubile - dizolvate în componenta plasmatică apoasă (vitamina C). Rezultatele studiilor privind rolul VAO în prevenirea peroxidării lipidelor sunt controversate. Există studii⁶⁻⁹ care dovedesc că la persoanele fumătoare și diabetice nivelurile sanguine ale vitaminelor E și C sunt scăzute și se asociază această observație cu incidența crescută a bolilor cardiovasculare la aceste persoane, cu gravitatea leziunilor aterosclerotice și cu frecvența intervențiilor pentru revascularizare chirurgicală a miocardului. Unii autori susțin efectul prooxidant al vitaminei E asupra LDL (prin mecanismul denumit "Peroxidare Mediată de Tocoferol"),¹⁰ sau faptul că această vitamină nu inhibă, dar nici nu stimulează peroxidarea lipidelor în LDL.¹¹ În sprijinul ipotezei rolului antiaterosclerotic al vitaminei E vine cel mai recent studiu publicat - Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) - care prezintă pentru prima dată rezultate verificate angiografic, conform cărora administrarea de vitamină E la pacienți cu ateroscleroză coronariană, scade riscul de infarct miocardic. Există studii *in vivo* și *in vitro*, care neagă efectul antioxidant al β -carotenului asupra oxidării LDL.¹² Alte studii susțin că Lp cu densitate crescută (HDL) au capacitatea de a limita efectele oxidării asupra LDL.¹³ Prin modificarea resturilor histidină din structura ApoB₁₀₀ (responsabile de legarea Cu^{2+}), vitamina C reduce oxidabilitatea LDL în prezența cationilor.¹⁴

Dacă într-adevăr VAO au efect antioxidant asupra Lp, s-a pus și întrebarea cu cât trebuie suplimentat aportul zilnic pentru a obține efectul scontat?

Ne-am propus să studiem *in vitro* efectul celor trei VAO asupra LDL.

MATERIAL ȘI METODĂ

A. Obținerea LDL

Pentru studiu am utilizat protocolul experimental descris de Esterbauer.^{15,16} Am obținut LDL din plasma colectată după centrifugarea sângelui venos, recoltat "à jeun" pe EDTA (1 mg / 1 ml sânge). Prin ultracentrifugare în gradient de densitate (realizat cu NaBr cristalină), LDL flotează și se colectează la $d = 1.019 - 1.063 \text{ g/cm}^3$;

ulterior fracțiunea este dializată împotriva unei soluții NaCl 0.9%, EDTA 0.02%, cu pH = 8.5; preparatul obținut are concentrația LDL $\equiv 4 \mu\text{M} / \text{l}$ (colesterol - 852 mg%, proteine - 518 mg%).

B. Măsurarea oxidării LDL

Am verificat rezistența la oxidare spontană a preparatului LDL obținut, precum și rolul oxidant al Cu^{2+} ; s-a utilizat o soluție izotonică de LDL $0.1 \mu\text{M} / \text{l}$, la care s-a adăugat Cu^{2+} : 1, 2, 5, 10, 12 și $20 \mu\text{M} / \text{l}$; s-a fotometrat continuu la 234 nm modificarea absorbantei mediului pentru a urmări formarea dienei conjugate (prin oxidarea lipidelor componente ale LDL). Graficul oxidării se caracterizează prin doi parametri (Figura 1):

Faza staționară - lag phase - este intervalul de timp (exprimat în minute) scurs de la adăugarea Cu^{2+} și începerea oxidării intense a LDL; acest parametru este indicat de intersecția tangentei la faza rapidă a graficului oxidării cu linia de bază.

Rata de propagare este rata maximă de oxidare a LDL, detectată pe curba cinetică; se exprimă în $\Delta A_{234\text{nm}} / \text{min}$.

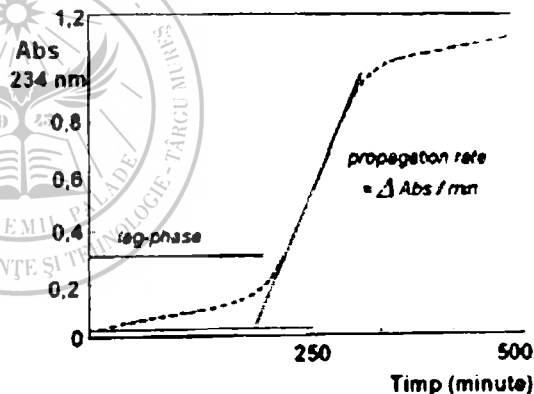


Figura 1. Profilul oxidativ al lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL); graficul are un aspect tipic, fiind caracterizat de doi parametri: faza staționară (lag-phase) și rata de propagare

Influența O_2 asupra procesului oxidativ a fost determinată prin izolarea compartimentului de reacție de aerul atmosferic, cu ajutorul unui strat de ulei de parafină așezat la suprafața mediului de reacție.

C. Determinarea efectului antioxidant al vitaminelor naturale E, A și C

În mod fiziologic o particulă LDL conține 3-15 molecule de tocoferol și 0.1-2 molecule de caroten,¹⁵ concentrațiile plasmatice ale acestora fiind de $15-35 \mu\text{M}$ vitamină E / l și $1.5-2.5 \mu\text{M}$ vitamină A / l; în componenta apoasă a plasmii, concentrația vitaminei C este $10-80 \mu\text{M} / \text{l}$.^{17,18}

L-a $0.1 \mu\text{M}$ / l preparat LDL obținut la punctul A, s-au adăugat cantități de vitamine C, E și A corespunzătoare raportului de concentrații fiziologic, precum și de 2 și respectiv de 4 de ori mai mult:

- Vitamină C: 2.5; 5; $10 \mu\text{M}$ / l (în apă)
- Vitamină E: 1; 2; $4 \mu\text{M}$ / l (în hexan)
- Vitamină A: 0.1; 0.2; $0.4 \mu\text{M}$ / l (în hexan)

Apoi s-a determinat rezistența la oxidare a LDL cu $5 \mu\text{M}$ / l Cu^{2+} ; s-a verificat de asemenea efectul asocierii vitaminelor antioxidante asupra oxidabilității LDL.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Preparatul LDL purificat prezintă o rezistență nativă relativ mare la oxidare, soluția 0.1 mM / l având faza staționară de 820 minute (Tabelul I și figura 2).

Tabelul I. Parametrii cinetici ai variației absorbânței soluției LDL $0.1 \mu\text{M}$ /l, în absența/prezența Cu^{2+} în diverse concentrații (1-20 μM / l)

Preparatul	Lag-phase (minute)	Rata de propagare ($\Delta\text{Abs}/\text{min}$)
LDL $0.1 \mu\text{M}$ /l	820 '	6.35×10^{-4}
LDL $0.1 \mu\text{M}$ /l + Cu^{2+} $1 \mu\text{M}$ /l	800 '	6.00×10^{-4}
LDL $0.1 \mu\text{M}$ /l + Cu^{2+} $2 \mu\text{M}$ /l	600 '	6.90×10^{-4}
LDL $0.1 \mu\text{M}$ /l + Cu^{2+} $5 \mu\text{M}$ /l	240 '	8.50×10^{-4}
LDL $0.1 \mu\text{M}$ /l + Cu^{2+} $10 \mu\text{M}$ /l	15-30 '	25×10^{-4}
LDL $0.1 \mu\text{M}$ /l + Cu^{2+} $12 \mu\text{M}$ /l	0	33×10^{-4}
LDL $0.1 \mu\text{M}$ /l + Cu^{2+} $20 \mu\text{M}$ /l	0	50×10^{-4}

Concentrațiile micromolare ale ionului de Cu^{2+} în intervalul $1-10 \mu\text{M}$ / l ($10-100 \text{ mol Cu}^{2+}/\text{LDL}$), exercită asupra LDL un stres oxidativ proporțional cu concentrația Cu^{2+} (atât din punctul de vedere al fazei staționare cât și al ratei de propagare); la concentrații ale $\text{Cu}^{2+} > 10 \mu\text{M}$ / l, efectul prooxidant este atât de puternic încât practic nu există fază staționară, dar rata de propagare a procesului oxidativ este proporțională cu concentrația Cu^{2+} ; la concentrații ale $\text{Cu}^{2+} \leq 1 \text{ mM}$ / l faza staționară nu se modifică, iar rata de propagare este chiar mai mică decât a preparatului nativ, sugerând că la concentrații submicromolare, Cu^{2+} inhibă oxidarea LDL (?).

Pentru a studia influența vitaminelor antioxidante asupra oxidării LDL, din experimentul mai sus relatat am ales preparatul LDL : $\text{Cu}^{2+} = 1 : 50$ (fază staționară = 240 minute, rată de propagare = 8.50×10^{-4}), la care s-au adăugat cantități diferite de vitamine C, E și A. Tabelul II conține rezultatele parametrilor oxidării pentru modelele experimentale alese.

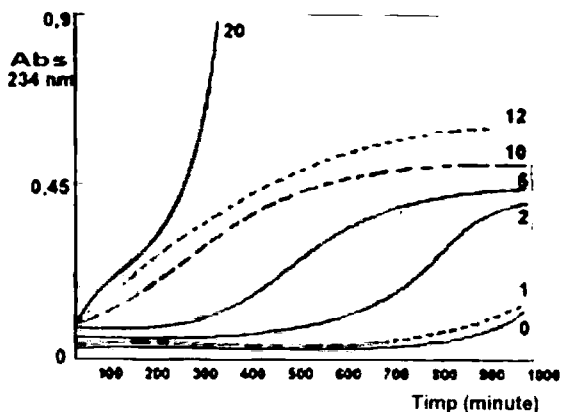


Figura 2. Oxidarea LDL în absența/prezența ionilor Cu^{2+} (1, 2, 5, 10, 12, 20 μM /l): graficele reprezintă creșterea absorbânței mediului la 234 nm, datorată formării dienei conjugate.

Tabelul II. Parametrii cinetici ai variației absorbânței preparatului LDL: $\text{Cu}^{2+}=1:50$, în prezența vitaminelor antioxidante în diverse concentrații și combinații

Preparatul	Lag-phase (minute)	Rata de propagare ($\Delta\text{Abs}/\text{min}$)
LDL $0.1 \mu\text{M}$ /l + Cu^{2+} $5 \mu\text{M}$ /l	240 '	8.50×10^{-4}
+ vitamina C $2.5 \mu\text{M}$ /l	360 '	13.60×10^{-4}
+ vitamina C $5 \mu\text{M}$ /l	420 '	11.00×10^{-4}
+ vitamina C $10 \mu\text{M}$ /l	>1000 '	0.30×10^{-4}
+ vitamina E $0.5 \mu\text{M}$ /l	330 '	11.10×10^{-4}
+ vitamina E $1 \mu\text{M}$ /l	600 '	11.70×10^{-4}
+ vitamina E $2 \mu\text{M}$ /l	800 '	0.20×10^{-4}
+ vitamina E $4 \mu\text{M}$ /l	>1000 '	0.05×10^{-4}
+ vitamina A $0.1 \mu\text{M}$ /l	360 '	10.70×10^{-4}
+ vitamina A $0.2 \mu\text{M}$ /l	840 '	10.60×10^{-4}
+ vitamina A $0.4 \mu\text{M}$ /l	>1000 '	0.35×10^{-4}
+ vit. C $5 \mu\text{M}$ /l + vit. E $0.5 \mu\text{M}$ /l	600 '	15.30×10^{-4}
+ vit. C $5 \mu\text{M}$ /l + vit. A $0.1 \mu\text{M}$ /l	870 '	8.00×10^{-4}
+ vit. E $0.5 \mu\text{M}$ /l + vit. A $0.1 \mu\text{M}$ /l	500 '	7.95×10^{-4}
+ vit. C $5 \mu\text{M}$ /l + vit. E $1 \mu\text{M}$ /l + vit. A $0.1 \mu\text{M}$ /l	>1000 '	0.30×10^{-4}

Având în vedere raportul de concentrații ales, vitamina A pare a fi cel mai eficient antioxidant (de 5 ori mai eficientă ca vitamina E și de 25 de ori comparativ cu vitamina C). Efectul antioxidant este direct proporțional cu concentrația vitaminelor. La concentrații corespunzătoare celor fiziologice, rezistența la oxidare a LDL nativ crește de 2.5 ori în cazul vitaminei E și de 1.5 ori pentru vitaminele C și A.

Deoarece concentrația fiziologică a vitaminei E în LDL este de aproximativ zece ori mai mare decât a vitaminei A ($25 \pm 10 \mu\text{M}$ /l, respectiv $2 \pm 0.5 \mu\text{M}$ /l) și mai puțin supusă oscilațiilor,

contribuția vitaminei E la procesul oxidativ este esențială.

Având în vedere că timpul de înjumătățire plasmatică al LDL este de aproximativ 20 - 24 de ore (mai lung la persoanele cu deficiență a receptorilor pentru LDL),¹⁹ creșterea de 3 - 4 ori a concentrațiilor plasmatice ale celor trei vitamine, crește rezistența la oxidare a LDL peste limita de timp impusă de rata metabolizării lor.

Între necesarul zilnic de VAO (60 mg vitamină C - 0.34 μM, 10 mg vitamină E - 23 μM și 1 mg vitamină A - 3.5 μM) și dozele la care apar efecte adverse (mai mult de: 4 g vit.C, 600 mg vit. E și 20 mg vit. A), diferențele sunt foarte mari.^{17,18} Creșterea concentrațiilor plasmatice ale vitaminelor se realizează prin suplimentarea zilnică cu 0.5 - 1 g a vitaminei C, 100 mg vitamină E și / sau 10 mg vitamină A. Suplimentarea vitaminelor este esențială la marii fumători, diabetici, hipertensivi sau la persoanele cu altă sursă (toxice, poluanți) de agenți oxidanți.

Asocierea VAO are un efect sinergic; probabil vitaminele hidrosolubile sunt oxidate mai întâi în mediul apos plasmatic, menținând vitaminele liposolubile în Lp ca ultimă barieră în calea agenților oxidanți.

Ioni metalelor tranziționale în formă redusă (Cu⁺, Fe²⁺, Mn²⁺) au un rol cheie în peroxidarea lipidelor sub acțiunea speciilor reactive ale O₂ (anionul superoxid O₂⁻, peroxidul de hidrogen H₂O₂ și radicalul hidroxil HO[•]).⁵ Prima linie celulară de apărare împotriva efectului distructiv al radicalilor liberi este reprezentată de sistemul enzimatic Superoxid dismutază (SOD) / Catalază / Peroxidaza Seleniu-Glutation Dependentă (Se-Glu Px). Extracelular, formarea radicalilor liberi poate fi prevenită prin menținerea ionilor metalelor tranziționale în formă oxidată (Cu²⁺, Fe³⁺, Mn²⁺), proces realizat cu ajutorul antioxidanților naturali: vitamina C în compartimentele apoase și vitaminele E și probabil A, în fazele lipidice.

Izolarea compartimentului de reacție a dovedit că oxidarea nu este dependentă de oxigenul atmosferic; probabil este nevoie de o cantitate foarte mică de oxigen, care inițiază formarea radicalilor liberi, reacția desfășurându-se ulterior în lanț.

CONCLUZII

Susceptibilitatea LDL la oxidare depinde atât de concentrația agentului oxidant cât și de prezența și concentrația agenților antioxidanți naturali. Vitaminele antioxidante întârzie procesul de oxidare in vitro a LDL, prin expunerea la ioni de cupru. Asocierea vitaminelor antioxidante pare a avea un efect sinergic.

Mulțumiri: Fundației Clinice Internaționale Cleveland (U.S.A.), Departamentului de Patologie Clinică - Biochimie, pentru asistența tehnică care a făcut posibilă realizarea acestui proiect.

BIBLIOGRAFIE

1. CHISOLM III GM - *Oxidized Lipoproteins*, in *Plasma Lipoproteins and Coronary Artery Disease*. Kreisberg RA, Segrest JP (eds): Blackwell Sc. Publ Boston, 1992:201-222
2. CHISOLM III GM - *The Oxidation of Lipoproteins: Implications for Atherosclerosis*, in *Biological Consequences of Oxidative Stress - Implication for Cardiovascular Disease and Carcinogenesis*. Spatz L, Bloom AD (eds): Oxford University Press, Oxford, 1992:78-106
3. LEAKE DS - *Oxidised LDL and atherogenesis*. Br Heart J, 1993; 69:476-478
4. BRUCKDORFER R - *Cellular Events in the Development of Atherosclerosis*, in *Risk Factors for Cardiovascular Disease in Non-Smokers*. Weetman DF, Wood D (eds): Karger, Basel, 1993:7-15
5. PANASENKO OM, SERGIENKO VI - *Free-radical modification of blood lipoproteins and atherosclerosis*. Biol Med, 1994; 7:323-364
6. OLSSON AG - *Oxidized lipoproteins and the role of antioxidants in treatment and prevention of atherosclerosis*. Lipid Review, 1995; 9:1-5
7. MORISAKI N, YOKOTE K, SATTO Y - *Vitamin E and atherosclerosis: from the viewpoint of arterial wall cell function*, in *Vitamin E - Its Usefulness in Health and in Curing Diseases*. Mino M (ed): Japan Sci.Soc.Press, Tokyo, 1993:263-273
8. CARLSON RH - *Targeting atherosclerosis with vitamins*. Cardiology World News, 1993:30
9. MEZZETTI A, LAPENNA D, PIERDOMENICO SD - *Vitamin E, C and lipid peroxidation in plasma and arterial tissue of smokers and non-smokers*. Atherosclerosis, 1995; 112:91-99
10. BOWRY VW, STOCKER R - *Tocopherol-mediated peroxidation. The prooxidant effect of vitamin E on the radical-initiated oxidation of human LDL*. J Am Chem Soc, 1993; 115:6029-6044
11. MAIORINO M, ZAMBURLINI A, ROVERI A - *Copper-induced lipid peroxidation in liposomes, micelles, and LDL: Which is the role of Vitamin E?* Free Rad Biol Med, 1995; 18:67-74
12. GAZIANO JM, HATTA A, FLYNN M - *Supplementation with beta-carotene in vivo and in vitro does not inhibit LDL oxidation*. Atherosclerosis, 1995; 112:187-195
13. MACKNESS MI, DURRINGTON PN - *HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation*. Atherosclerosis, 1995; 115:243-253
14. RETSKY KL, FREI B - *Vitamin C prevents metal ion-dependent initiation and propagation of lipid peroxidation in human LDL*. Biochem Biophys Acta, 1995; 1257:279-287
15. MAGGI E, MARCHESI E, RAVETTA V - *Low density lipoprotein oxidation in essential hypertension*. J Hypertens, 1993; 11:1103-1111
16. ESTERBAUER H, STRIEGL G, PUHL H - *Continuous monitoring of in vitro oxidation of human LDL*. Free Rad Res Commun, 1989; 6:67-75
17. WILSON JD - *Vitamin Deficiency and Excess*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG (eds): McGraw-Hill Book Company, New-York, 1987:410-418
18. CHANEY SG - *Principles of Nutrition II: Micronutrients*, in *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. Devlin TM (ed): Wiley-Liss, New-York, 1992:1115-1147
19. BROWN MS, GOLDSTEIN JL - *How LDL Receptors Influence Cholesterol and Atherosclerosis*. Scientific Am, 1985; 251:52-97

Kórismézési és kezelési tapasztalatok endokrin ophthalmopathiában

Elekes Ella Mária¹, Kun Imre Zoltán²

Oftalmopatia endocrină constituie o entitate de sine stătătoare în cadrul îmbolnăvirilor autoimune ca boala Basedow-Graves și tiroidita Hashimoto al căror studiu clinic câștigă din ce în ce mai mult interes, respectiv necesită colaborare interdisciplinară oftalmologică, endocrinologică și radiologică. Din considerentele mai sus amintite, respectiv pe baza referințelor din literatura de specialitate (diagnostic, stadializare, tratament), am elaborat un protocol diagnostic și de tratament propriu pe baza cărui din 1996 urmărim un grup de pacienți cu boala Basedow-Graves. În această perioadă am promovat introducerea în practica de zi cu zi a procedurilor de diagnostic paraclinice non-invasive ca ecografia și computertomografia orbitală, a procedurilor moderne de tratament, respectiv urmărirea longitudinală a pacienților. Lucrarea de față dorește să rezume experiența noastră în domeniu.

Cuvinte cheie: oftalmopatie endocrină, boala Basedow-Graves, orbitopatie autoimună

The endocrin ophthalmopathy constitute an apart entity of the autoimmune diseases like the Basedow-Graves disease and the Hashimoto thyroiditis, which are coming more and more in the center of the clinical research and they need ophthalmological-endocrinological-radiological interdisciplinar collaboration. After these facts, founded on the special literature (diagnostical elements, stadialization and treatment) we elaborated an own diagnostical-therapeutical protocol. Based on this we followed up a group of patients with Basedow-Graves diseases since 1996. In this period we try to introduce in the daily practice the non-invasive paraclinical diagnostical procedures like ultrasonography, the orbital CT and the modern therapeutical procedures linked with the longitudinal follow up of the patients. This paper would like to resume our experience in this domain.

Key words: endocrin ophthalmopathy, Basedow-Graves diseases, autoimun orbitopathy

Az endokrin ophthalmopathia (EOP) a Basedow-Graves kór és a Hashimoto thyroiditist okozó autoimmun megbetegedés keretében fellépő önálló entitás, amelynek tanulmányozása, klinikuma egyre nagyobb figyelmet, valamint szemészeti- endokrinológiai- radiológiai interdiszciplináris közreműködést igényel.

A Basedow-Graves kör részjelenségeként jelentkező infiltratív ophthalmopathia kialakulását korábban endocrin tényezőkkel, a pajzsmirigy és a hypophysis megváltozott működésével magyarázták. Az utóbbi kutatási eredmények alapján ma az EOP-át autoimmun betegségnek tekintjük. A nagyszámú immunológiai vizsgálat és számos részprobléma megoldása ellenére a betegség létrejöttének pontos mechanizmusát még nem ismerjük.

Az EOP jellemző tünetei: az exophthalmus, a ritka pislogás, a tág szemrés, a felfelé tekintéskor

megemelkedő szemnyomás, a szemhejak oedémája, a conjunctiva chemosisa, a súlyosabb esetekben kialakuló diplopia, látóidegérzékenység (papilla oedema, később atrophia), szemhéjretrakció, szemhéj mozgászavarok, keratitis e legophthlmo, a könnytermelesben bekövetkező mennyiségi és minőségi elváltozások. E tünetek egyrésze az EOP-hoz gyakran társuló hyperthyreosis talaján alakul ki (thyreotoxicus szemtünetek) és az ilyenkor jelentkező fokozott szimpatikotóniával kapcsolatos. A tünetek másik része az EOP-ra jellemző patológiai elváltozások következménye és az úgynevezett infiltratív ophthalmopathia részét képezi.

Az EOP jellegzetes tüneteinek kialakulásáért felelős patológiai eltérések, melyek a külső szemizmokban, az orbitális kötőszövetben és a könnymirigyben egyaránt kimutathatók:

1. a sejtes infiltráció (lymphocyt, plasmocyt, monocyt, mastocyt, fibroblast) jelenléte.

2. glycoproteinek (GP) és glycosaminoglycanok (GAG) felszaporodása a sejtközi állományban.

¹Marosvásárhelyi Szemklinika

²Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinika

Szerkesztőségbe érkezett: 1998.06.12

Levélcím: Elekes Ella Mária, Marosvásárhelyi Szemklinika, str. Lupeni nr. 26, 4300 Târgu - Mureș

3. a szövetek magas víztartalma
4. a szövetek magas zsírtartalma
5. a fokozott kollagén szintézis, fibrozis, hegesedés, atrophia és

6. a primer degeneratív elváltozások hiánya.
A betegség létrejöttét magyarázó elméletek négy csoportba oszthatók, négy lehetséges immunológiai alapmechanizmusra vezethetők vissza:

1. Keringő antithyreoglobulin antitestek és pajzsmirigy eredetű, szemizom membránokon lerakódott thyreoglobulin (TG) molekulák közötti reakció.

2. Szemizom membránok és hypophysis által termelt anyagok (TSH, TSHszerű anyagok, "exophthalmos producing factor") valamint humorális immunológiai faktorok (a szokástól eltérő szerkezetű és hatású immunoglobulinok) közötti kölcsönhatás.

3. Keresztregáló autoantitestek (anti - thyreoida autoantitestek és thyreoida sejtmembrán antigénnel azonos membrán antigének közötti reakció).

4. Szervspecifikus autoimmun reakciók (szemizom membrán ellenes, orbita kötőszövet ellenes, könnymirigy ellenes autoantitestek és sejtek által közvetített autoimmun reakciók).

Az EOP és a vele gyakran társuló másik autoimmun betegség, a Basedow-Graves hyperthyreosis okozta szisztémás immunológiai változásokról sokat tudunk, ismerjük a verben megjelenő, felszaporodo humorális faktorokat és a celluláris immunrendszer számos eltérését. Lényegesen kevesebb ismerettel rendelkezünk az orbitában zajló lokális immunológiai folyamatokról, melyek fontos szerepet játszanak az EOP kialakulásában, egyes vélemények szerint az összekötő láncszem szerepet tolthatik be a szisztémás immunreakciók és a szemtünetek háttérében álló pathológiai eltérések között.

A felvázoltak értelmében az EOP-ás státus kiértékelésében szerepet kap a klinikai-endokrinológiai és szemészeti vizsgálat, a specifikus paraklinikai-és labor-vizsgálatok, képalkotó eljárások (UH,CT) amelyek egyben az EOP aktuális stadiálizálását is szolgálják, és mint ilyen igen lényegesek a terápiás irányvonalak meghatározásában.

A korisme felállítását és a stádium meghatározását követően az esetet stádium-függően be kell sorolnunk a következőkben felvázolt terápiás lépcsőfokok valamelyikébe:

Stádium

1. A beteg megnyugtatója (estek többségében benignus lefolyás)

A pajzsmirigy terápia formája nem befolyásolja Hypothyreosis kerülendő!

Béta-adrenerg blokkoló

2-3a. 1%-os metilcellulóz, 5%-os guanethidin, sötét szemüveg

Béta-adrenerg blokkoló, diureticum

Vízszintes testhelyzet kerülése

3b-4a. Lagophthalmus esetében blepharorrhaphia, kötőhártyafedés, Botullinus - A toxin

Mérlegelendő az aktív, agresszív terápia!

4b-6. Immunszuppresszív szerek: kortikoszteroidok, cyclosporin-A, nagy dózisú humán immunoglobulin, cyclophosphamid, azathioprim, methotrexat

Plazmaferézis

Retrobulbáris tér megavoltos besugárzása (lineáris gyorsító, Co:20 Gy)

Dekompressziós műtét

Szemizmok sebészi korrekciója, Botullinus - A toxin

Erősen vitatott kezelési formák:

pajzsmirigy totális ablációja

hypophysis irradiációja

metronidazol

litroszulfánium (Lycurim)

Saját anyagunk (1996 március - 1998 március) 21 esetet számlál amelyből 4 akcidentálisan került szemvizsgálatra. A 21 páciensből 17 nő (81%) és 4 férfi; az esetek 67%-a (14) 20-50 éves korcsoportba tartozik. Endokrinológiai diagnózis az esetek 90%-ában (19) már előzetesen letezett, ebből 28% (8) egy évnél régebbi folyamatot jelzett.

A szemészeti státus kiértékelése:

-Szimpatikotonia - 90 %-ban jelen volt

- szemrés megnagyobbodás (>11mm) - 90%

- pozitív Graefe tünet - 81%

- pozitív Moebius tünet - 86%

-Oedema / chemosis - 90%-ban volt jelen

-Konnytermelés - könnyfilm-felszakadási idő (BUT) csökkenése (<10") - 52%

- pozitív Schirmer próba

(<10mm/5') - 24%

-Exophthalmus (>20mm) - 19%

-Diplopia / Motilitás zavara - 38%

-Elulsó pólus - Cornea érintettség -33%

-Látásélesség csökkenése (1.0-0.3) -29%

-Szemnyomás emelkedés (>20Hgmm) - 5 esetben volt jelen

-Szemfenéki kép - enyhe papilla dekoloráció - 4 esetben

-Látótér (perimetria) - 4 esetben mutatott egy vagy kétoldali korkorös beszűkülést

-Echographia - a belső egyenes szemizom 67%-ban (14) mutatott megvastagodást

-Pozitív dukciós teszt (belső és alsó egyenes szemizmok) - 12 esetben

-Pozitív szemészeti diagnózis (EOP) - a vizsgált esetek 76%-ában. A 12, egy évnél nem korábban diagnosztizált esetből 11-nél volt jelen EOP, ami azt sugallja, hogy az EOP

megjelenése nem áll egyenes arányban az endokrinológiai megbetegedés fennállásának időtartamával.

Az endokrinológiai kivizsgálás során végzett török nyereg - rtg. felvétel nem mutatott koros eltérést egy esetben sem.

Az alkalmazott endokrinológiai terapia:

- Thyreostatikumok - Thyrosol

- 3 hétig: 30-40 mg/nap (60 mg/nap) - 11 eset
a golyva * nagysága

* jodellátottsága

* súlyossága szerint

- utána 1,5-2 évig: 20 mg/nap

- b-blokkolók - Propranolol, Metoprolol, Alprenolol, stb. - 13 eset

Hatásuk kettirányú * cardiális tachiaritmiák kezelése

* a periférián a T4 - T3

átalakulás gátlása

- Szedatívumok - minor tranquillánsok

- benzodiazepinek, altatók -

13 eset

- esetenként Tioridasin

- Cave - alkohol, koffein, nikotin

- Szükség esetén (praeop.) - Linum (Lugol): nagy dózisban a pajzsmirigyhormonok szekrécióját gátolja.

* Thyronormon

(Kalium-perchlorát) -1g/nap a jódakkumuláció gátlására.

Aktív EOP esetén

* Célja - a gyulladásos - infiltrációs tünetek csökkentése

- Corticosteroid terapia: 13 eset

Methypred - 3 napig - 3x250 mg/nap vagy
- 250 mg/nap

- utána 6-8 hétig - 250 mg

másnaponta

- Esetenként T4 a thyreostatikumok mellett:

Dmax=50mg

- Radiotherapia, dekompressziós műtét - saját anyagunkban nem fordult elő.

Szemészeti lokális kezelés:

- Tüneti kezelés - helyileg: műkönny (Lacrisifi, Oculotect, Lacrimi artificiale, Humalac-B) -16 eset

- Lokális szemnyomáscsökkentés (Timoptic, Betoptic) - 3 esetben

- Lokális szteroidkezelés (Garasone, Spersadex, Maxitrol) - 4 esetben

Egy esetben szubtotális thyreoidectomia történt, amely a létező EOP akutizálódását váltotta ki és azonnali parenterális (I.V.) Szteroid kezelést (Dexamethasone) valamint lokális nyomáscsökkentő kezelést (Timoptic) igényelt.

Összefoglaláskeppen elmondhatjuk, hogy a szakirodalom jelenlegi álláspontja alapján

megszerkesztett vizsgálati- és követési protokollum az EOP-val önálló autoimmun pathológiai entitással foglalkozik, az endokrinológiai követéssel és a kórismét és terapiát segítő más klinikai- és paraklinikai eljárásokkal párhuzamosan. A protokoll - figyelembe véve a létező besorolási-stadializálási-kritériumokat, a pozitív kórisme felállítását, a stádiumnak megfelelő terapiát és a longitudinális követés biztosítását célozza. A vizsgált esetek 76%-ánál volt jelen EOP. A legérzettebbnek tűnő korcsoport a 20-50 év közötti nők voltak. A szemészeti elváltozásokat inkább az enyhe, főleg szimpatikotoniás elváltozások, valamint oedema, chemosis és a módosult könnyelválasztás képviselték. Kevésbé volt észlelhető exophthalmus, motilitászavar, látás- és látótér, valamint szemnyomáselváltozás. A szemizom echographia illetve a dukciós teszt igen érzékenyen jelezte az orbitában zajló infiltratív gyulladásos folyamat jelenlétét, és mint ilyenek igen hatékony vizsgálati eljárásnak bizonyultak. A terapia a diagnosztikai stádiumoknak megfelelően endokrinológiai - gyógyszeres, illetve szemészeti - főleg lokális, tüneti volt. Az agresszívebb beavatkozást az általános szteroid kezelés jelentette, amelyre a betegek kivétel nélkül jól reagáltak. A longitudinális követést illetően, pozitív EOP kórisme esetén 3-6 hónapos endokrinológiai és szemészeti kontrollokat tartunk megfelelőnek.

A kezelés és követés ilyen módon történő irányítása a jó interdiszciplináris és a jó orvos-beteg kapcsolaton alakul, kapcsolat amely ma a medicina egyre több területén válik kívánatosá.

IRODALOM

1. LEÓVEY ANDRÁS - Pajzsmirigy betegségekhez társuló ophthalmopathia klinikuma és klasszifikációja, Magyar Szakorvosi Archivum 1995; 4:218-222
2. BERTA ANDRÁS, KÁLMÁN KÁROLY & col - Konnyvizsgálatok endocrin ophthalmopathiában; Szemészet, 1988; 125:250-256
3. MP GAVIN, EG KEMP, CM KIRKERETT - Botulium toxin-A in the management of dysthyroid strabismus; Orbit - 1997; Vol. 16, No.2:127-129
4. FORREST JV, SUTHERLAND GR, MC DOUGCELL IR - Dysthyroid ophthalmopathy: Orbital evaluation with beta-scan ultrasonography; J Clin Endocrinol Metab, 1977; 45:221-224
5. WERNER SC - Modification of classification of eye changes of Graves' disease: recommendation of the Ad Hoc Committee of American Thyroid Association; J Clin Endocrinol Metab, 1977; 44:203
6. JACOBSON HD, GORMAN CA - Diagnosis and management of endocrin ophthalmopathy; Med Clin North Am, 1985; 69:973-988

Shuntul sistemico-pulmonar: procedeu paliativ de tratament în cadrul cardiopatiilor congenitale complexe

Emil Făgărășan¹, Radu Deac¹, Sorin Balos²

În perioada 1982 - 1997 în Clinica de Chirurgie Cardiovasculară Târgu - Mureș s-a efectuat un număr de 248 shunturi sistemico-pulmonare la bolnavi cu vârste între 3 luni - 37 ani. Au fost 6 grupe de malformații cardiace congenitale complexe. Mortalitatea spitalicească a fost de 3,62%. Urmărirea postoperatorie prin screening clinic s-a efectuat la peste 92% din bolnavi. Prin mijloace neinvazive (examen echodoppler) au fost investigate 60% din cazuri, la un interval de 1-3 ani postoperator, urmărindu-se funcția ventriculară și creșterea în dimensiuni a ventriculului stâng precum și a trunchiului și arterelor pulmonare. Durata medie între shuntul paliativ și corecția ulterioară, unde a fost cazul, a fost de 3,5 ani. La cei care au fost supuși intervenției de corecție secundară, reprezentând 42% din cazuri, s-a efectuat de rutină explorarea hemodinamică preoperatorie. Apreciem că shunturile sistemico-pulmonare constituie o metodă fiabilă de tratament paliativ la grupe de vârstă între 3 luni și 7 ani. La malformațiile congenitale complexe fără perspective de corecție secundară constituie una din metodele de elecție. Mortalitatea scăzută și rezultatele bune obținute încurajează aplicarea metodei în continuare, în vederea pregătirii corecției secundare.

Cuvinte cheie: tetralogia Fallot, cardiopatii congenitale, shunt sistemico-pulmonar

Between 1982-1997 in the Clinic of Cardiovascular Surgery of Târgu - Mureș, 248 patients underwent palliative repair: systemico-pulmonary shunt in patients between 3 months and 37 years of age. There were 6 groups of congenital cardiac malformations. The hospital death was 3.62%. Follow-up through clinical screening ranging from 1 to 3 years was done in over 92% of the patients. 60% of the cases were investigated through the noninvasive method - echodoppler and the left ventricular function and dimension of LV, PA were in view. The period of time between palliative repair and total correction was of 3.5 years. All the patients who underwent secondary correction, representing 42% of the total, had done cardiac and hemodynamic exploration. We conclude that systemico-pulmonary shunt has been an excellent methods of treatment at the 3 month to 7 years of age. The systemico-pulmonary shunt has represented an elective method in children with complex congenital cardiac disease without total correction expectation. Low mortality and good results encourage the use of this method with a view to total secondary correction.

Key words: Fallot tetralogy, congenital cardiopathies, systemico-pulmonary shunt

Alături de cardiopatiile dobândite ale aparatului cardiovascular, morbiditatea și mortalitatea prin cardiopatiile congenitale au o semnificație deosebită.

După diferite statistici incidența malformațiilor congenitale variază între 0,5 și 0,8% dintre născuții vii, ceea ce denotă faptul că la o rată constantă a natalității, la 1 milion de locuitori avem 4000 născuți vii, din care 112 -120 sunt cu malformații congenitale cardiace. Raportat la populația țării noastre, rezultă un număr anual de 2500 - 2600 copii cu malformații congenitale cardiace din care 10% o reprezintă tetralogia Fallot.

Tetralogia Fallot este o malformație cardiacă cianogenă ce permite uneori supraviețuirea până la vârsta adultă. Rygg,¹ descrie istoria naturală a bolii: 30% din bolnavi mor în primul an, 50% mor înainte de 5 ani, cauza cea mai des întâlnită fiind cianoza și hipoxia, de unde necesitatea inițierii tratamentului chirurgical în primii ani de viață.

Având în vedere domeniul vast al malformațiilor cardiace complexe, ținând seama de experiența clinicii noastre - pe o perioadă de 23 de ani - am analizat derivațiile sistemico-pulmonare ca metodă de tratament chirurgical paliativ în malformațiile cardiace congenitale.

Scopul procedurilor paliative a fost:

1. creșterea debitului sanguin pulmonar;
2. ameliorarea saturației de oxigen;
3. creșterea și dezvoltarea ramurilor pulmonare hipoplazice;
4. creșterea ventriculului stâng prin punerea sub sarcină.

¹Disciplina de Semiologie Chirurgicală, Universitatea de Medicină și Farmacie, Centrul de Cardiologie, Clinica de Chirurgie Cardiovasculară Târgu - Mureș

²Centrul de Cardiologie, Clinica de Chirurgie cardiovasculară Târgu - Mureș

Primit la redacție: 20.08.1998

Adresa pentru corespondență: Emil Făgărășan, Centrul de Cardiologie, Clinica de Chirurgie Cardiovasculară Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr 50

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul actual se bazează pe cazuistica Clinicii de Chirurgie cardiovasculară din Târgu - Mureș în perioada 1975 - 1997. Tratamentul malformațiilor cardiace congenitale este complex aceasta având în general indicație de tratament chirurgical, incluzând procedee paliative și corecții totale chirurgicale.

În clinica noastră, începând din 1982 până în 1997, s-au efectuat un număr de 248 de shunturi sistemico-pulmonare la pacienți cu vârste între 3 luni și 37 ani cu o medie de vârstă de 5,2 ani. Repartiția pe sexe a pacienților a fost următoarea: 130 pacienți de sex masculin și 118 pacienți de sex feminin. Toți pacienții la care s-a practicat shuntul sistemico-pulmonar ca metodă de tratament paliativ al malformațiilor cardiace erau sever simptomatici prezentând cianoză, crize hipoxice și hemoconcentrație. Diagnosticul pozitiv s-a pus prin explorare invazivă hemodinamică și cineangiografică.

Tabelul I. Afecțiunile pentru care s-au efectuat shunturi sistemico-pulmonare au fost următoarele:

Malformații cardiace congenitale	Număr cazuri	%
Tetralogia Fallot	161	64,91
Transpoziția marilor vase cu stenoză pulmonară	24	9,67
Atrezie tricuspidă	21	8,46
Ventricul drept cu cale dublă de eiecție și stenoză pulmonară	20	8,06
Atrezie de arteră pulmonară	12	4,83
Ventricul unic	10	4,03

Tehnica chirurgicală este în prezent standardizată, depinzând de anatomia arterei subclaviculare și a celei pulmonare. Prin toracotomie laterală dreaptă sau stângă se pătrunde în cavitatea pleurală. Se retrage plămânul spre hil. Incizia pleurei mediastinale cu evidențierea originii arterei subclaviculare sau a trunchiului brahiocervical. Disecția în hilul pulmonar cu evidențierea arterei pulmonare. Datorită abundenței circulației colaterale necesită frecvent hemostază prin electrocoagulare. Ca dificultăți la acest timp pentru abordul pulmonar drept uneori s-a sacrificat vena azygos. Se clampează lateral artera pulmonară înainte de prima bifurcație a arterelor lobare superioare. Bolnavii cu hemoglobină și hematocrit mari se anticoagulează cu 1mg/kgc de heparină. Se practică arteriotomie longitudinală și anastomoză termino-laterală cu o proteză tubulară, suturat cu fir Prolene 6/0 fir continuu. Se clampează urgența arterei subclaviculare, arteriotomie longitudinală și anastomoză termino-laterală cu

proteza, suturată cu fir Prolene 6/0 fir continuu. Înainte de a efectua anastomoză proximală se ajustează lungimea protezei, lungimea în exces putând cauza cuduri anormale care pot determina tromboze secundare, proteza scurtă putând genera tracțiuni pe artera pulmonară ce duc în perspectivă la distorsiuni și stenoze ale arterei pulmonare. Urmează declamparea arterială și hiperinflația cu balonul a plămânului atelectatic. În acest moment se percepe trilul caracteristic al shuntului. Eventualele puncte de hemoragie de la nivelul anastomozelor se opresc prin aplicarea a 2-3 puncte de hemostază cu fire suplimentare. Postoperator, bolnavii sunt anticoagulați minim pe o perioadă de 6-9 luni până la endotelizarea protezei, fiind digitalizați sau nu în funcție de prezența sau absența fenomenelor de insuficiență cardiacă. Ca și incidente și complicații imediate pot fi citate lezarea nervului laringian recurent, lezarea plexului cervical, lezarea ductului toracic urmată de limforagie sau chilotorace.

Tabelul II. Materiale utilizate în efectuarea shuntului sistemico-pulmonar

Material protetic	Număr cazuri	%
Gore Tex	198	79,84
Vena safenă homologă	39	15,73
Pericard heterolog	9	3,63
Dura mater	1	0,40
Vena safenă autologă	1	0,40

REZULTATE

Ca o consecință a acestor procedee se obține suprimarea crizelor hipoxice cu dispariția acidozei și scăderea policitemiei la valori ale Hgb și Htc normale, cu toate consecințele - dispariția riscului trombozelor secundare, ameliorarea factorilor de coagulare, dispariția complicațiilor cerebrale, o dezvoltare somatică adecvată și o toleranță la efort bună.

Din punct de vedere reologic am constatat ameliorarea factorilor de coagulare cu scăderea consecutivă a hemoragiei postoperatorii la pacienții supuși ulterior unei corecții totale chirurgicale secundare.

Mortalitatea postoperatorie a fost de 3,62% (9 pacienți din 248) pe parcursul acestei perioade, 4 dintre pacienții operați au decedat în perioada imediat postoperatorie, în prima lună decedând încă 5 pacienți.

Urmărirea postoperatorie a cuprins 92,5% din totalul de pacienți operați în această perioadă; pacienții au fost examinați la 1, 3, 6, 12 luni de la data intervenției chirurgicale, ulterior fiind reevaluați anual în vederea realizării corecției chirurgicale

totale. La aceste controale pacienții au fost examinați clinic, electrocardiografic, radiologic de rutină; echocardiografic și hemodinamic înainte de corecția chirurgicală totală.

Durata medie între intervenția chirurgicală paleativă - shuntul sistemic-pulmonar - și intervenția chirurgicală de corecție totală a fost în medie de 3,5 ani, considerând că depășirea acestui interval duce la apariția hipertensiunii pulmonare secundare.

DISCUȚII

Indicația de corecție paliativă sau corecție totală depinde de anatomia malformației cardiace, pretabilă sau nu unei corecții totale primare precum și de experiența colectivului în tratamentul cardiopatiilor congenitale cianogene. Pe lângă tetralogia Fallot, alte malformații cardiace beneficiază de shunt sistemic-pulmonar, rezolvarea acestora intrând în competiție cu aplicarea anastomozelor cavo-pulmonare^{2,3} care, atunci când nu există posibilitatea corecției totale imediate, oferă avantajul ameliorării condițiilor hemodinamice ale ventriculului drept. Dintre aceste malformații, cele care au fost incluse în acest lot de studiu sunt:

-atrezia tricuspidă, anastomoza sistemic-pulmonară fiind o soluție de elecție când calibrul mic al ramurii drepte a arterei pulmonare sau presiunea arterială pulmonară ridicată contraindică anastomoza cavo-pulmonară sau operația Fontan;⁴

-atrezia pulmonară valvulară;
-ventriculul unic cu stenoză pulmonară;
-transpozițiile complete de vase mari cu stenoză pulmonară, când corecția lor totală este imposibil de realizat;
-ventricul drept cu cale dublă de eiecție și stenoză pulmonară.

Materialul prostetic cel mai utilizat a fost tubul de GoreTex datorită calităților sale:

-rata crescută de permeabilitate;
-endotelizarea rapidă după 6 - 8 luni;
-se pretează și la dimensiuni mici ale arterei subclavie de 3-5mm;
-pliabilitate foarte bună;
-preț de cost scăzut.

Procedeu paliativ preferat în clinică a fost shuntul Blalock Taussig⁵ modificat de De Laval,⁶ datorită multiplelor avantaje oferite:

-abord tehnic facil în special la nou-născuți și sugari;⁷

-incidența scăzută a insuficienței cardiace și a bolii vasculare pulmonare secundară fluxului excesiv;⁹

-rata de permeabilitate bună la 2 - 3 ani postoperator;⁹

-frecvența scăzută a stenozei pulmonare iatrogene;

-abordul relativ ușor al shuntului în vederea suprimării înaintea corecției totale;¹⁰

-creșterea indexului pulmonar (aria secțiunii $Apdr+stg/m^2$;^{11,12,13}

-creșterea în dimensiuni a VS prin volumul enddiastolic.^{14,15}

CONCLUZII

Shunturile sistemic-pulmonare constituie o metodă fiabilă de tratament paliativ la grupe de vârstă între 3 luni și 7 ani.

La malformațiile congenitale complexe, fără perspective de corecție secundară, constituie una din metodele de elecție.

Mortalitatea scăzută și rezultatele bune obținute încurajează aplicarea metodei în continuare în vederea pregătirii corecției secundare.

Shuntul cu vena safenă homologică constituie o premieră în utilizarea acestui tip de material.

BIBLIOGRAFIE

- 1 SEBENING F, LAAS J, MEISNER H - *The treatment of Tetralogy of Fallot: early repair or palliation?* J Thor Cardiovasc Surg, 1984; 32:201-207
- 2 STARK J, DE LEVAL M - *Surgery for Congenital Hearts Defects*, first edition Grune&Stratton; 1983
- 3 ALDO R CASTANEDA et al - *Cardiac surgery of the neonate and infant*; WB Saunders Company, 1994
- 4 CHOUSSAT A, FONTAN E, BESSE P, et al - *Selection criteria for Fontan procedure*. Pediatric Cardiology, RH Anderson, A Shinebourne, eds Edinburgh, Churchill Livingstone, 1978:559-566
- 5 BLALOCK A, TAUSSIG BH - *The surgical treatment of malformation of the heart - in which is pulmonary stenosis or pulmonary atresia*, in LAMA 1945; 128:189-202 / republicat în LAMA 1984; 251, 16:2123-2138
- 6 LEVAL MR, MCKAY R, JONES M et al - *Modified Blalock-Taussig shunt. Use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts*. J Thor Cardiovasc Surg, 1981:112
- 7 ROTH MS, HARDESTY RL, SIEWERS RD et al - *Blalock shunt: Procedure of choice in infants*. J Cardiovasc Surg 1984; 25, 1:1-4
- 8 WOOLF PK, STEPHENSON LW, MEIJBOOM E et al - *A comparison of Blalock-Taussig, Waterston, and Polytetrafluorethylene shunts in children less than two weeks of age*. Ann Thor Surg, 1984; 38:1
- 9 BOVE EL, SONDHEIMER HM, BYRUM CJ et al - *Pulmonary hemodynamics maintenance of palliation following polytetrafluorethylene shunts for cyanotic congenital heart disease*. Am Heart J 1984; 108, 2:366-369
- 10 DELORES D, ISHMAEL RG - *Department of Pediatrics, Surgery and pathology*, New York University Medical Center, USA. Pediatric Cardiology, 1984; 5:13-18
- 11 GUYTON RA et colab - *The Blalock-Taussig Shunt*. J Thor Cardiovasc Surg, 1983; 85, 6:917
- 12 DI DONATO RM, JONAS RA, LANG P et al - *Neonatal repair of tetralogy of Fallot with and without pulmonary atresia*. J Thor Cardiovasc Surg, 1991; 101:126-137
- 13 NAKATA S, INNOI Y, TAKANASHI Y, et al - *A new method for the quantitative standardization of cross sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart disease with decreased pulmonary blood flow*. J Thor Cardiovasc Surg, 1984; 88: 610
- 14 BRANDT III BERKELEY, CAMACHO JA, MAHONEY LT - *Growth of the pulmonary arteries following blalock-taussig shunt*; Ann Thor Surg 42; S1-S4 Suppl. 1986
- 15 YASUAKI NAITO MD, TSUYOSHI FUJITA MD, TOSHIKATSU YAGIHARA MD et al - *Usefulness of left ventricular volume in assessing Tetralogy of Fallot for total correction*. Am J Cardiol 1985; 56:356-359

Infecția cu *Helicobacter pylori* la copii cu durere abdominală recurentă

Amalia Făgărășan¹, Constantin Rusnac²

Posibilitățile efectuării endoscopiei la copil, precum și identificarea microorganismului *Helicobacter pylori* au dus la reevaluarea frecvenței și importanței bolilor gastroduodenale (gastrita, ulcerul gastric și duodenal) în patologia copilului. În acest sens s-a efectuat un studiu endoscopic pe un lot de 62 de copii care prezentau dureri abdominale recurente cu caracter organic, la care s-au pus în evidență modificări histologice în 19 cazuri, respectiv 30,6%. Infecție cu *Helicobacter pylori* a fost găsită la 5 copii. Cuvinte cheie: examen endoscopic, *Helicobacter pylori*, copil.

The modern tehnic available for the investigation of the gastrointestinal tract, demonstrate the importance of gastroduodenal diseases in children's pathology. The authors have explored with endoscopic investigation 62 children with recurrent abdominal pain organic. They have found 30,6% abnormal histological.

Keyword: endoscopic investigation, *Helicobacter pylori*, child.

Helicobacter pylori infectează 50% din populația lumii.^{8,12,15} Infecția apare în mod uzual în copilărie și este întâlnită într-un procent ridicat la adult. Ea este distribuită neuniform pe planetă, fiind mai comună țărilor cu un nivel socio-economic mai scăzut. Prevalența infecției crește cu vârsta, fiind mai ridicată în țările în curs de dezvoltare, unde și vârsta la care are loc invazia în organism este mult mai mică.^{1,4,11} Vârsta la care este dobândită infecția poate fi foarte importantă în determinarea evoluției bolii; posibilitatea de instalare a atrofiei va fi mult mai mare dacă infecția este dobândită în prima parte a vieții, infecția din timpul copilăriei are ca efect distrugerea masivă a mucoasei gastrice, din care rezultă reducerea secreției de acid și o mică ulceratie.^{3,9,16}

Cum produce *Helicobacter pylori* boala este încă este foarte neclar; multe mecanisme patogene au fost implicate, între care sunt incluși factorii ce favorizează colonizarea, permițând supraviețuirea microbului și menținerea infecției care cauzează boala.^{3,7,12}

Lucrarea de față urmărește studierea endoscopică a copiilor care prezentau dureri abdominale cu caracter recurent (DAR) în vederea evidențierii unor modificări histologice și eventual pentru a stabili corelații cu caracterele DAR.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pe baza datelor prezentate mai sus, culese din diverse materiale bibliografice și a unor constatări personale că mulți copii internați în serviciul nostru cu DAR prezentau manifestări ce permiteau încadrarea diagnostică pentru gastrită sau boală ulceroasă, mi-am propus efectuarea unui studiu endoscopic pe un lot de 62 de copii, cu vârsta cuprinsă între 10 ani și 11 luni și 17 ani și 6 luni, deci vârsta medie a lotului a fost de 13,8 ani, dintre care 41 au fost de sex feminin (66,12%), iar 21 de sex masculin (33,87%), în perioada 1994-1996. Explorarea endoscopică a fost efectuată în serviciul de explorări endoscopice a Clinicii Medicale nr. 1 din Târgu - Mureș.

Indicația majoră a endoscopiei gastro-intestinale superioare a fost durerea abdominală recurentă, în condițiile în care rezultatul radiografiei esogastroduodenale baritate a fost neconcludent. Am folosit criteriile de încadrare în durere organică conform Database Pediatric:

- durere abdominală însoțită de vărsătură;
- masă abdominală sau distensie;
- anemie, hematohinezie sau melenă;
- diaree(cu sau fără sânge);
- retard al creșterii;
- grețuri sau vărsături;
- leziuni perianale;
- scădere în greutate.

Din motive obiective am fost în imposibilitatea de a face testări serologice pentru

¹Clinica Pediatrie I - Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Clinica Pediatrie III - Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Primit la redacție: 25.11.1998

Adresa pentru corespondență: Amalia Făgărășan, Clinica Pediatrie I, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38

identificarea infecției la lotul studiat și tot din limitări tehnice nu am putut cuprinde în lot copii sub vârsta de 10 ani.

Pentru fiecare pacient am căutat în anamneză ingestia de medicamente cu potențial ulcerogen (antiinflamatoare nesteroidiene, anticoagulante). Au fost excluși din lot cei cu tratamentele sus menționate. Pentru endoscopie s-a folosit panendoscopul de tip Olympus CFXQ-30. S-a practicat în toate cazurile biopsie de la nivelul antrului. Fragmentele bioptice au fost fixate și lucrate după metoda May-Grunwald-Giemsa. Fiecare biopsie a fost citită de doi anatomopatologi de la Clinica de anatomie patologică a UMF Târgu-Mureș.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din totalul de 62 endoscopii gastrointestinale superioare efectuate, s-a constatat că 19, respectiv 30,6% prezentau aspecte histologice anormale, elocvente pentru gastrită. Gradele de inflamație au fost variabile. Infiltratele inflamatorii au fost constituite din polimorfonucleare neutrofile, limfocite și câteva eozinofile.

Tabelul I. Aspectele histologice ale biopsiilor prelevate

Total copii	Aspect histologic normal	Aspect histologic anormal
62	43	19

Aspectele endoscopice găsite la cei 19 copii au fost: gastrită cronică superficială la 9 copii, bulbită la 5 copii și ulcer duodenal la 4 copii, situație redată în tabelul II.

Tabelul II. Aspectul endoscopic

Total copii	Gastrită cronică superficială	Bulbită	Ulcer duodenal
19	9	5	4

Aspectul găsit cel mai frecvent este acela de gastrită antrală nodulară. Prezența leziunii de gastrită antrală nodulară este explicată în literatura de specialitate^{6,14,15} ca un răspuns local particular întâlnit doar la copil, el neapărând la populația adultă. În general se afirmă că la copil reacția limfoidă este mai exprimată.

Histologic s-a decelat infiltrat inflamator celular mixt: plasmocite, limfocite, polimorfonucleare și doar în 2 cazuri eozinofile.

Un obiectiv esențial al studiului meu a fost acela de a urmări prezența de *Helicobacter pylori* atât la pacienții cu leziuni histologic anormale cât și la cei cu aspect histologic normal.

În tabelul III voi reda rezultatele studiului:

Tabelul III.

Leziune endoscopică	Gastrita cronică superficială	Bulbită	Ulcer duodenal	Fără leziune endoscopică
Infecție cu <i>H. pylori</i>	7	5	3	0
Fără infecție cu <i>H. pylori</i>	2	0	1	43

Așa cum este descris și în literatura de specialitate,^{3,11,15} *Helicobacter pylori* este un agent patogen a cărui prezență în stomac se asociază cel mai frecvent cu gastrita. În absența *Helicobacter pylori* gastrita este foarte rară (situație descrisă mai ales în patologia adultului).

Inițial apare episodul acut de gastrită cu durată variabilă, de la săptămâni la luni, după care urmează transformarea într-o inflamație cronică cu apariția de macrofage, limfocite, plasmocite.

Frecvent localizarea gastritei este antrală, zonă a stomacului care nu secretă acid. Mecanismul prin care *Helicobacter pylori* determină inflamația este încă destul de puțin clarificat, existând o serie de explicații.^{10,13}

Un aspect clinic care ne-a atras atenția a fost acela că durerea abdominală recurentă a fost frecvent asociată cu meteorismul și anorexia. Deși în literatură se citează^{10,14,15} că hematemeza este o manifestare clinică constantă alături de durerea abdominală recurentă la cei infectați cu *Helicobacter pylori*, în lotul nostru nu am decelat decât un procent de 12,5%, ceea ce nu este semnificativ.

Rezultatele endoscopiei la cei 19 copii au arătat un aspect deosebit de interesant, acela de floră asociată infecției cu *Helicobacter*. Situația este redată în tabelul IV:

Tabelul IV.

Leziune endoscopică	Gastrită superficială	7	Ulcer duodenal	5
Floră asociată	<i>Candida albicans</i>	3	<i>Candida albicans</i>	2

În literatura de specialitate acest aspect este amplu relatat,^{14,15,16,21} explicația este incomplet prezentată; se pare că microorganismul cauzează o inflamație cronică activă a stomacului ce poate eventual conduce la atrofia mucoasei, făcând posibilă și datorită unui răspuns particular al gazdei, o infestare fungică sau parazitară.

Din rezultatele studiului reiese că nu doar gastrita este asociată cu *Helicobacter pylori* ci și ulcerul duodenal. Înțelegerea modalității în care *Helicobacter pylori* poate determina leziune ulcerativă este foarte bine cunoscută, dar explicația faptului că un microorganism ce

colonizează doar epiteliul gastric produce o inflamație a duodenului este mai dificilă - aceasta ar fi aceea a prezenței zonelor de metaplazie gastrică la nivelul duodenului (metaplazia gastrică la copil însă este neobișnuită, ei având secreție acidă mai scăzută decât adultul).^{14,17}

Dovada faptului că *Helicobacter pylori* este responsabil de apariția ulcerului duodenal rezidă din evidențele epidemiologice și din efectele terapiei antimicrobiene aplicate.^{7,5,6,9,13}

Studii efectuate arată că 95% dintre bolnavii cu ulcer duodenal sunt infectați cu *Helicobacter pylori*; întrebarea care se pune este de ce nu toți bolnavii infectați cu *Helicobacter* nu fac ulcer peptic. Răspunsul a fost că există diferențe între răspunsurile imune ale fiecărei gazde și virulența microorganismelor (se pare că cele mai virulente microorganisme sunt acelea ce secretă o citotoxină vacuolară).^{8,17}

Tabelul V. Relația între gastrită, boală ulceroasă și infecția cu *Helicobacter pylori*

Diagnostic histologic	Colorație May-Grunwald-Giemsă pentru <i>H. pylori</i>	
	Pozitiv	Negativ
Gastrită (singură)	3	6
Ulcer duodenal + gastrită	2	5
Ulcer gastric + gastrită	0	3

Referitor la prezența *Helicobacter pylori* putem afirma că ea a fost pozitivă la 3 cazuri în prezența leziunilor histologice de tip gastrită și la 2 cazuri în prezența gastritei asociată cu ulcerul duodenal.

Aspectul endoscopic observat a fost de gastrită antrală nodulară la 3 cazuri și de imagini peteșiale la 2 cazuri. După cum am prezentat pe larg în partea generală, gastrita este un diagnostic comun, des utilizat de clinicieni, de multe ori confundat cu manifestări dispeptice neclar conturate clinic care ar putea avea originea la nivelul diferitelor organe ale tubului digestiv sau reflectând suferințe ale unor organe extradigestive. Gastrita nu o poți defini numai pe baza criteriilor clinice, parametrii endoscopici rămânând suverani pentru stabilirea diagnosticului corect.^{10,11}

Infecția cu *Helicobacter pylori* este relativ rară la copiii examinați: doar 5 cazuri dintr-un total de 62(8,06%). Ne exprimăm regretul că nu am avut posibilitatea de a face și determinări serologice pentru dovedirea infecției, mai ales în cazul celor cu *Helicobacter pylori*.

Numărul de copii găsiți cu modificări histologice anormale - 30,6%, justifică pe bună dreptate utilizarea endoscopiei în investigarea copiilor cu dureri abdominale recurente. Aspectul

histologic descris la copiii cu gastrită a fost: gastrită cronică superficială cu hipertrofia foveolelor și metaplazia intestinală a epiteliului de suprafață.

Un alt aspect pus în evidență de acest studiu a fost că boala ulceroasă la copilul mare poate scăpa nediagnosticată prin efectuarea doar a radiografiei baritate esogastroduodenale, negăsindu-se decât semne indirecte, ea fiind evidențiată doar prin endoscopie.

Am încercat stabilirea unor caractere ale durerii abdominale la copii cu modificări histologice, dar nu am reușit găsirea unor aspecte particulare. Hematemeza a fost o manifestare ce poate completa tabloul clinic al bolnavilor infectați cu *Helicobacter pylori*. Doi dintre pacienții identificați cu *H. pylori* au prezentat hemoragie digestivă superioară.

Un alt aspect pe care l-am constatat a fost că *Helicobacter pylori* nu a fost evidențiat la nici un copil cu mucoasă gastrică normală. Dacă la 20-30% dintre adulți *Helicobacter pylori* poate popula stomacul fără să producă inflamație, acest aspect nu este cunoscut la copil. Rezultatele obținute de noi sunt asemănătoare cu cele prezentate în literatura de specialitate.

CONCLUZII

Aspecte endoscopice anormale au fost identificate la 30,6% din copiii investigați endoscopic, care prezentau ca manifestare clinică majoră durerea abdominală cu caracter recurent.

Endoscopia gastrointestinală superioară rămâne o etapă diagnostică necesară evaluării corecte a unui copil cu durere abdominală cu caracter recurent, organic.

În stabilirea diagnosticului corect de gastrită la copil este nevoie de găsirea acelor modificări endoscopice caracteristice, deoarece un diagnostic pus doar pe baza unei simptomatologii nespecifice este nefondat.

Asocierea hematemezei cu durerea abdominală recurentă la copil orientează către o posibilă infectare cu *Helicobacter pylori*.

BIBLIOGRAFIE

1. GOODWIN CS, ARMSTRONG JA, CHILVERS T et al - *Transfer of Campylobacter Pylori and Campylobacter Mustelae to Helicobacter Pylori comb nov and Helicobacter Mustelae comb. nov. respectively* Int. J Syst Bacteriol, 1989; 39:397-405
2. LOPEZ-BREA M, SANZ JS, SUAREZ P et al - *Seroepidemiological study of Helicobacter pylori infection in Spanish children by a latex agglutination test*. Ital J Gastroenterol 1991; 9(supl. 2), 13(abstract).

- 3 CADRENAL S, GLUPEZYNSKY Y, LABB E et al - *Campylobacter Pylori in children*. In: Menge H, Gregor M, Tytgat GNJ and Marshall BJ (eds), *Campylobacter Pylori*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1988:110-115
- 4 DRUMM B, O BREIN A, CUTZ E et al - *Campylobacter association primary gastritis in children*. *Pediatrics*, 1987; 2:192-195
- 5 ORMAND JE, TALLEY NJ - *Helicobacter pylori - Controversies and an approach to management*. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:414-426
- 6 ALBENQUE M, TALL F, DABIS F et al - *Epidemiological study of Helicobacter pylori transmission from mother to child in Africa transmission by saliva in Burkina Faso*. *Rev esp Enferm Apar Dig* 1990; 78(suppl. 1):48
- 7 RUUWS EAJ, TYTGAT GNS, MORRIS A - *Ingestion of Campylobacter pyloridis gastric ph*. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:192-199
- 8 The EUROGAŠT Study Group: *Epidemiology of, and risk factors for Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations*. *Gut* 1993; 34:1672-1676
- 9 WEBB PM, KNIGHT T, GREAVES S et al - *Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in childhood; evidence for person to person transmission in early life*. *BMJ* 1994; 308:750-753
- 10 AXON ATR, BELL GD, JONES RH et al - *Guidelines on appropriate indications for upper gastrointestinal endoscopy*. *BMJ* 1995; 310:853-856
- 11 ANDREICA V, ANDREICA M - *Infecția cu Helicobacter pylori în bolile stomacului și duodenului*, Ed Hippocrate, Sibiu, 1994:49-84
- 12 A guide to *Helicobacter pylori*, 1996 Science Press Limited, 34-42 Cleveland Street, London, W1P 6LB, UK
- 13 PYTKO J, KARCZEWSKA E, MAJKA J, KONTUREK SJ - *Oral cavity as permanent reservoir of H. pylori and potential source of gastric reinfection*. *Gut* 1996; 39(Suppl 2):A87. (Abstract)
- 14 VAN DER HULST RWM, TYTGAT GNJ - *Helicobacter pylori and peptic ulcerdiseases*. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(Suppl.220):10-18. Review article)
- 15 TALLEY NJ, RAWES EA, DE KASTER EH - *Campylobacter pylori: Diagnosis and treatment* *Clin Gastroenterol* 1989; 11:s49-s53
- 16 MARSHALL BJ, WARREN JR - *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*. *Lancet* 1984; i:1311-1315
- 17 SIPPONEN S, SEPPALAK K et al - *Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis*. *Gut* 1989; 30/7:922-929



Considerații epidemiologice asupra epitelioamelor palpebrale

Monica Gavriș¹, I Horge¹, S Gavriș²

Studierea caracteristicilor epidemiologice ale epitelioamelor palpebrale este importantă datorită frecvenței crescute a acestei localizări și a ratei înalte de curabilitate în stadiile I și II TNM. Material și metodă: Studiu retrospectiv al cazuisticii Spitalului Militar și Institutului Oncologic Cluj - Napoca care cuprinde 244 pacienți cu epitelioame palpebrale confirmate histologic în perioada 1984 - 1994. S-a urmărit distribuția cazuisticii în funcție de vârstă, sex, tipul histologic, forma anatomo-clinică, localizarea topografică și stadiul clinic TNM. Rezultate: Studiul nostru evidențiază frecvența crescută a epitelioamelor palpebrale la pacienții cu vârstă cuprinsă între 61-70 de ani (90 cazuri), de sex feminin (143 cazuri), de tip histologic bazocelular (191 cazuri). Cea mai frecventă formă anatomo - clinică este cea infiltrativă (100 cazuri), stadiile I și II TNM (215 cazuri), având localizarea preponderentă la nivelul pleoapei inferioare (130 cazuri) și cantusul palpebral intern (87 cazuri). Concluzii: Epitelioamele palpebrale apar cu frecvență maximă la persoanele în vârstă, expuse prelungit și intens la soare și sunt localizate preponderent la nivelul pleoapei inferioare și al cantusului palpebral intern. Apar sub forma unor zone infiltrate sau infiltrativ - ulcerate, care în acest context trebuie considerate „suspecte”.

Cuvinte cheie: epidemiologie, epiteliom palpebral

Am. The study of the palpebral epitheliomas characteristics owed to a high frequency of this localization as well as to its high rate of curability. Material and method. The review study on casuistry of the Military Hospital and Oncologic Institute from Cluj - Napoca between 1984 - 1994, comprises 244 patients with palpebral epitheliomas histologically confirmed. This casistry was followed taking into account the age, sex, histological type, the anatomo-clinical presentation, the localization of the tumor and TNM clinical stage. Results: The study shows the high frequency of the palpebral epitheliomas in patients aged between 61-70 years (90 cases), especially women (143 cases), the basocellular type (191 cases). The most frequent anatomo-clinical presentation is the infiltrative type, TNM I and II stages, having its main localization at the inferior lid (130 cases) and medial canthus (87 cases). Conclusions. The palpebral epitheliomas appear mostly in the elderly persons (60 - 80 year old), exposed to the sun for a long time and it is placed mostly at the level of the inferior lid and of the medial canthus. They appear under the form of infiltrated areas or ulcerated areas which in this context must be considered "suspicious".

Key words: epidemiology, palpebral epitheliomas

Cea mai frecventă neoplazie umană este reprezentată de cancerul cutanat, iar dintre tumorile maligne cutanate, epiteliomul bazocelular este cel mai des întâlnit.²⁹ El reprezintă 90% din tumorile maligne ale regiunii orbitare.²⁵

Cauza inițială a epitelioamelor palpebrale rămâne încă necunoscută. Totuși, progresul cercetărilor a permis evidențierea unor factori cu rol important etiopatogenic. Cea mai frecventă asociere etiologică este expunerea intensă și prelungită la radiația solară a persoanelor de rasă albă, în decadele 6-7 de vârstă, cu leziuni preexistente, dar poate să apară și de novo.

Epitelioamele palpebrale sunt considerate mai frecvente la persoanele cu vârstă cuprinsă între 60-80 de ani,^{6,8,13,15,22,24,26} dar există studii care arată că 5-15% apar la persoanele cu vârstă cuprinsă între 15-40 de ani.^{8,22,24,26}

În epitelioamele palpebrale, ca și în alte forme de cancer cutanat, „priceperea” cu care se aplică terapia poate fi mai importantă decât alegerea metodei. Tratatamentul epitelioamelor palpebrale se reduce adesea la alegerea între îndepărtarea lor prin mijloace chirurgicale și distrugerea lor prin mijloace radiologice sau crioterapie. Tratatamentul acceptat astăzi de cei mai mulți autori^{1,6,8,10,22,24} este tratamentul chirurgical, în primul rând chemochirurgia Mohs care permite o exereză controlată histologic, fără a mai fi necesare margini largi de siguranță în țesut sănătos.⁷ Sunt în curs de evaluare și alte tratamente ca:

¹Spitalul Militar, Cluj - Napoca

²Institutul Oncologic, Cluj-Napoca

Primit la redacție: 12.06.1998

Adresa pentru corespondență: Monica Gavriș, Spitalul Militar, Cluj - Napoca

chimioterapia locală și sistemică, imunoterapia cu interferon, fototerapia dinamică, tratamentul cu retinoizi, a căror eficacitate nu este clar demonstrată.^{19,21,28}

Scopul lucrării este studierea caracteristicilor epidemiologice ale epitelioamelor palpebrale, datorită frecvenței crescute a acestei localizări și a ratei înalte de curabilitate în stadiile I și II TNM.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a efectuat un studiu retrospectiv pe 224 cazuri de epitelioame palpebrale, tratate la Spitalul Militar și Institutul Oncologic în perioada 1984-1994. Toate cazurile au fost confirmate histologic, iar melanoamele maligne palpebrale, cât și alte tipuri histologice au fost excluse din studiu.

Au fost studiate foile de observație, analizându-se distribuția cazuisticii în funcție de vârstă, sex, tipul histologic, forma anatomico-clinică, localizarea topografică și stadiul clinic TNM.

REZULTATE

În perioada analizată au fost tratate în cele două spitale un număr de 244 de epitelioame palpebrale confirmate histologic.

Vârsta pacienților tratați a fost cuprinsă între 28 și 91 de ani. Din cei 244 pacienți, 143 au fost femei și 101 bărbați. Distribuția cazuisticii în funcție de grupa de vârstă și sex este redată în figurile 1 și 2.

Distribuția cazurilor în funcție de tipul histologic este următoarea: 191 (78,28%) epitelioame

□ bărbați 101 cazuri
■ femei 143 cazuri



Figura 2. Distribuția cazurilor în funcție de sex (n=244)

□ bazocelular - 19 cazuri
■ spinocelular - 53 cazuri

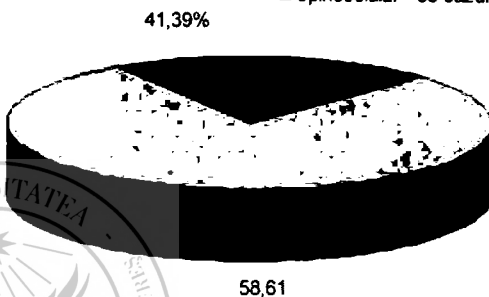


Figura 3. Distribuția cazurilor în funcție de tipul histologic (n=244)

bazocelulare (EBC) și 53 (21,72%) epitelioame spinocelulare (ESC) (Figura 3).

Formele anatomico-clinice întâlnite sunt următoarele: infiltrative - 100 cazuri (40,98%), infiltrativ-ulcerative - 82 cazuri (33,61%), ulcerative - 53 cazuri (21,72%) și vegetante - 9 cazuri (3,69%) (Figura 4).

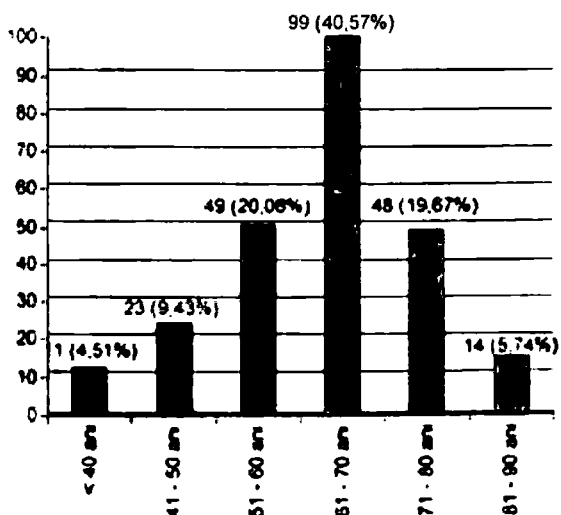


Figura 1. Distribuția cazurilor în funcție de grupa de vârstă (n=244)

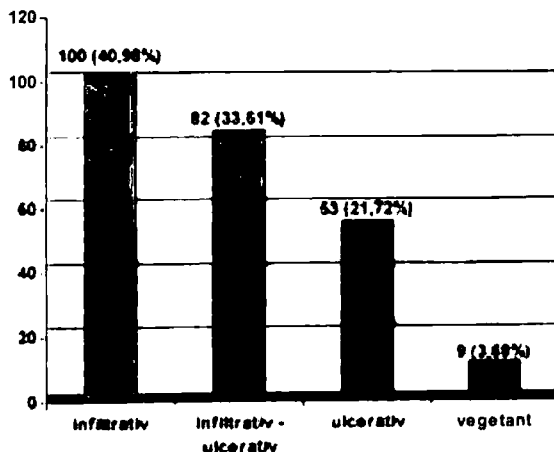


Figura 4. Distribuția cazurilor după forma anatomico-clinică a tumorii (n=244)

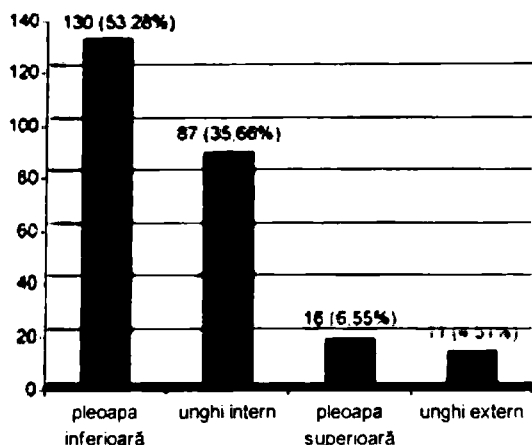


Figura 5. Distribuția cazurilor în funcție de topografia tumorii (n=244)

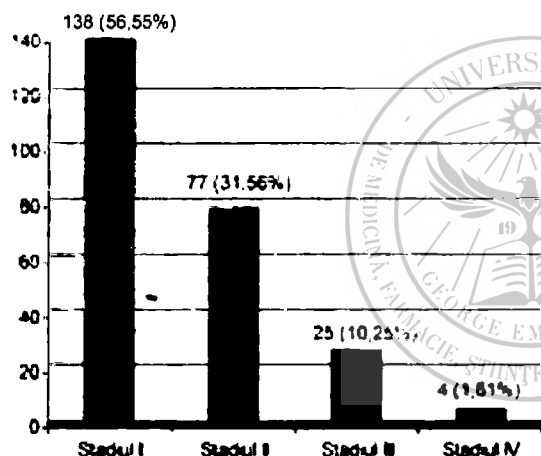


Figura 6. Distribuția cazurilor după stadiul clinic - TNM (n=244)

Localizarea topografică a tumorilor a fost următoarea: 130 la nivelul pleoapei inferioare (53,28%), 87 la nivelul cantusului palpebral intern (35,66%), 16 la nivelul pleoapei superioare (6,55%) și 11 la nivelul cantusului palpebral extern (4,51%) (Figura 5)

Toate epitelioamele palpebrale au fost stadializate preterapeutic conform criteriilor TNM ale UICC. Distribuția pe stadii este următoarea: 138 - stadiul I (56,55%), 77 - stadiul II (31,56%), 25 - stadiul III (10,25%) și 4 - stadiul IV (1,64%) (Figura 6).

DISCUȚII

Epitelioamele palpebrale sunt considerabil mai frecvente la persoanele cu vârsta cuprinsă între 60-80 de ani,^{6,8,13,15,22,24,26} dar există studii

care arată că 5 până la 15% apar la persoanele cu vârsta cuprinsă între 15-40 de ani.^{8,22,24,26} A fost raportat un caz de epiteliom bazocelular la un copil de 27 de luni, fără alte afecțiuni.²⁷ În studiul nostru, frecvența maximă s-a constatat la grupa de vârstă 61-70 de ani (40,57%), urmată de grupa 51-60 de ani (20,08%) și grupa 71 - 80 de ani (19,67%). Cazurile cu vârsta sub 40 și peste 80 de ani în studiul nostru au fost sub 5, respectiv sub 6%, date comparabile cu cele din literatură.^{15,16}

În studiul nostru a existat o ușoară predominanță a bolii la sexul feminin (58,61%), fapt constatat și de Cernea⁶, care arată un procent de 63% pentru femei, în timp ce Scat,²⁶ găsește o predominanță a bolii la sexul masculin (56,5%). Considerăm că procentul mai mare la femei nu reprezintă o distribuție particulară a bolii, ci reflectă mai degrabă consecința preocupărilor cosmetice caracteristice acestora.

Epitelioamele bazocelulare au reprezentat majoritatea cazurilor (78,28%). Raportul EBC/ESC este de 3,6:1. Rezultatele din literatură variază în limite foarte largi, de la 3:1¹⁶ la 17:1,¹⁷ până la 39:1.²⁰

În studiul nostru predomină formele anatomo-clinice infiltrative (40,98%) și infiltrativ-ulcerate (33,61%). Formele vegetante au fost mai puține, comparabile cu cele date de Dailey și colab.⁹

Localizarea topografică cea mai frecventă a fost la nivelul pleoapei inferioare (53,28%), fapt constatat și de Cernea și colab.⁶ Older și colab.²² Hornblass și colab.¹⁸ Biro și Price,² care arată procente de 64, 53, 66, 53. Celelalte localizări, în ordine descrescândă, au fost cantusul palpebral intern, pleoapa superioară și cantusul palpebral extern, date comparabile cu cele din literatura de specialitate.^{2,18,22,26}

În studiul nostru remarcăm predominanța crescută a epitelioamelor în stadiile I și II (88,11%), datorită localizării lor vizibile, în proximitatea ochiului, ceea ce alertează bolnavul și aparținătorii, determinându-l să se prezinte la medic. În aceste stadii, epitelioamele beneficiază de tratament chirurgical sau radiologic, cu rată de vindecare cuprinsă între 94-100%.^{1,3,4,5,7,10,11,23} Aceste tratamente sunt puțin costisitoare, bine tolerate, ușor de efectuat, fără accidente majore, iar rata complicațiilor este nesemnificativă. Totuși, există un procent de 11,89% din cazuri (stadiul III și IV TNM) în care mijloacele terapeutice au eficiență redusă. Acest procent este mult mai mare decât cel raportat în literatura de specialitate. El este explicat prin neglijența bolnavilor, prin sfătuirea acestora cu personal nemedical sau sanitar neavizat, precum și prin efectuarea de tratamente intempestive inadecvate sau nemedicale, care accelerează evoluția și întuneacă prognosticul.

În concluzie, orice leziune ce apare de novo sau preexistentă, care își modifică caracterele, trebuie să atragă atenția pacientului și medicului curant, pentru a se prezenta în timp util (stadiul I,II TNM) într-un serviciu de specialitate.

CONCLUZII

Din acest studiu epidemiologic putem trage următoarele două concluzii practice:

1. Orice formațiune tumorală infiltrativă, ulcerată sau vegetantă, care apare de novo sau pe o leziune preexistentă, la o persoană în vârstă, expusă intens și prelungit la soare, trebuie să fie considerată clinic suspectă și îndrumată într-un serviciu de specialitate.

2. Aceeași atitudine trebuie avută în vedere și față de persoanele tinere și mai ales de cele care practică sporturi sau alte activități în aer liber (expunere intensă și prelungită la soare), date fiind observațiile clinice care arată prezența acestor neoplazii în creștere la persoanele cu vârste cuprinse între 15-40 de ani.^{8,22,24,26}

BIBLIOGRAFIE

- 1 AVRIL MF, BENHAMOU E, MARGULIS A et al - *Carcinomes basocellulaires de la face: chirurgie ou radiothérapie? Résultats d'une étude randomisée*. Ann Dermatol Venerol 1994; 121:143-144
- 2 BIRO L, PRICE E - *Dermatologic management of eyelid tumors*. In: Tumors of the ocular adnexa and orbit. A Hornblase (ed) Mosby Co, St Louis, 1979:66-67
- 3 BIRZU I, GRIGORESCU ST - *Radioterapie biofizică și clinică*. Editura Medicală, București, 1975:129-481
- 4 BUATOIS F, COQUARD R, PICA A et al - *Traitement des carcinomes de paupiere de 2 cm ou moins par pradiothérapie de contact*. J Fr Ophtamol 1996; 19:405-409
- 5 BUIUC S, OLTEANU M, ȘTEFAN C - *Oftalmooncologie*. În *Traat de oftalmologie, M Olteanu (ed)*. Editura Medicală, București, 1989; 2:455-461
- 6 CERNEA P și colab - *Tumori maligne palpebrale. Considerații privind 111 cazuri*. Oftalmologie, 1996; 40:361-367
- 7 CHAUSSADE V, GARCÉS JR, UMBERT P - *Chirurgie micrographique de Mohs dans le traitement des carcinomes basocellulaires perioculaires*. Ann Dermatol Venerol, 1994; 122:158
- 8 COX NA - *Basal cell carcinoma in young adults*. Br J Ophthalmol, 1992; 127:26-29
- 9 DAILEY JR, KENNEDY RH, FLAHARTY PH, et al - *Squamous cell carcinoma of the eyelid*. Optal Plast & Reconstr Surg, 1994; 10:153-155
- 10 DUCASSE A - *Tumeurs des paupieres*. J Fr Ophtamol 1991; 14:8-9, 500-509
- 11 FITZPATRICK PJ - *Skin cancer of the head. Treatment by radiotherapy*. J Ophthalmol, 1984; 13:261-266
- 12 FITZPATRICK PJ - *Tumors of the eyelids and their treatment by radiotherapy*. In: Radiotherapy of intracellular and orbital tumors. WE Allberti, RH Saserman (eds), Springer - Verlag, Berlin 1993; 217-275
- 13 FORSEA D, POPESCU R, POPESCU CM - *Compendiu de dermatologie și venerologie*. Editura Tehnică, București, 1996:332-334
- 14 GILLIAND MD, ZAREM HA - *Cutaneous malignancies. Basal and squamous cell carcinoma*. In Comprehensive Textbook of Oncology. AR Moosa, SC Schimpff MC Robson (eds), 1991:1365-1374
- 15 GROSSHANS E - *Les epitheliomas cutanes*. Encycl Med Chir Dermatol 1989; 7:18
- 16 HARRIS TY - *Squamous cell carcinoma*. M Emmett, O'Rourke (eds). In: Malign Skin Tumors. 2nd ed, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1991
- 17 HENKIND P - *Thought on eyelid tumors*. In: Tumors of the Ocular Adnexa and Orbit. A Hornblase (ed). Mosby Co, St. Louis, 1979:51-55
- 18 HORNBLASS A - *Tumors of the ocular adnexa orbit*. Mosby Co, St Louis, 1979
- 19 HUNT MJ, HALLIDAY GM, WEEDON D et al - *Regression in basal cell carcinoma: an immunohistochemical analysis*. Br J Dermatol 1994; 130:1-8
- 20 KWITKO ML, BONIUK M, SIMMERMAN LE - *Eyelid tumors with reference to lesions confused with squamous cell carcinoma. Meridene and errors in diagnosis*. Arch Ophthalmol 1963; 69:193-197
- 21 NGUYEN T, FORNI M, ARMAND JP et al - *Remission complete d'une carcinome spinocellulaire cutane traite par l'association interferon alpha 2a - isotretinoine apres echec des traitements habituels*. Ann Dermatol Venerol 1993; 120:827-829
- 22 OLDER J, QUICKERT MH, BEARD DC - *Surgical removal of basal cell carcinoma of the eyelids, utilizing frozen section control*. Acad Ophthalmol Otolaryngol 1975; 79:658-663
- 23 OLDEER JJ - *Eyelid tumors. Clinical diagnosis and surgical treatment*. Raven Press, New York, 1987
- 24 PEARLMAN GS, HORNBLASS A - *Basal cell carcinoma of the eyelids: a review of patients treated by surgical excision*. Ophthalmic Surg 1976; 7:23-27
- 25 REESE AB - *Tumors of the eye*. 3rd ed Harper & Row, New York, 1976
- 26 SCAT Y, LIOTET S, CARRE F - *Etude epidemiologique de 1705 tumeurs malignes de l'oeil et de ses annexes*. J Fr Ophthalmol 1996; 19:83-88
- 27 STRICK RA - *Skin cancer*. In Cancer Treatment. CM Haskell (ed) WB Saunders CO, 1990:517-532
- 28 SVANBERG A, ANDERSON T, KILLANDER D et al - *Photodynamic therapy of nonmelanoma malignant tumors of the skin using topical gamma - amino-lavulmic acid sensitization and laser irradiation*. Br J Dermatol 1994; 130:743-751
- 29 WILDER RB, KITTELSAN JM, SHIMM DS - *Basal cell carcinoma treated with radiation therapy*. Cancer 1991; 68:2134-2137

Clopixolul în terapia unor psihoze acute și exacerbări ale psihozelor cronice

Gheorghe Grecu, Marieta Grecu - Gaboș, Iosif Grecu - Gaboș, Monica Miron

Includerea celor 53 pacienți cu tulburări psihotice acute sau exacerbarea celor cronice într-un studiu efectuat cu scopul evaluării eficienței clinico-terapeutice a clopixolului administrat pe cale injectabilă (acuphase și/sau depot) sau orală (comprimate) a relevat faptul că după injectarea unei doze de Clopixol - Acuphase (100-150mg) acțiunea disipării fenomenologiei psihopatologice (agitație, tulburări de percepție, gândire și relaționale) la o mare parte din pacienți a durat aproximativ 2-3 zile. După această perioadă, odată cu administrarea aceleiași doze de Clopixol - Acuphase în combinație cu 100 sau 200mg Clopixol depot, starea psihică a bolnavilor s-a ameliorat în mod progresiv. Administrarea clopixolului a produs o diminuare pronunțată și rapidă a fenomenelor psihotice. Astfel, după a 7-a și a 14-a zi de la administrarea clopixolului, prin Scala scurtă de evaluare psihotică (B.P.R.S. - Brief Psychiatric Rating Scale) am constatat o reducere de peste 65% a fenomenologiei psihopatologice. Destul de rapid după injectarea clopixolului acuphase se instalează o stare de sedare a pacienților neliniștiți și agitați, fără a se ajunge la o suprasedare chiar după a doua injecție. Incidența efectelor indesezirabile a fost destul de scăzută comparativ cu cele întâlnite în terapia cu neurolepticele clasice. Astfel, prin efectele sale sedative și antipsihotice rapide dublate de fenomene adverse reduse și de intensitatea slabă, Clopixolul se dovedește a fi mai eficient față de neurolepticele standard în terapia inițială a tulburărilor psihotice acute și a exacerbărilor psihozelor cronice. **Cuvinte cheie:** clopixol, terapie de menținere, schizofrenia

The 53 patients with psychotic acute disorders on the exacerbation of the chronic ones in a study effected for the evaluations of the clinico-therapeutical of the Clopixol administrate in injections of one dose of, Clopixol - Acuphase of (100-150mg) the action of the psychopatolgy phenomenology (agitations, perceptions, thought and relations) at a big (great) number of patients it was almost 2-3 days. After this period, once with the administration of the same dose of Clopixol Acuphase in combination with 100 or 200 mg Clopixol depot, the psychotic fact. of the illness people were better, in a progressive way. Administration of Clopixol produced a pronounced and a fast diminuation of the psychotic phenomenas. So after the 7-th and the 14-th day from the Clopixol administration through short scala of BPRS we saw a reduction of 65% of the psychopatological phenomenas. Pretty fast, after the Clopixol acuphase injection we can see a quite fact of the unquiet and agitate patiens, without an extrainject quite after the second injection. The incidence of the undesirable effects were pretty down in comparison with those from the classical neuroleptic therapy So, through its effects, sedative and antipsychotical, doubled fast by adverse phenomenas and a light intenstity, Clopixol proves to be more efficient beside neuroleptic standard in the initial therapy of the psychotic disorders and of the chronical exacerbations in the psychosis.
Keywords: Clopixol, maintenance therapy, schizophrenia

Schizofrenia, cu prevalență de peste 1% în populația generală, cu debutul cel mai frecvent la începutul vârstei adulte, cu o evoluție îndelungată și tendințe spre cronicizare, reprezintă una din tulburările psihice grave cu care se confruntă psihiatrii pe plan terapeutic.

În tabloul schizofreniei, simptomele sunt grupate în pozitive (halucinații și delire) și nega-

tive (un mare deficit în sferile activității, relațiilor și adaptabilității socio-relaționale, vorbirii, motivației etc.), din care primele sunt mai ușor de controlat cu ajutorul neurolepticelor standard care sunt mai puțin active asupra simptomelor versantului negativ.⁹

Astfel, psihiatrii se găsesc într-o permanentă confruntare cu mari dificultăți terapeutice, pe de o parte cu eficacitatea neurolepticelor clasice și pe de altă parte cu efectele lor indesezirabile.

Cum este vorba de necesitatea unor tratamente de lungă durată, se simțea nevoia

descoperirii unor noi neuroleptice mai eficiente, cu efecte secundare cât mai reduse și cu absorbție lentă pentru a putea fi administrate la intervale de 2 - 4 săptămâni.

Unul din aceste neuroleptice este Clopixolul (Zuclopentixol), din grupa tioxantenelor, care permite un control efectiv al simptomelor pozitive și negative ale schizofreniei și a altor psihoze acute și cronice, inducând în același timp efecte indezirabile reduse atât ca intensitate cât și ca incidență.⁴

Considerăm că am fost privilegiați de firma H Lundbek A/S-DK-2500 Copenhaga din Danemarca, care încă din anul 1965 ne-a pus la dispoziție clopentixolul (Sordinol) pentru efectuarea unui studiu asupra eficienței lui în schizofrenii, delire sistematizate cronice, manii și alte tulburări psihice. După cum se poate vedea din lucrarea publicată de subsemnatul și colab. în anul 1969 (Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia, 14:401 - 407), preparatul avea efecte sedative bune asupra pacienților neliniștiți, agitați și agresivi, urmate apoi de o ameliorare normotimică și îmbunătățirea relațiilor interpersonale concomitent cu reducerea intensității fenomenelor psihotice.

După cum rezultă din literatura de specialitate,^{1,6,7,10} eficiența benefică a Clopixolului în terapia diferitelor tipuri de tulburări psihotice acute și cronice este foarte bine cunoscută și apreciată iar preparatul, sub cele trei tipuri de prezentare (și două căi de administrare: orală și parenterală), se poate utiliza sub formă de drajeuri (5, 10 și 25mg) Clopixol - Acuphase (fiole a 1 ml 50 mg și 2ml, 100 mg și chiar 500 mg) și Clopixol depot (fiole a 1 ml 50 mg, 200 mg).

Astfel, cele trei tipuri de Clopixol cu aceeași substanță activă pot fi administrate în toate fazele tulburărilor psihotice ale pacienților.⁵

Iată motivul pentru care considerăm că abordarea eficienței terapeutice a acestui preparat de elecție, cu efecte indezirabile reduse, în tulburările psihotice, este bine motivată și ca atare ea va contribui la îmbogățirea experienței noastre în asistarea pacienților cu psihoze acute și cronice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Cunoscând faptul că aria terapeutică antipsihotică (și sedativă) a Clopixolului se extinde în primul rând asupra psihozelor acute și cronice (schizofrenii) cu manifestări halucinator - delirante de nuanță interpretativ - xenopatică, tulburări de gândire, excitație și agitație psihomotorie cu impulsuri agresive nestăpânite și altele, de la bun început am selectat pentru acest studiu un număr de 53 de pacienți (27 - bărbați și 26 - femei) cuprinși între limite de vârstă de 19

și 68 de ani, cu o vârstă medie de 33 ani. De menționat că 27 din ei au avut în medie 2 - 3 internări în clinica noastră pentru aceleași tulburări psihotice, în timp ce restul de 26 s-au aflat la prima spitalizare, iar durata bolii a variat între 2 săptămâni și 20 ani. Pacienții cu mai multe internări au fost tratați anterior cu neuroleptice clasice și alte mijloace terapeutice.

În cadrul acestui studiu au fost selectați 38 de pacienți schizofrenici, din care:

18 cu schizofrenie de tip paranoid;

8 cu schizofrenie de tip catatonie (agitat);

3 cu schizofrenie de tip dezorganizat;

9 cu tulburare schizoafectivă, din care 6 cazuri de tip maniacal și trei cazuri de tip depresiv și alți 15 pacienți cu tulburări cronice exacerbate de tip persecutor (paranoia) și grandios (parafreniform).

De menționat că 38 din ei s-au aflat la primul episod; 8 au avut episoade recurente și 7 au avut exacerbări ale psihozelor cronice delirante.

Selectarea s-a făcut pe baza criteriilor clinico-diagnostice prevăzute în DSM IV (1994), fiind excluși pacienții cu suferințe organice, graviditate, alcoolism și/sau drogdependențe.

Scopul lucrării se poate rezuma la observarea eficienței terapeutice a clopixolului (tablete a 25 mg; acuphase fiole a 50 și 100 mg și depot fiole a 50-200 mg), asupra fenomenologiei psihopatologice și în special a simptomelor nucleare ale schizofreniei (halucinațiilor, ideilor delirante, suspiciozității, agitației psihomotorii, ostilității, agresivității și altele) și ale altor psihoze acute și cronice reacute.

Durata studiului s-a extins pe o perioadă de 10 luni, în medie 39,7 zile (adică între 14 și 90 zile), fără inconveniente care să fi necesitat întreruperea tratamentului. De fapt, numai unul din pacienți și-a manifestat (după a treia zi de tratament) dorința de a se retrage din studiu, la care după alte două zile a renunțat de bună voie.

Dozarea a fost individualizată în raport cu severitatea fenomenologiei psihopatologice. Astfel, 37 dintre pacienți au primit în prima zi 100 mg Clopixol-Acuphase, iar 16 doar 50 mg. După trei zile de la prima injecție au beneficiat de administrarea aceleiași doze de Clopixol - Acuphase, împreună cu prima injecție de Clopixol depot a 50 sau 200 mg. Odată cu dispărarea fenomenologiei psihopatologice, tratamentul de întreținere la 36 pacienți s-a realizat prin administrarea Clopixolului depot la interval de 28 zile iar la restul de 17 prin comprimate de Clopixol administrate zilnic între orele 14 și 20. În plus, la 11 pacienți, ca medicație adițională pentru îmbunătățirea somnului am apelat la Nitrazepam (administrat seara), iar pentru înlăturarea

fenomenelor adverse (akatisie, tremor, crize oculogire) întâlnite la 8 pacienți, am apelat la Romparkin cu ajutorul căruia am reușit să diminuăm și să înlăturăm aceste fenomene (iar la două cazuri am redus și doza zilnică de Clopixol la 1/2), în timp ce 36 pacienți au beneficiat și de vitamine, betablocante, calciu și antiinflamatoare.

Evaluarea severității fenomenologiei psihopatologice precum și a eficienței terapeutice s-a făcut atât în prima zi cât și în a doua și a treia, repetându-se apoi la 7 și 14 zile (la 12 pacienți), 21 de zile (la 15 pacienți) și respectiv 60 (la 20) și 90 zile (la 16 pacienți).

Aceste evaluări s-au făcut pe baza:

- formularului de intrare în studiu;
- scalei scurte de apreciere psihiatrică (BPRS);
- impresiei clinice globale (ICG);
- efectelor secundare (UKU);
- formularului de dozaj și al celui de concluzii.

Cu ajutorul acestor scale am reușit să facem o comparație între valorile inițiale (dinaintea începerii tratamentului) și eficiența terapeutică periodică, încheiată cu concluzii finale.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Au fost luați în studiu 53 pacienți (27 bărbați și 26 femei) cu o vârstă medie de 33 ani (cuprinsă între limite de 19-68 ani) și cu o durată a bolii ce varia între 2 săptămâni și 20 ani. 36 s-au aflat la primul episod psihotic acut și la prima spitalizare, iar 17 au fost spitalizați pentru o exacerbare acută a unor tulburări psihice cu evoluție îndelungată și tendințe de cronicizare. Ultimii au avut mai multe internări anterioare, perioade în care au fost tratați cu neuroleptice și alte mijloace terapeutice.

Pe parcursul tratamentului Clopixolul (sub formă de comprimate sau soluție injectabilă - acuphase sau depôt) a fost administrat în doze individualizate cuprinse între 50 și 200 mg, iar evaluarea eficienței terapeutice s-a făcut pe o perioadă medie de 39,7 zile (cu limite cuprinse între 14 și 90 zile).

Evaluările pe Scala impresiei clinice globale (ICG) făcute la 24 și 72 ore după administrarea injectabilă a clopixolului, au pus în evidență o ameliorare progresivă la peste 60% din pacienți. Aceste ameliorări prezente la toate categoriile de pacienți s-au manifestat în primul rând printr-o sedare și reducere semnificativă a severității fenomenelor psihotice și în al doilea rând prin efecte indezirabile scăzute ca frecvență și intensitate. Eficiența terapeutică a Clopixolului a fost evidențiată și prin intermediul Scalei scurte de apreciere psihiatrică (B.P.R.S.) care a relevat o reducere de 50% a internărilor pentru anxietate, comportament halucinator, conținut ideativ neobișnuit, suspiciune, lipsă de cooperare,

excitație, neliniște, dezorganizare conceptuală, tensiune și ostilitate.

Scorurile pentru halucinații, activitate motrică, anxietate și idei delirante au prezentat și ele o scădere semnificativă, iar la pacienții cu tulburări psihotice acute am constatat de asemenea o reducere evidentă a ostilității și conduitelor agresive comparativ cu pacienții cu exacerbări ale psihozelor cronice la care diminuarea agresivității nu a fost prea semnificativă.

De obicei reducerile semnificative relevate mai sus își fac apariția chiar după prima injecție cu Clopixol - Acuphase, iar efectul sedativ nespecific este mai relevant după prima injecție (atingând un nivel maxim de 8-10 ore), după care se reduce în mod gradual.

Efectele indezirabile au fost, în general, reduse atât ca frecvență cât și ca intensitate. Majoritatea acestor efecte de intensitate ușoară sau moderată, evaluate (cu ajutorul Scalei efectelor secundare U.K.U.) la o zi, 3, 7, 14, 30, 60 și chiar 90 de zile după administrarea Clopixolului, au demonstrat că ele au avut doar rareori o interferență minimă cu funcțiile neuropsihofiziologice ale pacienților.

Efectele indezirabile, destul de reduse și de intensitate blândă sau moderată în comparație cu neurolepticele clasice, le-am întâlnit mai frecvent după 24 și respectiv 72 de ore de la administrarea primelor injecții (Tabelul I).

Tabelul I. Efecte indezirabile: incidență și severitate

Denumirea efectelor indezirabile	Nr. pa- cienți	Gradul de severitate								
		Prima zi			A treia zi			A șaptea zi		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Somnolență cu creșterea duratei de somn	24	12	8	4	9	4	2	2	1	-
Oboseală, astenie, fatigabilitate	18	9	8	1	12	3	-	6	1	-
Uscăciunea mucoaselor bucale prin hiposalivație	14	9	5	-	5	1	-	2	-	-
Tremor	11	8	13	-	8	1	-	1	-	-
Hipokinezie	8	6	2	-	3	1	-	1	-	-
Transpirații	6	4	2	-	3	1	-	1	-	-
Akatisie	4	3	1	-	2	1	-	1	-	-
Crize oculogire	2	1	1	-	1	-	-	-	-	-
Scăderea apetitului sexual	2	1	1	-	1	-	-	-	-	-
Creșterea apetitului sexual	2	1	1	-	1	-	-	1	-	-
Amețeli ortostatice	2	1	1	-	1	-	-	1	-	-
Palpitații	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Constipații	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-

(gradul de severitate 1=blând; 2=moderat; 3=sever)

De menționat că cele 84 fenomene indezirabile (blânde, moderate și doar într-un caz mai severe) au fost întâlnite la 18 pacienți (34%), ceea ce înseamnă că unii dintre ei prezentau mai multe din fenomenele mai sus menționate ca de pildă: oboseală, somnolență, uscarea mucoaselor bucale, akatisie, crize oculogire

După cum se vede din tabelul de mai sus incidența și severitatea efectelor adverse scad începând cu a doua și cu a treia zi de la administrarea Clopixolului. Tremurul, hipokinezia, akatisia și crizele oculogire au fost simptomele extrapiramidale întâlnite la un număr de 4 bolnavi (7,5%) din care trei se aflau pentru prima dată sub tratament cu neuroleptice. De fapt, cu excepția unui singur caz spitalizat pentru exacerbarea unei schizofrenii cu evoluție cronică, restul de 14 nu au prezentat fenomene secundare de tip extrapiramidal. În plus, o ușoară reducere a salivăției (mai ales în primele zile) am întâlnit-o la 18 pacienți din care o pacientă nu s-a îndepărtat timp de câteva zile de sticla cu apă.

Amețelile ortostatice și palpațiile au fost rare dar supărătoare. De remarcat că nici unul din pacienți nu s-a plâns de dureri sau iritații la nivelul injectării clopixolului, ceea ce înseamnă că el este foarte bine tolerat și ca atare nici unul dintre ei nu a necesitat întreruperea tratamentului din cauza fenomenelor adverse, dar modalitatea cea mai potrivită pentru diminuarea și înlăturarea acestor efecte o reprezintă asocierea Romparkinului și reducerea dozelor de Clopixol (aproximativ cu 25%).

În general, efectele antipsihotice și sedative ale clopixolului au fost relevante încă de la prima evaluare (scalele C.G.I. și B.P.R.S.) efectuată la 24 ore după injectare, eficiența consolidată apoi cu ocazia evaluărilor ulterioare. Acest fenomen reprezintă un argument forte în caracterizarea clopixolului ca fiind un neuroleptic de elecție cu efecte terapeutice antipsihotice rapide în psihozele acute și în exacerbarea celor cronice concomitent cu efecte secundare reduse ca incidență și severitate.

În același timp, sedarea instalată rapid constituie un element important în realizarea unei "compliance" sau unui transfer afectiv pozitiv între medic și pacient dar și în diminuarea fenomenologiei psihopatologice și a efectelor adverse și ca atare noi considerăm că efectul sedativ al clopixolului trebuie interpretat ca un element terapeutic pozitiv și nu ca efect secundar nedorit.

Administrarea unor doze individualizate cuprinse între 50 și 200 mg este suficientă pentru majoritatea pacienților.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu neuroleptice poate începe cu doze mici urmând apoi în mod treptat creșterea lor până când

simptomele țintă sunt eclipsate până la un grad clinic satisfăcător, ceea ce înlătură în mare măsură și apariția fenomenelor adverse.

Comparativ cu soluțiile injectabile ale altor neuroleptice, injecțiile de Clopixol au ca rezultat creșteri ușoare ale nivelelor serice de Zuclopentixol cu o concentrație maximă după aproximativ 36 h de la injectare, ceea ce ar putea fi una din explicațiile incidenței reduse și blânde a fenomenelor secundare.^{3,5}

Totodată, prin acțiunea sedativă și antipsihotică, câteva injecții de Clopixol - Acuphase administrate la 2 - 3 zile reprezintă un avantaj atât pentru pacienții necompliance cât și pentru cei cu perioade intercurrente de agitație și instabilitate psihomotorie.^{2,8}

Clopixolul s-a dovedit a fi eficient și la pacienții psihici care au beneficiat timp de mai multe luni sau ani de alte neuroleptice antipsihotice. La bolnavii studiați această eficiență a fost mai semnificativă la pacienții cu schizofrenie de tip paranoid, schizoafectivi de tip maniacal, parafreniformi - hipocondriaci și altele.

De obicei, prin acțiunea sa rapidă, sedativă și de disipare a fenomenologiei psihotice, tratamentul cu Clopixol - Acuphase constituie doar treapta (de câteva zile) de trecere la tratamentul de întreținere (sub formă de preparate depot sau comprimate). În acest sens, la o parte din pacienții noștri, în primele 6 zile de la administrarea Clopixolului depot precum și în ultimele 6 zile premergătoare administrării unei noi injecții depot am asociat și câte una sau două comprimate de 25 mg de Clopixol, ceea ce în special în cazurile mai dificile a contribuit la diminuarea stării de neliniște, agitație și agresivitate.

În general, primele semne de diminuare evidentă a fenomenologiei psihotice apar în medie în 4-5 ore de la administrarea Clopixolului - Acuphase, ameliorare care crește apoi după 2-3 zile prin repetarea administrării lui în combinație cu Clopixol depot.

CONCLUZII

1. Clopixolul este un neuroleptic tioxantenic de mare eficiență terapeutică în special în schizofreniile acute și exacerbarea celor cronice precum și în alte psihoze dominate de o fenomenologie halucinator - delirantă, tulburări de gândire, ostilitate, neliniște, agitație și agresivitate. Pe lângă eficiența amintită, el diminuează și excitația psihomotorie maniacală (tahipsihia și delirale de grandoare), anxietatea sau angosta psihotică cu fenomenele ei de disconfort intern și relațional.

2. Clopixolul, ca agent antipsihotic s-a dovedit a fi mai eficient decât Clorpromazina și

Haloperidolul în tratamentul schizofreniei având un spectru larg de acțiune, eficace atât în disiparea simptomelor negative cât și a celor pozitive ale acestei maladii cu tendință la o evoluție îndelungată și incapacitantă.

3. În decursul perioadei de tratament, au prezentat o ameliorare semnificativă chiar și cei care anterior au beneficiat de alte neuroleptice timp de mai multe luni, cu eficiență redusă.

4. Indiferent de durata și forma în care trebuie administrat, Clopexolul are o eficiență sedativă antipsihotică și chiar normotimică importantă, fiind foarte util atât în perioadele psihotice acute cât și în terapia de întreținere a psihozelor cu evoluție mai mult sau mai puțin îndelungată.

BIBLIOGRAFIA

- 1 AMDISEN A, NIELSON MS, DENCKERS S et al - *Zuclopentixol acetate in viscoleo a new drug formulation in patients with acute psychoses including mania and exacerbation of chronic psychoses*
- 2 BAASIRUP PC, ALHFORS UG, DENCKER SJ et al - *A controlled nordic multicentre study of Zuclopentixol in the treatment of acute psychosis. Acta Psychiat Scand, 1993; 87:48-58*
- 3 CHAKRAVARTI SK - *Zuclopentixol acetat (5% in viscoleo), single dose treatment for acutely disturbed psychotic patients. Curr Med Res Opin, 1990; 12:58-65*
- 4 GALENO RB - *Zuclopentixol clinical experience in acute Schizophrenia. In: "X World Congress of Psychiatry", Madrid, august, 23-28, 1996; Abstracts, Vol. 2:323-325*
- 5 GRAVEN A, AAES - JORGENSEN T - *Co-injection of Zuclopentixol acetate Zuclopentixol decanoate. Nord Psykiatr Tidsskr, 1990; 44:403-406*
- 6 HOLLANDER HC - *Clopentixol acuphase, un nou preparat de tratament în psihozele acute. Simpozionul Româno-Danez, 30 octombrie, 1990:12-16*
- 7 JOHNSTONE EC, SANDLER R - *Treatment resistance in acute schizophrenia. Br Med J, 1996; 312:225-227*
- 8 RAMSEIR F - *Unsere Wissen in Atueckwerk. Schweitz Rund Med (Praxis), 1996; 85:792-797*
- 9 SEGEN JC - *The Dictionary of Modern Medicine, Roche, Basel, 1992*
- 10 SOLGAARD T, GERLACH J, AAES-JORGENSEN T - *Zuclopentixol decanoate in maintenance of schizophrenic patients. Pharmacopsychiatry, 1994; 27:119-124*



Diagnosticul timpuriu al carcinomului gastric de tip intestinal pe biopsii endoscopice, prin determinarea proteinei p53

Cristina Haidu¹, George Simu², Simona Bătagă³, Ligia Bancu⁴, Doina Milutin⁵

S-a studiat acumularea proteinei p53, indicator al mutației genetice în celule evoluând spre transformare malignă, pe 60 de biopsii endoscopice de mucoasă gastrică provenind din diferite stadii de evoluție a gastritei cronice spre neoplazie. Reacția a fost negativă în toate cazurile de gastrită cronică difuză și gastrită cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală completă, fiind pozitive în 41,18% din cazurile cu displazie marcată și 57,14% din cazurile de adenocarcinom de tip intestinal. În acest sens investigarea proteinei p53 este de o reală utilitate în aprecierea evoluției leziunilor mucoasei gastrice cu potențial de transformare malignă. **Cuvinte cheie:** proteina p53, gastrita cronică cu displazie marcată, adenocarcinom de tip intestinal

*We studied the p53 protein accumulation, the genetic mutation indicator in cells developing malignant transformation upon 60 gastric mucosal endoscopic biopsies, which were obtained from patients in different evolutive stages of chronic gastritis towards neoplasia. The immunostaining was negative in all cases of chronic diffuse gastritis and chronic diffuse gastritis with atrophy and complete intestinal metaplasia, but was positive in 41,18% cases with marked dysplasia and 57,14% cases of intestinal type adenocarcinoma. In this regard, the P53 protein investigation is of great utility in the estimation of gastric mucosal lesions evolution with malignant transforming potential. **Key words:** p53 protein, chronic gastritis with marked dysplasia, intestinal type adenocarcinoma*

P53 este o genă supresoare a proliferării de tip tumoral localizată pe brațul scurt al cromozomului 17. Ea este inactivă în celulele cu creștere și multiplicare normală. Activarea genei are loc în celulele cu ADN alterat sub acțiunea substanțelor mutagene și carcinogene. Expresia genei este o fosfoproteină nucleară care oprește intrarea celulei în faza de sinteză până se repară catena de ADN. În cazul alterării excesive ale ADN-ului se produc cantități crescute ale proteinei p53 care induc autodistrugerea celulei prin apoptoză. Această formă normală a proteinei p53 se inactivează ușor și se produce în cantitate mică, ceea ce nu permite detectarea ei prin imunohistochimie.^{1,2,3,4,5,6}

Mutații punctiforme ale genei p53 sub acțiunea substanțelor carcinogene duc la producerea unei proteine modificate structural (proteina p53 mutantă), stabilă, cu durata de viață prelungită, dar fără proprietatea de a întârzia

intrarea celulei în faza de sinteză sau de a induce apoptoză. Proteina p53 mutantă se acumulează în nucleul celulelor într-o cantitate care permite detectarea ei prin tehnici imunohistochimice.^{1,2,6}

Conform literaturii de specialitate, mutațiile genei p53 sunt cele mai frecvente alterări genetice implicate în tumorigeneză și progresia tumorală. Cele mai concludente studii în acest sens au fost efectuate pe tumorile mamare, de colon, plămân și melanoame.^{2,7}

În studiul de față ne propunem să facem o analiză imunohistochimică a expresiei proteinei p53 în leziuni gastrice cu fenotip matur: gastrita cronică difuză, gastrita cronică cu atrofie și metaplazie intestinală de tip intestin subțire (completă), gastrita cronică cu atrofie și metaplazie intestinală de tip intestin gros (incompletă) și fenotip imatur: gastrita cronică difuză cu atrofie și displazie marcată a epitelului și adenocarcinom de tip intestinal.^{8,9,10}

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au studiat biopsii gastrice provenite prin endoscopie de la un număr de 60 de bolnavi, o parte reprezentând cazuri ale Laboratorului de Anatomie Patologică a Spitalului Clinic Județean Târgu - Mureș, iar o altă parte cazuri ale

¹Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean Târgu - Mureș

²Catedra de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

³Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

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

⁵Centrul de Sănătate Publică Târgu - Mureș

Primit la redacție: 27.10.1998

Adresa pentru corespondență: Cristina Haidu, Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean Târgu - Mureș

Departamentului de Patologie al Spitalului Lenox Hill din New York unde s-au efectuat examinările. Materialele fixate în formol și incluse în blocul de parafină au fost secționate la 4 mm grosime și colorate cu hematoxină-eozină pentru diagnostic de rutină și cu Pas-Alcian pentru diferențierea mucinelor neutre și acide. Tipul histologic al leziunilor a fost determinat pe baza Clasificării Organizației Mondiale a Sănătății și pe baza Clasificării Lauren și Jarvi.¹¹ O altă serie de secțiuni deparafinate au fost plasate într-o soluție de 10 mM citrat tamponat cu pH-ul de 6,0, apoi au fost introduse în cuptorul cu microunde de două ori timp de 5 minute. După ultimul tratament secțiunile au fost ținute la temperatura camerei în soluția tampon timp de 15-20 de minute. Ulterior, lamele au fost colorate după protocolul standard al complexului avidin-biotină folosind anticorpul monoclonal DO-7 specific pentru proteina p53 normală cât și pentru cea mutantă. Legarea anticorpului a fost demonstrată cu diaminobenzidină ca indicator final. O supracolorare cu hematoxină a fost folosită pentru evaluarea microscopică a secțiunilor.^{12,9}

Cu scopul de control pozitiv s-a folosit țesut tumoral colonic. Analiza imunohistochimică a biopsiilor gastrice s-a efectuat pe 2 serii de secțiuni, o serie tratată fără anticorpul anti p53 (controlul negativ), iar cealaltă serie tratată cu anticorp, în scopul evaluării leziunilor în funcție de acumularea proteinei mutante.² A fost considerată reacție imunohistochimică pozitivă numai colorarea nucleului, nu și a citoplasmei celulelor epiteliale ale mucoasei gastrice. Cazurile în care reacția pozitivă a fost constatată în < 20% din nuclei au fost considerate negative; cazurile cu > 20% din nuclei colorați au fost considerate pozitive.

Analiza statistică a pozitivității reacției pentru proteina p53 între categoriile de leziuni studiate s-a efectuat folosind testul chi-pătrat, diferențele pentru $p < 0,05$ fiind considerate statistic semnificative.

REZULTATE

Corelația dintre pozitivitatea nucleară pentru proteina p53 și leziunile histologice studiate este

expusă în tabelul I. Incidența cazurilor pozitive pentru p53 de carcinom de tip intestinal a fost de 8 cazuri din totalul de 11 (57,14%), iar incidența cazurilor de displazie agravată a fost de 7 din 17 cazuri (41,18%).

În gastrita cronică difuză și gastrita cronică difuză cu metaplazie intestinală completă, reacția imunohistochimică pentru proteina p53 a fost negativă. Am constatat 1 caz de gastrită cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală incompletă în care reacția nucleară a fost pozitivă. Diferența de pozitivitate a reacției dintre gastrita cronică difuză cu metaplazie intestinală incompletă și displazia marcată s-a constatat a fi statistic semnificativă $p < 0,0001$ (Figurile 1, 2, 3, 4).



Figura 1. Gastrită cronică cu atrofie și metaplazie intestinală incompletă. Reacție pozitivă pentru p53 (săgeată subțire). Reacția avidin-biotină pentru p53; 100x

Tabelul I. Reacție imunohistochimică pentru proteina p53

	Gastrită cronică difuză	Gastrită cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală completă	Gastrită cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală incompletă	Gastrită cronică cu displazie agravată	Adenocarcinom de tip intestinal
Valori pozitive	0	0	1	7	8
Valori negative	8	11	13	10	6
Total cazuri	8	11	14	17	14
% pozitive	0.00%	0.00%	7.14%	41.18%	57.14%



Figura 2. Reacție negativă în zonă de metaplazie intestinală incompletă (săgeată) în contrast cu reacția pozitivă în zona cu displazie a mucoasei gastrice. Reacția avidin-biotină pentru p53; 200x



Figura 4. Lumen glandular atipic. Reacție intens pozitivă pentru p53 și indice mitotic crescut. Reacția avidin-biotină pentru p53; 400x



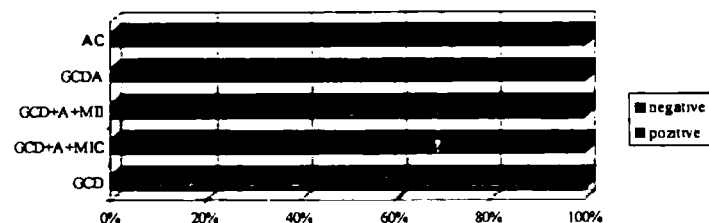
Figura 3 Reacție intens pozitivă pentru p53 în structuri glandulare atipice (săgeată groasă) și structuri glandulare displazice (săgeată subțire). Reacția avidin-biotină pentru p53; 200x

DISCUȚII

Cancerul gastric reprezintă în țările în dezvoltare a doua formă de cancer ca frecvență, iar în țările dezvoltate a patra formă. În țara noastră ocupă locul 2 la bărbați, după cancerul pulmonar și locul 3 la femei după cancerul mamar și de col. În USA cancerul gastric ocupă locul 8 în decesul prin leziuni tumorale, rata de supraviețuire la 5 ani variind între 5-15%. Japonia, țara cu cea mai mare incidență a acestei afecțiuni, aplicând programul de screening în masă a reușit să crească depistarea cancerului gastric în faza incipientă, vindecabilă, de la 5% în 1963 la 60% în 1983.^{9,10,11}

Conform Clasificării Lauren și Jarvi¹¹ (1965) carcinomul gastric este de două tipuri: intestinal și difuz. Forma intestinală are cea mai mare răspândire în populație și este precedată de un lanț de leziuni ale mucoasei gastrice de la nivelul regiunii angulare a stomacului: gastrita cronică difuză, gastrita cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală completă, gastrita cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală incompletă, gastrita cronică difuză și displazie, adenocarcinom intramucos și adenocarcinom invaziv.^{11,13,14} Incidența acumulării proteinei p53 în cazurile studiate de displazie agravată și adenocarcinom invaziv de tip intestinal este în conformitate cu datele din literatură (38-68%)¹³ (Figura 5). Diferența statistic semnificativă

Figura 5. Expresia pozitivităţii pentru reacţia imunohisto-chimică a proteinei p53 pe categoriile de leziuni studiate;



Legendă: GCD: Gastrită cronică difuză; GCD+A+MIC: Gastrită cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală completă; GCD+A+MI: Gastrită cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală incompletă; GCDA: Gastrită cronică cu displazie agravată; AC: Adenocarcinom de tip intestinal

($p < 0,001$) constatăată între gastrita cronică cu metaplazie intestinală incompletă și displazia agravată se explică prin faptul că mutația genei p53 este un eveniment tardiv în evoluția unei leziuni inflamatorii cronice spre neoplazie.^{3,4,10,13} Diferența statistic nesemnificativă ($p > 0,1$) constatăată între displazia agravată și adenocarcinom ne indică posibilitatea folosirii acestei metode de diagnostic imunohistochemic în fazele incipiente ale carcinogenezei gastrice. Cazurile de displazie marcată și adenocarcinom cu reacție negativă pentru proteina p53 sunt explicate în literatură ca fiind rezultatul altor tipuri de mutații decât cea punctiformă a genei p53, proteina rezultată fiind nedetectabilă prin metoda imunohistochemică cu DO 7.^{9,13} Pozitivitatea constatăată în unul din cazurile de metaplazie intestinală incompletă s-ar datora unei stabilizări a proteinei p53 normale în afara mutației genei sau întreruperii căii normale de degradare a acestei proteine.^{7,15}

BIBLIOGRAFIE

- BRITO MJ, WILLIAMS GT, THOMPSON H et al - Expression of p53 in early (T1) gastric carcinoma and precancerous adjacent mucosa. Gut, 1994; 33:1697-1700
- GABBERT HE, MULLER W, SCHNEIDERS A et al - The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. Cancer, 1995; 76:720-726
- ONIVA H, MAEHARA Y, OHNO S et al - Growth pattern and p53 overexpression in patients with early gastric cancer. Cancer, 1995; 75:1454-1459
- WRIGHT PA, QUIRKE P, ATTANOS R et al - Molecular pathology of gastric carcinoma. Hum Pathol, 1992; 23:848-859
- CUMMINGS MC, WINTERFORD CM, WALKER NI - Apoptosis. Am J Surg Pathol, 1997; 21:88-101
- BOWEN ID, BOWEN SM, JONES AH - Mitosis and apoptosis. Chapman and Hall, London, 1998; pp:154-155, 51-53
- PORTER PL, GOWN AM, KRAMP FG et al - Widespread p53 overexpression in human malignant tumors. Am J Pathol, 1992; 140(1):145-153
- STEMMERMANN G - Intestinal metaplasia of the stomach, Cancer, 1994; 74:556-564
- SHIAO YH, RUGGE M, CORREA P et al - p53 Alteration in gastric precancerous lesions. Am J Pathol, 1994; 144:511-517
- CORREA P - Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. Cancer research, 1992; 67:35-6740
- ROSAL J - Ackerman's Surgical Pathology. Ed. a 8-a Mosby-Year Book, 1996:633-636
- LAI R, DABBAGH LE, MOURAT WA - Mutant p53 expression in kidney tubules adjacent to renal cell carcinoma: evidence of a precursor lesion. Modern Pathology, 1996; 9:690-695
- LAUWERS GY, WAHL SJ, MELAMED J et al - p53 Expression in precancerous gastric lesions. Am J Gastroenterol 1993; 88:1916-1919
- SOLCIA E, FIOCCA R, LUINETTI O et al - Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of Helicobacter pylori gastritis through different gene involvement. Am J Surg Pathol, 1996; 20 (1): S8-S22
- FUKUNAGA M, MONDEN T, NAKANISHI H et al - Immunohistochemical study of p53 in gastric carcinoma. Am J Clin Pathol, 1994; 101:177-180

Mulțumim domnului Harry Ioachim, profesor la Universitatea Columbia, directorul Departamentului de Patologie al Spitalului Lenox Hill, New York, pentru ajutorul acordat.

Importanța determinării regiunilor organizatoare nucleolare în diagnosticul carcinomului gastric pe biopsie endoscopică

Cristina Hajdu¹, George Simu², Ligia Bancu³, Simona Bătagă⁴, Doina Milutin⁵

S-a studiat numărul regiunilor organizatoare nucleolare pe biopsii endoscopice provenite de la 124 bolnavi suferind de diferite forme de gastrită cronică inclusiv cu displazie și adenocarcinom gastric. Rezultatele arată o valoare scăzută a indicelui regiunilor organizatoare nucleolare în cazuri de gastrită cronică difuză cu displazie moderată în contrast cu indice crescut în cazurile de gastrită cronică cu displazie marcată și adenocarcinom. În cazuri de gastrită cronică activă datorată infecției cu *Helicobacter pylori* acest indice apare surprinzător de ridicat la unii pacienți, impunându-se în aceste cazuri instituirea tratamentului antiinfecțios și reevaluarea biopptică a bolnavului.

Cuvinte cheie: regiuni organizatoare nucleolare, gastrita cronică activă cu *Helicobacter pylori*, gastrită cronică cu displazie marcată, adenocarcinom gastric de tip intestinal.

*The aim of this study was to establish the number of nucleolar organizer regions in the endoscopic biopsies obtained from 124 patients with different forms of chronic gastritis as well as dysplasia and gastric adenocarcinoma. We found a low value of nucleolar organizer regions index in chronic diffuse gastritis with moderate dysplasia cases unlike the high value of the index in chronic gastritis with marked dysplasia and adenocarcinoma. In the cases of active chronic gastritis due to *Helicobacter pylori* infection this index was surprisingly increased in some patients. In these cases the antiinfectious treatment and the biopptic reevaluation of the patient is recommended.*

Key words: nucleolar organizer regions (NOR), chronic active gastritis with *Helicobacter pylori* infection, chronic gastritis with marked dysplasia, intestinal type gastric adenocarcinoma.

Regiunile organizatoare nucleolare (NOR) sunt bucle de ADN care codifică producerea proteinelor care vor forma ribozomii (rARN). Transcrierea ADN-ului pe rARN se face sub acțiunea unei enzime catalizatoare numită polimeraza I. NOR sunt situate pe brațul scurt al cromozomilor 13, 14, 15, 21 și 22. Proteinele asociate regiunilor organizatoare nucleolare sunt proteine acide puternic argirofile și de aceea pot fi detectate prin tehnici de colorare cu soluție de nitrat de argint (tehnica AgNOR).^{1,2,3}

Aceste tehnici histochemice au fost introduse pentru demonstrarea NOR ale cromozomilor, pentru evaluarea funcției lor și pentru identificarea cromozomilor în preparate citogenetice. Introducerea lor în practica histologică a fost făcută de către de D. Ploton și

colab. în anul 1986, iar aplicarea lor în diagnosticul histopatologic pentru demonstrarea potențialului neoplazic al unei leziuni sau pentru evaluarea prognosticului și agresivității neoplasmelor a fost realizată de Crocker și colab. începând din anul 1990.^{3,4}

În microscopia optică, prin această tehnică histochemică, NOR în perioada interfazică a nucleului apar ca pete de culoare brună închisă (AgNOR), localizate în nucleu. Nucleii celulelor mucoasei normale și a mucoasei hiperplazice conțin un singur AgNOR, în timp ce în celulele pe cale de transformare malignă nucleii conțin mai multe astfel de regiuni de dimensiuni mai mici și cu o distribuție neuniformă. Numărul crescut de AgNOR în celulele canceroase se datorează poliploidiei, creșterii activității transcripționale a ribozomilor și activității proliferative continue.⁵

În literatura de specialitate, rezultatele obținute prin această metodă au fost confirmate și prin alți indici de proliferare celulară neoplazică cum ar fi: antigenul nuclear de proliferare celulară (PCNA), indexul mitotic, antigenul Ki-67.^{1,6}

În studiul de față ne propunem aplicarea tehnicii AgNOR pe piesele biopțice de la nivelul

¹Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean

²Catedra de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

³Clinica Medicală V, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

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

⁵Centrul de Sănătate Publică Târgu-Mureș

Primit la redacție: 27.10.1998

Adresa pentru corespondență: Cristina Hajdu, Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean

mucoasei gastrice, în afecțiuni fără potențial evolutiv spre malignitate (gastrita cronică difuză, gastrita cronică difuză cu displazie moderată) comparativ cu leziuni cu potențial evolutiv malign (gastrita cronică cu displazie marcată). O categorie aparte o reprezintă gastritele cronice difuze în infecția cu *Helicobacter pylori* cu fenomene de inflamație acută.^{7,8}

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru studiu am folosit piesele de biopsie gastrică endoscopică furnizate de Laboratorul de Explorări Funcționale al Spitalului Clinic Județean Târgu - Mureș. Dintr-un total de 124 biopsii gastrice efectuate în anul 1996 am selecționat un număr de 50 de cazuri din care 11 biopsii cu gastrită cronică difuză, 8 cazuri cu gastrită cronică difuză cu displazie moderată, 15 cazuri de gastrită cronică difuză activă *Helicobacter pylori* pozitiv, 7 cazuri de gastrită cronică difuză cu displazie agravată și 9 cazuri de adenocarcinom. Diagnosticul a fost pus prin utilizarea tehnicilor convenționale hematoxilina-eozină și colorație Giemsa pentru *Helicobacter pylori*.

Pentru tehnica AgNOR, secțiunile de 4 microni grosime au fost deparafinate și rehidratate, apoi lăsate la întuneric timp de 40 minute acoperite cu o soluție formată din 1 volum de gelatină 2% în acid formic 1% și 2 volume de soluție de nitrat de argint 5%. Ulterior secțiunile au fost spălate cu apă distilată, deshidratate prin alcooluri și xilen și apoi montate cu balsam de Canada.^{2,3}

NOR au fost numărate la microscopul optic cu un obiectiv de imersie pe 100 de celule la nivelul coletului glandelor, zona de proliferare a mucoasei gastrice. Microscopic AgNOR apar ca granule de culoare brun închisă în nucleu. Biopsiile studiate au fost recoltate de la nivelul antrului gastric.¹

La cele 5 categorii de leziuni studiate s-au determinat următorii parametri: media AgNOR, deviația standard, mediana AgNOR, iar semnificația diferențelor indicilor dintre grupele de leziuni s-a apreciat prin testul Student, pentru $p < 0,001$.

REZULTATE

Din cei 50 de pacienți majoritatea au fost bărbați (68%) cu vârsta cuprinsă între 17- 81 de ani (media de vârstă de 49 ani). La bolnavii cu gastrită cronică difuză media AgNOR a fost de 1,5, iar aspectul histologic (Figura 1) corespunde mucoasei gastrice normale. Așa cum se observă din tabelul I există o diferență semnificativă între valorile AgNOR ale gastritei cronice difuze cu displazie moderată (media 2,05) față de gastrita cronică difuză cu displazie marcată (media 2,86)

Tabelul I Valorile indicelui AgNOR în leziunile studiate

	Gastrită cronică difuză	Gastrită cronică cu displazie moderată	Gastrită cronică activă	Gastrită cronică cu displazie marcată	Adeno-carcinom de tip intestinal
1	1.92	2.00	2.44	2.84	3.89
2	1.58	2.21	3.02	3.03	2.84
3	2.01	2.30	2.87	2.45	3.49
4	1.86	2.34	2.84	2.77	3.92
5	1.24	2.44	2.08	3.11	3.50
6	1.30	1.84	1.95	2.65	3.69
7	1.15	1.62	2.60	3.20	3.08
8	1.20	1.68	2.03		2.84
9	1.51		2.49		3.51
10	1.10		1.63		
11	1.50		1.56		
12			2.39		
13			1.68		
14			2.84		
15			2.01		
Nr de cazuri	11	8	15	7	9
Media	1.49	2.05	2.30	2.86	3.42
Deviația Standard	0.33	0.10	0.48	0.26	0.41
Mediana	1.51	2.11	1.56	3.20	2.84

$p < 0,0001$. Valori neașteptat de ridicate ale indicelui AgNOR au fost obținute în grupul pacienților cu gastrită cronică difuză activă *Helicobacter pylori* pozitivă (Figura 3,4), cu media de 2,30 și deviația standard de 0,48, cu numărul maxim de AgNOR de 3,02 și cel minim de 1,56 (Tabelul I). Aceste valori extreme se situează în intervalul de valori al gastritei cronice difuze cu displazie marcată pentru valoarea maximă iar pentru valoarea minimă în intervalul de valori al gastritei cronice difuze (Figura 5).

DISCUȚII

Zona de proliferare a glandelor gastrice este situată la nivelul coletului, celulele de rezervă din această zonă permițând regenerarea epiteliului de suprafață sau a epiteliului glandular, proces care are loc atât în condiții normale cât și în cazul leziunilor apărute la nivelul mucoasei gastrice. Așa cum se poate observa din tabelul I, în leziuni de tipul gastritei cronice difuze și gastritei cronice difuze cu displazie moderată, statistic, indicii AgNOR sunt crescuți față de normal din cauza activității proliferative hiperplazice a regiunii coletului în cadrul proceselor reparatoare. Între valorile indicelui AgNOR din gastrita cronică difuză cu displazie marcată și cele ale

carcinomului gastric nu există o diferență semnificativă ($p > 0,0001$) indicând evoluția spre malignitate a displaziei marcate. În cazul infecției cu *Helicobacter pylori* valorile obținute se explică prin faptul că bacteria produce alterarea directă (tulpini cu efect mitogen direct) sau indirectă (alterarea mucusului, eliberarea unor radicali liberi de către granulocitele interepiteliale) a ciclului celular ducând la o excesivă replicare a celulelor coletului glandular și alterarea ploidiei celulare, crescând riscul transformării maligne. Observații recente arată că un tratament medicamentos adecvat cu eradicarea infecției duce la scăderea indicelui AgNOR la nivelul celui întâlnit în leziuni gastrice fără tendința de transformare malignă.^{8,9}



Figura 2. Gastrită cronică difuză cu displazie marcată. Tehnica AgNOR 1000x

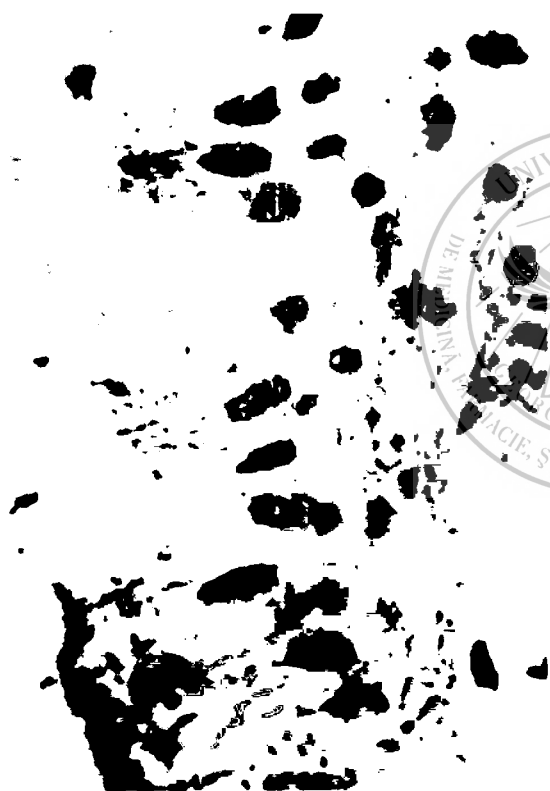


Figura 1. Gastrită cronică difuză. Tehnica AgNOR 1000x



Figura 3. Gastrită cronică difuză activă cu *Helicobacter pylori* infiltrat cu polinuclearitate al epiteliului coletului (săgeată) H.E. 200x



Figura 4. Gastrită cronică difuză activă cu *Helicobacter pylori*. Tehnica AgNOR 1000x

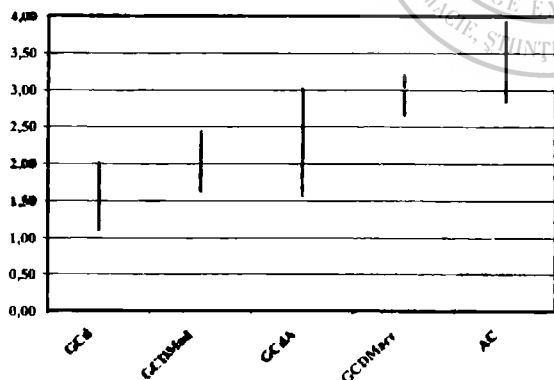


Figura 5. Corelații între valori minime și maxime ale indicelui AgNOR pe categorii de leziuni studiate

Legendă: GCD Gastrită cronică difuză
 CGDMod Gastrită cronică difuză cu displazie moderată
 GCDa Gastrită cronică difuză activă
 GCDMarc Gastrită cronică cu displazie marcată
 AC Adenocarcinom

CONCLUZII

Utilizarea acestei metode, ușor accesibilă oricărui laborator de patologie, permite o mai bună evaluare a leziunilor mucoasei gastrice obținute prin biopsie endoscopică. La majoritatea bolnavilor leziunile gastrice sunt de tipul gastritei cronice difuze sau gastritei cronice difuze cu displazie moderată, leziuni persistând în timp dar fără tendința de transformare malignă. Corelația statistic semnificativă a indicelui AgNOR în cazul gastritei cronice difuze cu displazie marcată cu cel al adenocarcinomului este un argument în plus pentru o corectă și atentă supraveghere a acestei leziuni precursorare. Folosind indicii AgNOR avem posibilitatea de a depista o leziune gastrică malignă într-o fază timpurie în care tratamentul chirurgical adecvat permite vindecarea bolnavului.

În infecția cu *Helicobacter pylori* indicele AgNOR prezintă valori maxime alarmant de crescute. În aceste cazuri este oportun un tratament medicamentos care să permită eradicarea infecției și apoi se impune reevaluarea bolnavului.

BIBLIOGRAFIE

1. Qi L, MAEHARA Y, OSHIRO T et al - Prognosis for gastric cancer invading the serosa evaluated by argyrophilic nucleolar organizer region staining, International Journal of Oncology, 1993; 3:831-834
2. Aoki K, Sakamoto M, Hirohashi S - Nucleolar organizer regions in small nodular lesions representing early stages of human hepatocarcinogenesis. Cancer, 1994; 73:289-293
3. LINDNER LE - Improvements in the silver-staining technique for nucleolar organizer regions (AgNOR). J Histochem Cytochem, 1993; 41:439-445
4. PLOTON D, MENAGER M, JEANNESSON P et al - Improvement in the staining and in the visualisation of the argyrophilic proteins of the nucleolar organising region at the optical level. Histochem J, 1986; 18:5-14
5. SCUCCHI L, SILECCHIA G, DI STEFANO D et al - Interphasic nucleolar organizer regions expression and cell kinetics evaluation during gastric carcinogenesis induced by nitrosoguanidine in the rat. Virchows Archiv B Cell Pathol, 1992; 62:303-309
6. MAEDA K, CHUNG Y, ONODA N et al - Proliferating cell nuclear antigen labeling index of preoperative biopsy specimens in gastric carcinoma with special reference to prognosis. Cancer, 1994; 73:528-533
7. DIXON MF, GENTA RM, YARDLEY JH et al - Classification and grading of gastritis. Am J Surg Pathol, 1996; 20: 1161-1181
8. Correa P, Ruiz B, Shi T et al - *Helicobacter pylori* and nucleolar organizer regions in the gastric antral mucosa. Am J Clin Pathol, 1994; 101:656-660
9. Brenes F, Ruiz B, Correa P et al - *Helicobacter pylori* causes hyperproliferation of the gastric epithelium: pre-and post- eradication indices of proliferating cell nuclear antigen. Am J Gastroenterol, 1993; 88:1870-1875

Echilibrul simpatovagal cardiac și testul opririi voluntare a respirației

Incze Alexandru, Frigy Attila, Szilagyi Ferenc, Simion Cotoi

S-a studiat corelația dintre testul opririi voluntare a respirației (TOVR), timp de 15 secunde - și testul respirației profunde ritmice (TRP) - 6 respirații pe minut timp de 1 minut - respectiv manevra Valsalva (MV) - 15 secunde la o presiune de 30 mmHg/, la 20 de subiecți sănătoși și 11 bolnavi cu hipertensiune arterială esențială II. S-a găsit o corelație semnificativă între amplitudinea apneei/adică diferența dintre frecvența cardiacă maximă și minimă/ a TOVR și a TRP/ $r = 0,78$, $p < 0,0001$ respectiv $r = 0,58$, $p > 0,002$ și nu a fost găsită diferență semnificativă între valorile indicelui de apnee/Al/al TOVR și indicele Valsalva/ $1,5-1,5$ și $1,34-1,337$, $p=0,82$ /. În concluzie, TOVR s-a dovedit o alternativă valabilă pentru TRP și MV și în condițiile prelucrării computerizate a ritmului cardiac poate deveni un test funcțional autonom foarte util pentru practica medicală zilnică.

Cuvinte cheie: sistem nervos autonom, teste funcționale autonome

In 20 healthy persons and 11 hypertensive patients we investigated the correlation between BHT-breath holding test-15 s- and deep breathing test-DBT- 1 minute, 6 breath/min and Valsalva maneuver/VM 15 sec at 30 mmHg. A significant correlation was found between AA/apnea amplitude, the difference between the maximal and minimal frequencies of the BHT and DBT / $r=0,78$, $p < 0,001$ and $r=0,58$, $p > 0,002$ /. At the same time, there was no significant difference between the AI of the BHT and VM in the two groups/ $1,51-1,53$ and $1,337-1,34$, $p=0,82$ /. In conclusion BHT proved to be an adequate alternative to DBT and VM and it could be a useful autonomic function test for the everyday bedside practice.

Key words autonomic nervous system, autonomic function tests

Studii clinice și experimentale arată că într-o serie de boli cardiovasculare există o dereglare a sistemului nervos autonom, un dezechilibru între tonusul simpatic și cel parasimpatic ce duce la menținerea și perpetuarea stării patologice.^{1,2,6}

Prin echilibru vegetativ cardiovascular înțelegem raportul dintre tonusul simpatic și parasimpatic și oscilațiile acestuia ce pot fi spontane sau provocate prin diferite manevre. Testele de provocare autonome pot fi respiratorii-respirația profundă ritmică, manevra Valsalva, testul opririi voluntare a respirației - sau alte metode cum ar fi compresiunea sinusului carotidian, ortostatismul activ și pasiv, efortul izometric și izotonic, stresul mental.^{1,4,7}

Scopul lucrării a fost de a cerceta dacă pot fi înlocuite binecunoscutele manevre Valsalva/MV/ și respirația profundă ritmică/RPR/ cu mult mai simplul test al opririi voluntare a respirației/ TOVR/.

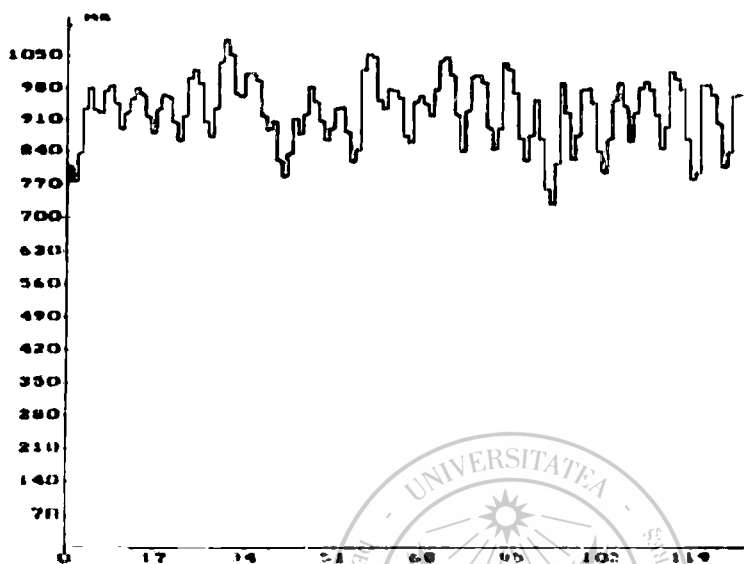
MATERIAL ȘI METODĂ

Măsurătorile au fost efectuate pe 20 de voluntari sănătoși - 9 femei și 11 bărbați cu vârsta medie de 25,7 ani și 11 pacienți - 4 femei și 7 bărbați cu vârsta medie de 57,1 ani cu diagnosticul de hipertensiune arterială esențială stadiul II.

Protocolul de explorare a constatat din înregistrarea variației ritmului cardiac, prin înregistrarea tachogramei distanțelor R-R (Figura 1) în timpul manevrei Valsalva - 15 secunde (Figura 2), în timpul respirației profunde ritmice cu frecvența de 6 respirații pe minut (Figura 3) și în timpul testului opririi voluntare a respirației - de 15 secunde (Figurile 4, 5).

TOVR a fost evaluat utilizând raportul dintre intervalul RR maxim la începutul apneei și intervalul RR minim la sfârșitul inspirației / Apnea Index/AI, respectiv diferența dintre aceste intervale exprimată în bătăi pe minut - amplitudinea apneei -AA. TRP a fost exprimat prin media diferențelor dintre valorile maxime și minime ale frecvenței cardiace din cursul fiecărei respirații -BA, iar MV a fost exprimată prin raportul Valsalva-VR.

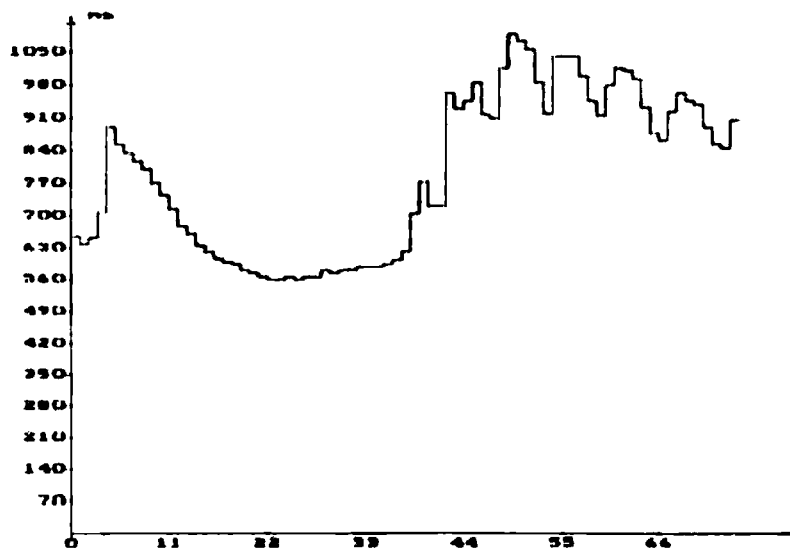
RR INTERVAL TACHOGRAM



TReg = 05:00
 NRR = 335
 MF = 67.29 b/min
 MNN = 891.70 ms
 NNmax = 1080 ms
 NNmin = 655 ms
 NNsp = 425 ms
 SDNN = 78.55 ms
 SDDNN = 67.13 ms
 pNN50 = 45.97 %
 pNN6% = 45.67 %
 RMSSD = 67.13 ms

Figura 1. Tahograma intervalelor RR în repaus și respirație spontană

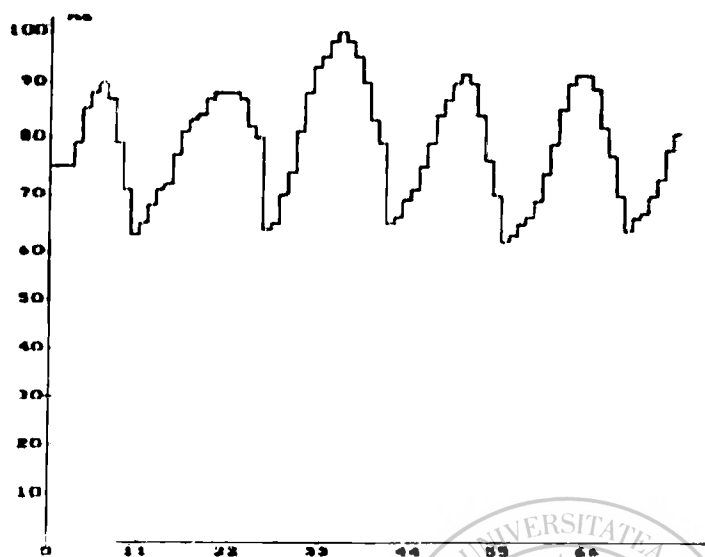
RR INTERVAL TACHOGRAM



TReg = 01:00
 NRR = 75
 MF = 76.06 b/min
 MNN = 788.80 ms
 NNmax = 1090 ms
 NNmin = 560 ms
 NNsp = 530 ms
 SDNN = 173.10 ms
 SDDNN = 51.42 ms
 pNN50 = 21.33 %
 pNN6% = 22.67 %
 RMSSD = 51.42 ms

Figura 2. Efectul manevrei Valsalva (30 mmHg, 15s) asupra intervalelor RR

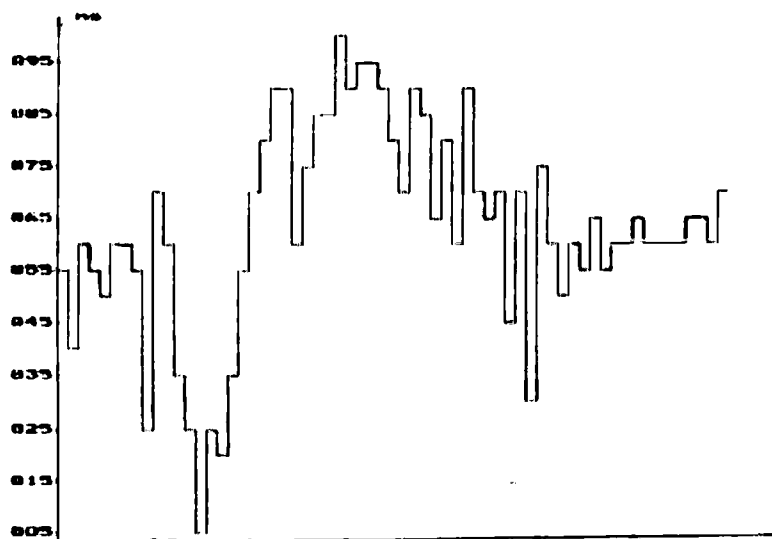
FREQUENCY TACHOGRAM



TReg = 01:00
 MF = 78 b/min
 FRmin = 62 b/min
 FRmax = 100 b/min
 FRsp = 38 b/min

Figura 3. Efectul RPR (6/min) asupra intervalelor RR

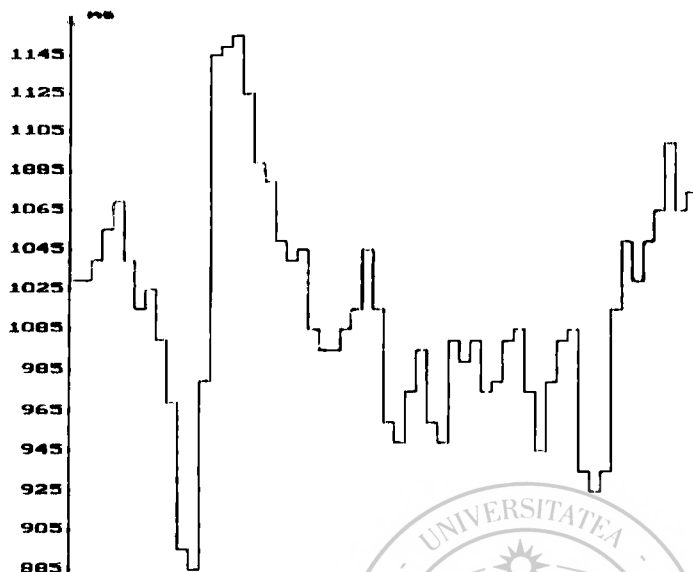
RR INTERVAL TACHOGRAM



TReg = 00:55
 NRA = 63
 MF = 69.52 b/min
 MNN = 863.02 ms
 NNmax = 900 ms
 NNmin = 805 ms
 NNsp = 95 ms
 SDNN = 19.79 ms
 SDDNN = 16.45 ms
 pNN50 = 0.00 %
 pNN6% = 0.00 %
 RMSSD = 16.45 ms

Figura 4. TOVR la un pacient cu HTA înainte de introducerea tratamentului betablocant

RR INTERVAL TACHOGRAM



TReg	=	01:00
NRR	=	58
MF	=	59.10 b/min
MNN	=	1015.17 ms
NNmax	=	1155 ms
NNmin	=	885 ms
NNsp	=	270 ms
SDNN	=	57.34 ms
SDNN	=	37.85 ms
pNN50	=	10.34 %
pNN6%	=	8.62 %
RMSSD	=	37.85 ms

Figura 5. TOVR la același pacient după tratament cu metoprolol 100 mg/zi

Pentru prelucrarea statistică s-a folosit testul t pentru a compara AI și VR, iar corelația dintre AA și BA s-a efectuat cu ajutorul coeficientului de corelare al lui Pearson-semnificativ ($p < 0,05$).

REZULTATE

Atât la subiecții sănătoși cât și la cei hipertensivi a fost găsită a corelație semnificativă între AA și BA / $r = 0,78$, $p < 0,0001$, respectiv $r = 0,58$, $p < 0,002$ /și nu a fost găsită diferență semnificativă între valorile lui AI și VR /1,5-1,5 și 1,34-1,337, $p = 0,82$ / în cele două grupe.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

În timpul testelor autonome funcționale respiratorii - TOVR, RPR și MV se realizează variații în presiunea intratoracală ce se repercutează și asupra inimii și a vaselor mari. În faza de creștere a presiunii se reduce întoarcerea venoasă ce are ca rezultat scăderea volumului bătaie a inimii, urmată de creșterea frecvenței cardiace prin mecanism baroreceptor. În faza de scădere a presiunii intratoracale modificările circulatorii sunt inverse, crește întoarcerea venoasă, crește volumul bătaie, crește presiunea arterială cu bradicardizare vagală consecutivă. Indicele de apnee calculat după metoda Levine

oglindește variația frecvenței cardiace adică raportul dintre distanța R-R cea mai lungă și cea mai scurtă constituind un parametru de cuantificare a echilibrului dintre tonusul simpatic și parasimpatic cardiac.⁶⁷

Atât manevra Valsalva, cât și respirația profundă ritmică necesită o bună colaborare din partea bolnavului și există un anumit risc al complicațiilor - sincope la vîrstnici, declanșarea unei aritmii, mobilizarea unui tromb intraatrial etc., în timp ce testul opririi voluntare a respirației este o metodă simplă aplicabilă la patul bolnavului fără riscul complicațiilor, cu rezultate perfect superpozabile cu celelalte teste de provocare.⁴

Considerăm testul opririi voluntare a respirației, în condițiile monitorizării computerizate a ritmului cardiac, un test funcțional autonom foarte util în practica zilnică, pentru aprecierea echilibrului dintre tonusul simpatic și parasimpatic cardiac, cu consecințe prognostice, diagnostice și terapeutice. Lucrarea este o reluare a unor noțiuni de fiziologie bine cunoscute care în condițiile prelucrării computerizate oferă noi valențe, a căror valoare va fi stabilită de studii ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

- 1 AIRKANSEN KEJ - *Valsalva manoeuvre in the assessment of baroreflex sensitivity in patients with coronary artery disease.* Eur Heart J, 1993; 14:1519-1523
- 2 COTOI S, BADIU G, MOLDOVAN D et al - *The effect of acute anoxia on ventricular monophasic action potential. Experimental study.* Rev Roum Physiologie, 1985; 22:3
- 3 COTOI S, MADARAS A - *Testul opririi respirației (Breath holding) explicația fiziopatologică a mecanismului său antiaritmie.* Revista Medicală, 1985; 31:1-2
- 4 INCZE A, FRIGY A, SZILAGYI F et al - *Testul opririi voluntare a respirației-o metodă simplă de evaluare la pacienții cu boala coronariană și la pacienții cu hipertensiune arterială.* Bolnavului a balanței simpatovagale cardiace. Al 37-lea Congres Național de Cardiologie 30 sept - 3 octombrie 1998
- 5 KALBFLEISCH JH, STOWE DF, SMITH JJ - *Evaluation of the heart rate response to the Valsalva maneuver.* Am Heart J, 1978; 95:707
- 6 LEVIN AB - *A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced with the Valsalva maneuver.* Am J Cardiol, 1966; 18:90
- 7 PICKERING TG, SLEIGHT P - *Quantitative index of baroreflex activity in normal and hypertensive subjects using Valsalva's maneuver.* Br Heart J, 1969; 31:392



Modificări ale funcției renale la pacienți supuși intervențiilor pe cord deschis - rezultate preliminare -

Mihai Liebhart

Disfuncțiile renale după intervențiile pe cord deschis cu circulație extracorporeală contribuie, în funcție de severitatea manifestărilor, la prelungirea evoluției postoperatorii și la creșterea mortalității după acest tip de intervenție. S-a efectuat un studiu retrospectiv randomizat asupra a 113 pacienți supuși acestui tip de intervenție chirurgicală pentru a surprinde elementele intra și postoperatorii cu efect negativ asupra funcției renale. Intraoperator s-au urmărit: durata circulației extracorporeale, tensiunea arterială medie, durata clampajului aortic, gradul hipotermiei, gradul hemodiluției și diureza în perioada circulației extracorporeale. Postoperator s-au studiat bilanțul postoperator imediat, diureza zilnică timp de patru zile, utilizarea de diuretice, tratamentul inotrop și frecvența apariției insuficienței renale acute postoperatorii. Disfuncțiile renale după intervențiile pe cord deschis au cauze multiple, pre, intra și postoperatorii. Complicația cea mai severă este insuficiența renală acută, cu prognostic rezervat. Cauza cea mai frecventă a insuficienței renale acute postoperatorii o constituie sindromul de debit cardiac scăzut.

Cuvinte cheie: operații pe cord deschis, disfuncții renale postoperatorii

Depending of their severity the alterations on renal function in patients submitted to cardiac surgery impair the surgical outcome. A randomised study was performed on 113 patients to define intra and postoperative events that contribute to this condition. Intraoperative, the duration of extracorporeal circulation, the mean arterial pressure, aortic clamp time, hypothermia, hemodilution and urinary output were noted. During the postoperative period, hydric balance, urinary output for the first 4 days, diuretics and inotrop treatments and the frequency of renal insufficiency were followed. Alteration of renal function after cardiac surgery has multiple causes, pre, intra and postoperative. The most dangerous complication is renal failure which has a poor prognosis. Its cause is, most of times, the low-output syndrome.

Key words: open heart operation, renal disorders after heart surgery

Apariția disfuncțiilor renale după intervențiile pe cord deschis complică evoluția postoperatorie și cresc mortalitatea acestor pacienți.

Identificarea cauzelor intra și postoperatorii susceptibile de a altera funcția renală (și profilaxia lor corespunzătoare) scurtează sensibil evoluția postoperatorie și ameliorează prognosticul de durată pe acest tip de intervenții chirurgicale.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost studiați retrospectiv un număr de 113 pacienți, bărbați și femei, cu vârsta medie de 36 ani (15-56 ani).

În perioada intraoperatorie au fost urmăriți factori specifici chirurgiei cardiovasculare cu

circulație extracorporeală, cunoscuți ca având un efect potențial nefavorabil asupra funcției renale:

- durata circulației extracorporeale,
- tensiunea arterială medie,
- durata clampajului aortic,
- gradul hipotermiei,
- gradul hemodiluției,
- diureza în timpul circulației extracorporeale.

Pentru aprecierea funcției renale postoperator s-au înregistrat:

- bilanțul postoperator imediat,
- diureza zilnică timp de 4 zile,
- utilizarea de diuretice,
- tratamentul inotropic,
- apariția insuficienței renale postoperatorii.

REZULTATE

Circulația extracorporeală are un efect negativ asupra hemodinamicii renale și asupra diurezei.¹ În lotul luat în studiu, durata medie a

circulației extracorporeale a fost de 97 min (cu extreme 28-199 min). S-a menținut o presiune medie de perfuzie peste 50-60 mmHg (cu valori limită de 32-120 mmHg), în flux nepulsat. Episoadele tranzitorii de hipotensiune arterială, greu de cuantificat într-un studiu retrospectiv, nu au fost luate în considerare dacă durata lor nu a depășit 5 min.

Durata clampajului aortic a fost în medie de 55 min (10-143 min).

În majoritatea cazurilor (64,60%) s-a lucrat în hipotermie moderată la 25°C, iar restul cazurilor la 28-30°C, în funcție de durata actului chirurgical.

La 78 pacienți (69,3%) s-a lucrat în hemodiluție parțială, iar la 35 pacienți (30,97%) în hemodiluție totală.

Diureza în timpul circulației extracorporeale nu pare să fie în corelație cu incidența postoperatorie a insuficienței renale acute, după cum rezultă din tabelul următor:

	Hemodiluție parțială	Hemodiluție totală
Diureza ml/oră	183,78	269,16

La toți bolnavii supuși acestui tip de intervenție s-a calculat imediat postoperator bilanțul lichidian, care la 88,49% din pacienți a fost în medie, de +1258,65 ml, la 1,77% din pacienți a fost "0", iar la 9,73% a fost de -586,36 ml.

S-a încercat menținerea unei diureze postoperatorii de cel puțin 1 ml/kg/oră, folosind în mod frecvent drogurile diuretice.

S-a utilizat de rutină Isoprenalina - la 92,04% din pacienți, iar la restul Dopamina, sub 10 μgr/kg/min.

Insuficiența renală acută a apărut la șapte pacienți (6,19%) care au avut un istoric cardiac de durată, șase dintre aceștia fiind încadrabili în clasele funcționale NYHA III și IV. Doi dintre pacienți au avut preoperator semne certe de suferință renală.⁴

Patru pacienți au prezentat intraoperator (înainte sau după circulația extracorporeală) stop cardiocirculator care a necesitat manevre de resuscitare.

Toți pacienții cu insuficiență renală acută postoperatorie au prezentat, în perioada de anurie, un sindrom de debit cardiac scăzut.

Patru dintre pacienții cu insuficiență renală acută au beneficiat de hemodializă, care a avut ca indicații hiperpotasemia și expandarea spațiilor intravascular, extra și intracelular.

Mortalitatea în grupul de pacienți care au prezentat insuficiență renală acută postoperatorie a fost de 88,89%.

DISCUȚII

Efectele circulației extracorporeale asupra hemodinamicii renale și diurezei au fost studiate experimental și clinic și sunt binecunoscute. Există o relație directă între incidența tulburărilor renale postoperatorii și durata circulației extracorporeale. Reducerea capacității funcționale renale este mai accentuată dacă aceasta depășește 100 min.

Se pare, de asemenea, că la aceasta se adaugă episoadele de hipotensiune prelungită, efectul fluxului sanguin nepulsat și hemodiluția, prin schimbările reologice din microcirculație.

Gradul hipotermiei din timpul circulației extracorporeale pare să aibă o influență mai mică asupra funcției renale postoperatorii.

Perioada intraoperatorie și mai ales cea a circulației extracorporeale dispune de multipli factori a căror intervenție în determinarea disfuncțiilor renale postoperatorii este diferită; ierarhizarea lor se efectuează individualizat și este dificilă.

Bilanțul postoperator trebuie privit cu toată rezerva, datorită unor pierderi intraoperatorii calculate aproximativ (comprese, câmpuri, transpirație, perspirație etc.).

În privința diurezei, se remarcă diureza crescută din primele 24 ore, mai accentuată după hemodiluția totală. În prima zi se constată o reducere a diurezei/24 ore, chiar dacă se utilizează diuretice în cantități mai mari, pentru a crește progresiv în zilele 3 și 4, deși frecvența utilizării diureticelor scade. Contrar unor date din literatură, imediat postoperator nu apare o oligurie relativă, ci mai degrabă o diureză osmotică abundentă, în special în primele 6 ore.³

Substanțele inotropice în dozele utilizate nu au efect negativ asupra funcției renale, observație concordantă cu datele din literatură.⁴ Fac excepție bolnavii care prezintă sindromul de debit cardiac scăzut, cu necesar mare de inotropice pentru menținerea unui debit cardiac relativ corespunzător. Existența balonului intraaortic de contrapulsaj și a sistemelor de asistare ventriculară permite evitarea acestor stări complet nefavorabile pentru microcirculație în general și pentru funcția renală în mod deosebit.^{5,6}

Insuficiența renală postoperatorie constituie încă una din complicațiile postoperatorii severe la această categorie de bolnavi.^{7,8,9}

CONCLUZII

1. Intervențiile chirurgicale pe cord deschis cu circulație extracorporeală constituie agresiuni cu urmări importante în homeostazia organismului.

2. Rinichiul participă în mod constant la reacția sistemică post-agresivă.

3. Disfuncțiile renale după intervențiile chirurgicale pe cord deschis au cauze multiple, intra și postoperatorii.

4. Insuficiența renală acută postoperatorie este o complicație severă, a cărei cauză este sindromul de debit cardiac scăzut.

5. Insuficiența renală acută constituită se sancționează prompt prin dializă extrarenală.

BIBLIOGRAFIE

- 1 ABEL RM et al - *Etiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations*. J Thor Cardiovasc Surg, 1976; vol. 71, 3:323
- 2 BLOOR GR, WELSH KR, GOODALL S et al - *Comparison of predicted with measured creatinine clearance in cardiac surgical patients*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1996; Dec. 10:7, 899
- 3 MAZZARELA V, TACCONE GALLUCCI M, TOYGO C et al - *Renal function in patients undergoing cardiopulmonary bypass operations*. J Thor Cardiovasc Surg 1992; 104:1625
- 4 ABRAHAMSEN AM, STORSTEIN L, WESTLIE L et al - *Effects of dopamine on hemodynamics and renal function*. Acta Med Scand, 1974; vol 195:365
- 5 MEYER M, WIEBE K, WAHLERS T et al - *Urodilatin (INN: ulartide) as a new drug for the therapy of acute renal failure following cardiac surgery*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1997; 24:5, 374
- 6 CHERTOW GM, LEVY EM, HAMMERMEISTER KE et al - *Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery*. Am J Med 1998; 104:4, 343
- 7 BAXTER P, RIGBY ML, JONES ODH et al - *Acute renal failure following cardiopulmonary bypass in children; results of treatment*. Int J Cardiology, 1985; 7:235
- 8 BORNER H - *Akutes postoperative Nierenversagen*, Zbl F Chir 1981; vol 106, 17:1113
- 9 CORWIN L HOWARD, STUART M SPRAGUE, GIACOMO DO et al - *Acute renal failure associated with cardiac operations*. J Thor Cardiovasc Surg, 1989; 98:511



Evaluarea preoperatorie a funcției renale la pacienți supuși intervenției chirurgicale pe cord deschis

Mihai Liebhart

S-a efectuat un studiu retrospectiv, randomizat, asupra a 113 pacienți supuși intervențiilor chirurgicale pe cord deschis. Scopul studiului a fost stabilirea unui protocol preoperator de evaluare a funcției renale la acest tip de pacienți și verificarea eficienței bateriei de teste utilizate în decelarea problemelor renale preoperatorii. Protocolul preoperator de evaluare a funcției renale a cuprins: 1. criterii anamnestice; 2. gradul suferinței cardiace; 3. nivelul ureei serice; 4. nivelul creatininei serice; 5. clearance-ul creatininei endogene; 6. examenul sumar al urinei; 7. nivelul eliminării urinare de uree. Pacienții astfel urmăriti au prezentat funcții renale în limite fiziologice. Numărul celor care au prezentat reducerea capacității funcționale renale preoperator este nesemnificativ.

Cuvinte cheie operație pe cord deschis, funcție renală preoperatorie

A retrospective, randomised study was performed on 113 patients submitted to cardiac surgery, concerning their preoperative renal function. The aim of the study was to establish a protocol of preoperative evaluation of the renal function of these patients and to verify the efficiency of the tests used in establishing the preoperative renal problems. The protocol consisted in: 1. anamnestic data; 2. cardiac illness(NYHA criteria); 3. blood urea nitrogen level; 4 serum creatinine level; 5. creatinine clearance; 6. urine summary analysis; 7. urinary concentration of urea nitrogen. The patients submitted to this trial had renal function within normal limits. The number of patients with altered renal functions is of no significance.

Key words: open heart operation, preoperative renal function

Răspunsul renal la agresiunea chirurgicală face parte din reacția sistemică postagresivă generală a organismului. Starea pre-agresiune a rinichiului constituie baza funcționării sale corecte în perioada postagresivă.

Studiul de față își propune stabilirea unui protocol de evaluare preoperatorie a funcției renale la pacienții care urmează a fi supuși unei intervenții pe cord deschis și verificarea eficienței bateriei de teste utilizate în acest scop.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost studiați retrospectiv 113 pacienți supuși unor intervenții chirurgicale pe cord deschis, în circulație extracorporeală, 41,59% de sex masculin și 58,41 de sex feminin, cu vârste cuprinse între 4-56 ani.

Funcția renală la acești pacienți a fost apreciată preoperator prin:

- criterii anamnestice

Prin anamneză s-a căutat depistarea unor acuze reno-urinare certe (cistite, cistopielite, pielonefrite, glomerulonefrite, litiază urinară, embolii renale) confirmate paraclinic într-un serviciu spitalicesc.

- gradul suferinței cardiace

Ținând cont de influența suferinței cardiace asupra funcției renale, s-a inclus acest parametru în studiul preoperator al bolnavului. Gradul suferinței cardiace s-a apreciat după clasificarea NYHA.

- nivelul ureei serice

Pentru aprecierea unitară a pacienților, s-a stabilit ca valoare maximă de referință cifra de 40 mg%.

- nivelul creatininei serice

Creatinina serică, indicator mai fidel al capacității funcționale renale, a fost considerată în limite normale sub 1,0 mg%.

- clearance-ul creatininei endogene

Din cauza plajei mari de variație a acestui parametru la pacienții luați în studiu, aceștia au fost împărțiți în patru grupe:

- clearance-ul creatininei endogene sub 40 ml/min
- între 40 - 80 ml/min

- între 80 -100 ml/min
 peste 100 ml/min
 - *examenul sumar al urinei*
 S-a urmărit:
 -proteinuria sub sau peste 0,5 gr în 24 ore
 -hematuria
 -cilindruria
 -leucocituria
 -densitatea urinară
 - *eliminarea urinară de uree*

REZULTATE

Din lotul de pacienți luați în studiu, 13 (11,5%) au recunoscut un trecut pozitiv în privința unei afecțiuni renale.

În privința gradului suferinței cardiace apreciate după criteriile NYHA, rezultatele sunt prezentate în tabelul următor:

NYHA	Număr pacienți	%
I	0	0
II	3	2,65
III	80	70,79
III / IV	16	14,15
IV	14	12,38

Nivelul ureei serice a fost la toți pacienții în limitele normale stabilite de prezentul protocol.

Nivelul creatininei serice a permis o diferențiere a pacienților, după cum rezultă din următorul tabel:

Creatinină serică mg%	Număr pacienți	%
sub 1	89	78,76
1 - 1,5	20	17,69
1,5 - 2,0	2	1,76
2,0 - 3,0	2	1,76

Clearance-ul creatininei endogene a fost studiat la 108 pacienți, iar rezultatele, conform criteriilor de apreciere stabilite inițial au fost următoarele:

Clearance ml/min	Număr pacienți	%	Media
sub 40	1	0,93	105,16 ml/min
40 - 80	32	29,63	
80 - 100	21	19,44	
peste 100	54	50,00	

Majoritatea rezultatelor, în ciuda aparentei heterogenități, se încadrează în limitele fiziologice normale.

Examenul sumar al urinei este modificat patologic la mai puțin de 35% din pacienți, iar densitatea urinară nu înregistrează variații semnificative.

Nivelul eliminării urinare de uree a fost la toți pacienții în limite normale.

DISCUȚII

Intervențiile chirurgicale pe cord deschis cu circulație extracorporală, prin anvergura lor deosebită și prin complexitatea lor, constituie agresiuni asupra homeostaziei organismului.⁶

Participarea rinichiului în cadrul reacției sistemice post-agresive este în principiu stereotipică,^{3,4} dar are particularități în funcție de starea preexistentă a acestuia, de factorul etiopatogenic declanșator al reacției sistemice post-agresive și de reactivitatea generală a organismului. Dacă intensitatea agresiunii este mare, mecanismele adaptative fiziologice sunt depășite și apare suferința de organ.

În cadrul afecțiunilor cardiace cu evoluție îndelungată, manifestările clinice esențiale, instalate în timp, se referă la scăderea debitului cardiac și reducerea perfuziei tisulare, dar manifestările clinice apar primar la organele care necesită în mod normal un debit circulator mare.^{1,2}

Relativa independență a circulației renale față de cea sistemică îi conferă acestuia o anumită autonomie de funcționare corectă, chiar dacă prin boala cardiacă debitul cardiac este redus semnificativ.⁵

Cu toate acestea, expunerea îndelungată la condiții de flux sanguin insuficient, la care se asociază administrarea de durată în perioada preoperatorie de diuretice (uneori în cantități mari) poate accentua o așa-zisă "sensibilitate renală", adesea greu decelabilă înainte de intervenția chirurgicală pe cord deschis.⁷

În context, devine cu atât mai importantă decelarea afecțiunilor renale preexistente sau a acestei stări de "sensibilitate" deosebită, ca factori predictorii ai evoluției postoperatorii în general și ai funcției renale în particular.

CONCLUZII

1. Pacienții supuși intervențiilor pe cord deschis cu circulație extracorporală au, în majoritate, funcția renală păstrată, în limitele stabilite de protocolul de explorare prezentat.

2. Numărul pacienților cu funcție renală redusă, în actualul studiu, este nesemnificativ.

3. Protocolul de evaluare al funcției renale prezentat apreciază rolul exact al rinichiului în economia organismului în perioada preoperatorie și s-ar putea dovedi cu valoare predictivă asupra evoluției postoperatorii.

BIBLIOGRAFIE

- 1 AGUS Zs, GOLDBERG M - *Renal Function in Congestive Heart Failure*. Clinical Cardiovascular Physiology, Levine JH, 1976:403-439
- 2 BADIU GH, TEODORESCU EXARCU J - *Fiziologia și fiziopatologia excreției*. Ed Med București, 1980:23-37
- 3 BONVALET JP, BAGLIN A - *Fiziopatologia rinichiului cardiac*. Presse Med 1971; 79, 45:2009
- 4 CONSTANTINESCU D, BERONIADE V - *Comportamentul funcțional renal la bolnavii operați pe cord deschis*. Al XI-lea Congres Național de Chirurgie 1964:388
- 5 KUBO SHINICHIRO, AKINORI NISHIOKA, NIKARU NISHIMURA et al - *The renin-angiotensin-aldosterone system and catecholamines in chronic congestive heart failure*. Japanese Circ J, 1980; 44, 6:427
- 6 MAZZARELLA V, TACCONE GALLUCCI M, TOZZO C et al - *Renal function in patients undergoing cardiopulmonary bypass operations*. J Thor Cardiovasc Surg, 1992; 104:1625
- 7 PAGE Us, WASHBURN T - *Using tracking data to find complications that physicians miss; the case of renal failure in cardiac surgery*. Jt Comm J Qual Improv, 1997; 23:10:511



Studiul reactivității cerebrovasculare prin testul cu acetazolamidă (Diamox) pe un lot de subiecți sănătoși utilizând ultrasonografia Doppler transcranială

Ioan Macavei¹, Dan Văsieșiu², Ion Pascu²

Scopul acestei lucrări a fost evaluarea reactivității cerebrovasculare, utilizând metoda ultrasonografică Doppler transcranială și testul cu acetazolamidă (Diamox). În studiu au fost incluși 20 de subiecți voluntari sănătoși (10 bărbați și 10 femei) cu vârste între 21-40 de ani. Subiecții nu au avut antecedente vasculare sau neurologice, iar examenul clinic și neurologic efectuat înaintea studiului a fost normal. Sistemul DTC pulsant a permis pentru fiecare subiect măsurarea următorilor parametri hemodinamici: viteza sistolică, viteza medie și indicele pulsant, aceștia fiind înregistrați la nivelul arterelor cerebrale medii bilaterale, inițial și după injectarea de Diamox (1 gram i.v.) la 20 de minute. Au mai fost determinați și următorii parametri biochimici: hematocrit, fibrinogen, glicemie, vâscozitate. Motivația acestor determinări s-a bazat pe evidențierea prezenței unor factori vasculari de risc. De asemenea, am încercat să constatăm și corelația între parametrii biochimici și reactivitatea cerebrovasculară. Modificarea esențială observată a fost creșterea parametrilor de viteză în arterele cerebrale medii. Vitezele medii de debit sanguin au crescut în arterele cerebrale medii, existând într-un domeniu de la 20% la 38% la 17 din cei 20 de subiecți. Valorile glicemiei, hematocritului și vâscozității se află în corelație inversă cu nivelul reactivității cerebrovasculare. Evaluarea reactivității cerebrovasculare poate facilita identificarea unor subiecți cu risc cerebrovascular și luarea unor măsuri profilactice. Utilitatea ultrasonografiei Doppler transcranială și testului la Diamox în evaluarea reactivității cerebrovasculare poate fi apreciată și mai corect (cu valoare statistică) prin aplicarea la loturi mai mari.

Cuvinte cheie: acetazolamidă, reactivitate vasomotorie, ultrasonografia Doppler transcranială

The reason of this study was the evaluation of the cerebrovascular reactivity (CVR) using transcranial Doppler Ultrasonography (TCD) and the Acetazolamide (Diamox) Test. The study included 20 healthy voluntary subjects (10 men and 10 women), aging between 21 - 40 years. The subjects didn't have any vascular or neurological history and the clinical and neurological evaluation taken before the study was normal. The TCD pulsing system allowed for every subject the measurement of the following hemodynamical parameters: systolic velocity (speed) Sv, average velocity (speed) VM and the pulsing index (IP), all of them being measured over the a cerebrae mediae (ACM) bilaterally before and 20 min after the i.v. injection of 1 g Diamox. We also determined the plasma concentrations of fibrinogen, glucose, hematocrit and the blood viscosity, these being related to the vascular risk factors. The correlation between CVR and biochemical parameters was stated. The major observation was the velocity amplification in ACM. The average velocities were high in ACM, being between 20% and 38% higher than normal values in 17 of the 20 subjects. The plasma concentration of glucose, hematocrit and blood viscosity are inversely correlated to the CVR level. The CVR evaluation can facilitate the identification of cerebrovascular risk in some individuals, and prophylaxy of cerebrovascular disease. The utility of TCD diamox test in evaluating the CVR can be much better appreciated by application to large samples of individuals, with statistical value.

Key words: acetazolamide, vasomotor reactivity, transcranial Doppler ultrasonography.

Studii recente efectuate pe loturi de subiecți sănătoși au arătat că acetazolamida (DIAMOX)^R are un pronunțat efect vasodilatator cerebral.

Cu ajutorul metodelor de imagerie cerebrală funcțională, reprezentate de tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și computer-tomografia cu emisie de foton unic (SPECT) au fost evaluate modificările cantitative ale debitului sanguin cerebral (DSC) în urma administrării intravenoase de acetazolamidă (ACZ). Dezavantajul acestor metode constă în faptul că sunt limitate ca rezoluție temporală și sunt costisitoare pentru examinări cu caracter de urgență.^{1,2}

¹Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Tirgu-Mures

²Clinica de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Tirgu-Mures

Primit la redacție: 27.10.1998

Adresa pentru corespondență: Ioan Macavei, Disciplina de Fiziopatologie, UMF Tirgu - Mures, str. Gh. Marinescu nr 38

Reactivitatea patului vascular cerebral la diferiți stimuli vasodilatatori (CO, acetazolamidă) poate fi evaluată atât prin PET și SPECT, cât și cu metoda ultrasonografică transcranial Doppler (TCD).^{1,2,3,4}

Metoda TCD furnizează date asupra vitezelor de debit sanguin (DS) dând o valoare medie a întregului teritoriu vascular studiat și prezintă avantajul unei excelente rezoluții în timp. Dezavantajul acesteia constă în faptul că modificările DSC pot fi evaluate doar indirect, prin intermediul variațiilor vitezelor DS. Considerațiile de mai sus demonstrează că TCD rămâne practic singura metodă neinvazivă, capabilă de a măsura parametrii vitezelor de DS în arterele intracraniene.^{5,6,7,8}

Studiul prezent abordează explorarea reactivității vasculare cerebrale prin metoda TCD și testul la acetazolamidă (DIAMOX[®]) pe un lot de subiecți sănătoși în vederea stabilirii unor valori de referință.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe un lot de 20 subiecți sănătoși (10 bărbați și 10 femei) cu vârste între 21-40 ani. Tabelul I prezintă repartiția lotului de subiecți luați în studiu.

Tabelul I. Repartiția lotului de subiecți

Grupa de vârstă	Nr. bărbați	Nr. femei	Total
21-30	0	8 (40%)	8 (40%)
31-40	10 (50%)	2 (10%)	12 (60%)
Total	10 (50%)	10 (50%)	20 (100%)

Subiecții nu au avut antecedente vasculare sau neurologice, iar examenul clinic și neurologic efectuat înaintea studiului a fost normal. Pentru o evidență exactă s-a întocmit și o fișă de studiu individuală cu datele cele mai importante: date anamnestice, acte medicale existente, datele examenului clinic general, datele examenului clinic neurologic, date principale paraclinice.

În scopul depistării unor factori de risc vasculari, în prima fază s-au efectuat recoltări de sânge pentru determinarea câtorva parametri biochimici utili: glicemia, fibrinogenul, vâscozitatea, hematocritul. Tabelul II cuprinde parametrii paraclinici determinați inițial, metoda de determinare și valorile normale de referință. Valorile inițiale ale lotului pentru parametrii biochimici sunt reprezentate în tabelul IV.

Un aparat Novamatrix CO₂-SMO ET CO₂, 3 pO₂, model 7100, care combină un capnograf și un oximetru a permis monitorizarea următorilor

Tabelul II. Parametrii hemoreologici, metode de determinare și valori normale

Nr.	Parametru urmărit	Metoda de determinare	Valori normale
1.	Fibrinogen	Metoda Clauss Coagulometru KC-4	150-400 mg/dl
2.	Glicemie	Metoda enzimatică	70-110 mm
3.	Hematocrit	Analiser Coulter Onyx	36-54%
4.	Vâscozitate	Vâscozimetru Hess-Martinet	<35cp

cp → centipoise

parametri: SaO₂, P_{ET}CO₂ și frecvența respiratorie, frecvența pulsului precum și înregistrarea grafică a forme unde de puls (sfigmograma), înainte și după injectarea de Diamox pe o durată de 20 de minute. În tabelul III sunt redată valorile normale pentru acești parametri.

Tabelul III. Parametrii monitorizați cu aparatul Novamatrix

Nr.	Parametru urmărit	Metoda de determinare	Valori normale
1.	SaO ₂	Novamatrix	98%
2.	P _{ET} CO ₂	Novamatrix	32 mmHg, 4,26 kPa
3.	Frecvența respiratorie	Novamatrix	14-16 resp./minut
4.	Frecvența pulsului	Novamatrix	60-90 bătăi/minut

SaO₂ → saturația în oxigen a sângelui arterial, P_{ET}CO₂ → end tidal CO₂ - CO₂ teleexpirator, kPa → kiloPascal

Examenul ultrasonografic Doppler a inclus explorarea extracranială a trunchiurilor arteriale principale: arterele carotide comune (ACC), arterele carotide interne, arterele carotide externe (ACE), arterele vertebrale (AV) cu ajutorul unei sonde ultrasonice de 4 MHz urmărindu-se permeabilitatea lumenului arterial, evidențierea curgerii laminare sau turbulente a sângelui, viteza de circulație sistolică, diastolică și medie. Datele obținute de noi privind parametrii spectrului de viteză Doppler în arterele extracraniene s-au dovedit a fi foarte apropiate cu cele normale găsite de diverși autori. Examenul echotomografic efectuat cu un aparat Hitachi utilizând o sondă ultrasonică de 7,5 MHz nu a pus în evidență modificări ale structurii pereților arteriali la nivel cervical la nici un subiect din lotul studiat.

Examenul TCD s-a efectuat cu un aparat Medasonics CDS în laboratorul de ultrasonografie al Clinicii de Neurologie,

Tabelul IV. Valorile inițiale ale lotului pentru parametri biochimici

Nr	Sex	Vârstă	Hematocrit	Fibrinogen	Glicemie	Vâscozitate
1.	F	21	44,0	300	98	27
2.	F	22	43,0	260	96	28
3.	F	21	43,3	250	110	28
4.	F	22	43,0	260	98	28
5.	F	22	41,3	300	92	35
6.	F	23	42,0	280	96	35
7.	F	28	45,1	360	93	35
8.	F	29	45,0	320	94	35
9.	M	34	53,2	260	86	34
10.	M	34	46,8	300	94	35
11.	F	36	56,0	450	117	38
12.	F	38	45,6	280	92	33
13.	M	38	49,0	260	92	33
14.	M	39	47,6	280	96	35
15.	M	39	55,9	480	115	43
16.	M	39	53,2	280	98	32
17.	M	39	45,1	200	109	35
18.	M	39	44,6	260	104	33
19.	M	40	55,0	465	120	45
20.	M	40	45,3	260	98	33

Tabelul V. Vitezele inițiale și la 20 minute după administrarea de Diarnox - ACM stângă

Nr.	VS			VM			IP	
	Vi	Vf	%	Vi	Vf	%	IPi	IPf
1S	89	119	34%	61	79	30%	0,67	0,66
2S	99	119	20%	61	75	23%	0,95	0,87
3S	70	91	30%	50	65	31%	0,85	0,80
4S	82	110	34%	52	69	32%	0,97	0,80
5S	110	144	31%	80	104	30%	0,68	0,67
6S	92	119	30%	59	77	30%	0,99	0,56
7S	75	98	31%	54	70	30%	0,85	0,60
8S	75	94	25%	50	65	30%	0,80	0,67
9S	96	123	28%	71	96	35%	0,62	0,53
10S	100	128	28%	40	91	30%	0,82	0,67
11S	50	70	14%	37	41	11%	0,90	0,95
12S	100	125	25%	72	88	22%	0,71	0,53
13S	91	110	21%	56	68	21%	0,85	0,56
14S	75	98	31%	52	68	30%	0,97	0,65
15S	81	91	12%	72	75	4%	0,85	0,90
16S	75	98	31%	50	66	32%	0,80	0,75
17S	71	82	24%	50	61	22%	0,67	0,60
18S	101	130	29%	71	93	31%	0,86	0,53
19S	90	107	19%	82	94	15%	0,90	0,95
20S	109	137	21%	73	91	25%	0,67	0,60

VS_i → Viteza sistolică inițială în cm/s, VS_f → Viteza sistolică finală în cm/s, VM → Viteza medie inițială în cm/s, VM_f → Viteza medie finală în cm/s, IP_i → Indicele de pulsilitate inițial, IP_f → Indicele de pulsilitate final

Tabelul VI. Vitezele inițiale și la 20 minute după administrare Diamox - ACM dreaptă

Nr.	VS			VM			IP	
	Vi	Vf	%	Vi	Vf	%	IPi	IPf
1D	84	110	31%	58	72	24%	0,70	0,55
2D	96	116	21%	64	83	30%	0,86	0,80
3D	87	105	21%	58	72	24%	0,70	0,60
4D	95	115	21%	60	72	20%	0,95	0,80
5D	100	124	24%	80	97	21%	0,60	0,55
6D	79	103	30%	59	75	27%	0,81	0,80
7D	89	108	21%	77	93	21%	0,72	0,60
8D	85	104	22%	53	69	30%	0,97	0,80
9D	99	129	30%	75	104	38%	0,55	0,55
10D	81	105	30%	51	70	38%	0,81	0,67
11D	66	70	6%	48	51	6%	0,89	0,91
12D	104	129	24%	88	108	23%	0,64	0,60
13D	88	115	31%	53	69	30%	0,80	0,75
14D	88	109	24%	53	64	21%	0,85	0,84
15D	69	77	12%	60	67	12%	0,86	0,87
16D	75	104	38%	45	59	30%	0,67	0,66
17D	85	110	29%	65	83	28%	0,66	0,65
18D	99	119	20%	65	78	20%	0,95	0,90
19D	96	110	15%	66	78	18%	0,86	0,90
20D	97	126	30%	58	77	33%	0,90	0,85

VS_i → Viteza sistolică inițială în cm/s, VS_f → Viteza sistolică finală în cm/s, VM_i → Viteza medie inițială în cm/s, VM_f → Viteza medie finală în cm/s, IP_i → Indicele de pulsilitate inițial, IP_f → Indicele de pulsilitate final

utilizând o sondă ultrasonică de 2 MHz. S-au sonorizat arterele cerebrale medii (ACM) la adâncimi de 50-55 mm transtemporal, înainte și după administrarea de Diamox (1 g i.v.).

S-au monitorizat: viteza sistolică (VS), viteza medie (VM) și indicele de pulsilitate (IP).

Toate măsurătorile Doppler au fost efectuate inițial pe ACM stângă (Tabelul V), apoi pe ACM dreaptă (Tabelul VI).

REZULTATE

Modificarea esențială observată a fost creșterea parametrilor de viteză în ACM.

Vitezele medii de debit sanguin au crescut în ACM, extinzându-se într-un domeniu de la 20% la 38% la 17 din cei 20 de subiecți.

Din cei 20 de subiecți, 3 au prezentat creșteri ale VM mai mici de 20%; aceștia au prezentat valori moderat crescute ale glicemiei, fibrinogenului și vâscozității.

Creșterile vitezelor medii, respectiv ale celor sistolice maxime au fost aproape identice (corelație pozitivă 0,91 pe stânga și 0,92 pe dreapta).

Reactivitatea nu a fost identică pentru cele două părți ($r=0,51$), ceea ce demonstrează

existența unor asimetrii anatomice sau funcționale la mulți subiecți.

Valorile glicemiei, hematocritului și vâscozității se află în corelație inversă cu nivelul reactivității cerebrovasculare.

Între 10 și 20 de minute după administrare de Diamox s-a înregistrat o scădere semnificativă a P_{ETCO_2} ($3,7 \pm 3$ kPa față de $4,2 \pm 3$ kPa).

Modificările de puls, ale frecvenței respiratorii și TA au fost minime.

După cum reiese din tabel, 3 subiecți (11, 15, 19) au prezentat valori moderat crescute ale glicemiei, fibrinogenului și vâscozității.

Tabelul V cuprinde valorile parametrilor hemodinamici măsurați inițial și la 20 de minute de la administrarea a 1 gram de acetazolamidă i.v. pentru ACM stângă.

După cum reiese din tabelele V și VI, valorile inițiale ale parametrilor hemodinamici sunt apropiate de cele oferite din literatură. La 20 de minute de la administrarea ACZ, indicele pulsilit prezintă o ușoară tendință de scădere, ceea ce poate fi relevant pentru scăderea

rezistenței vasculare cerebrale, datorită vasodilației induse de substanță.

Tabelul VI cuprinde aceiași parametri înregistrați la nivelul ACM dreaptă.

DISCUȚII

Acetazolamida (ACZ) aparține clasei sulfonamidelor și este un inhibitor specific al anhidrazei carbonice (AC). Anhidraza carbonică este o enzimă care catalizează una dintre cele mai simple reacții chimice, cea dintre CO_2 și apă. Prezența AC în anumite structuri cerebrale s-a descris de către Ashby în 1952, ulterior enzima fiind localizată în celulele gliale (oligodendroglie, astrocite) la nivelul plexurilor coroide precum și la nivelul celulelor endoteliale, tipul enzimei fiind ACII.⁹

Studiile de cercetare fundamentală efectuate, unele pe animale, altele pe om, au arătat că ACZ are un pronunțat efect vasodilatator cerebral.^{10,11,12,13,14} Mecanismul vasodilatator a fost explicat ca fiind produs prin scăderea pH-ului local, ca o consecință a acumulării CO_2 în lipsa hidratării catalitice enzimatică, în timp ce rata utilizării O_2 de către creier nu se modifică. Sensibilitatea particulară a circulației cerebrale la astfel de modificări este cunoscută, dar acest mecanism nu poate fi generalizat.^{8,9,15}

Relația doză-efect farmacodinamic a fost studiată atât pe loturi de subiecți sănătoși, cât și la bolnavii cu afecțiuni cerebrovasculare.^{9,10,11} În urma acestor studii s-a demonstrat că efectul vasodilatator cerebral al ACZ, administrată intravenos la subiecți sănătoși în doză de 15 mg/Kg corp, se instalează după 3 minute de la administrare și la 15 minute după administrare i se atribuie o creștere a debitului sanguin cerebral peste 40%, fără modificarea pH-ului sistemic și al presiunii arteriale a oxigenului (PaO_2). Deoarece efectul vasodilatator este prompt față de pătrunderea ACZ în creier se consideră că el se datorește inhibiției AC din eritrocite, prin care se realizează o creștere a PaCO_2 , cu acidoză locală consecutivă care induce vasodilație.

Rezultatele altor studii sugerează faptul că efectul ACZ este dependent de timp și apare la 2 minute după administrarea intravenoasă, atinge 80% din efectul maxim la 3 minute și la 10 minute efectul este maxim, persistând în platou mai mult de 30 de minute de la administrare.^{7,8,9,10}

CONCLUZII

Acțiunea vasodilatatoare a acetazolamidei este netă la persoanele sănătoase și denotă faptul că hemodinamica cerebrală nu este afectată.

Răspunsul vasodilatator este mai slab la persoanele cu factori de risc pentru ateroscleroză, ceea ce denotă o rezervă circulatorie mai redusă.

Evaluarea răspunsului vasomotor poate facilita identificarea unor subiecți cu risc cerebrovascular și luarea unor măsuri profilactice.

Spre deosebire de CO_2 , acetazolamida nu poate aprecia și capacitatea de vasoconstricție, de interes în anumite stări clinice.

BIBLIOGRAFIE

- 1 RINGELSTEIN EB, OTIS SM - *Physiological testing of vasomotor reserve* in Newell D W, Aaslid R - Transcranial Doppler, Raven Press, New York, 1992:83-99
- 2 SORTEBERG W - *Cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow* in Newell D W, Aaslid R - Transcranial Doppler, Raven Press, New York, 1992:59-65
- 3 KLEISER B, SCHOLL D, WIDDER B - *Assessment of cerebrovascular reactivity by Doppler CO_2 and Diamox testing: Which is the appropriate method?* Cerebrovasc Dis 1994; 4:134-138
- 4 DEMOLIS P, DINK YR, GIUDICELLI JF - *Relationships between cerebral regional blood flow velocities and volumetric blood flows and their respective reactivities to Acetazolamide*; Stroke, 1996, 27:1835-1839
- 5 KLEISER B, SCHOLLS, WIDDER B - *Doppler CO_2 and Diamox test: Decreased Reliability by changes of the Vessel diameter?*; Cerebrovasc Dis 1985, 5:397-401
- 6 PROVINCIALI L, CERAVOLO MG, MINCIOTTI P - *A transcranial Doppler study of vasomotor occlusion*, Cerebrovasc Dis 1993, 3:27-32
- 7 KUWABARA Y, ICHIIYA Y, SASAKI M - *Time dependency of the Acetazolamide effect on cerebral hemodynamics in patients with chronic occlusive cerebral arteries*; Stroke, 1995; 26:1825-1829;
- 8 KURODA S, KAMIYAMA H, ABE H, HOUKIN K - *Acetazolamide test in detecting reduced cerebral perfusion reserve and predicting long term prognosis inpatients with internal carotid artery occlusion*; Neurosurgery, 1993, 32:912-919
- 9 DAHL A, RUSSEL D, ROOTWELT K et al - *Dose, serum concentration, and time course of the response to Acetazolamide*; Stroke, 1995; 26:2302-2306
- 10 WIDDER B, KLEISER B, KRAFF H - *Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions*; Stroke, 1994; 25:1963-1967
- 11 DALLINGER S, BOHR B, FINDE O, EICHLER HG - *Effect of acetazolamide on choroidal blood flow*; Stroke 1998; 29:997-1001
- 12 HARTL WH, FURST H - *Application of transcranial Doppler sonography to evaluate cerebral hemodynamics in carotid artery disease*; Stroke, 1995; 26:2293-2297
- 13 KERTY E, NYBERG HR, HORVEN I, BAHNESJ - *Doppler study of the ophthalmic artery in patients with carotid occlusive disease*; Acta Neurol Scand, 1995; 92: 173-177
- 14 VISSER GH, HUFFELEN AC, WIENCHE GH, EHELBOOM BC - *Bilateral Increase in CO_2 reactivity after unilateral carotid endarterectomy*; Stroke, 1997; 28:899-905
- 15 PUSCAS I - *Anhidraza carbonică și modularea proceselor fiziologice și patologice în organisme* Activatoru și inhibitoru enzime; 1995 Ed Helicon Timișoara pag 276

- 16 DUMVILLE J, PANERAI RB, LENNARD NS et al - *Can cerebrovascular reactivity be assessed without measuring blood pressure in patients with carotid artery disease*; *Stroke*, 1998; 29:968-974
- 17 KOOTEN F, HOOGERBRUGGEN, NAARDING N, KOUDESTAAL PJ - *Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress ratio* 1993; 24:1129-1132
- 18 BEAMER N, COULL BM, SEXTON G - *Fibrinogen and the albumin-globulin ratio in recurrent stroke*; *Stroke* 1993; 24:1133-1139



Hipersensibilitatea la adenzină nu este singurul mecanism fiziopatologic în sindromul X

Sorin Micu¹, Constantin Georgescu¹, Ciprian Suci²

Substratul fiziopatologic al sindromului X cardiac nu este încă elucidat pe deplin. Deși general acceptată ipoteza adenzinei ca verigă de bază în lanțul modificărilor de la nivel microvascular, este posibil ca diversele variante de sindrom X să fie urmarea diverselor variante fiziopatologice. În lumina acestei afirmații am selectat 3 pacienți cunoscuți ca având sindrom X dar cu teste farmacologice adenzinice (adenzină, dipiridamol) negative; am comparat acești pacienți cu alții 3, de asemenea cu sindrom X, dar care aveau teste farmacologice adenzinice pozitive. Am încercat de asemenea să stabilim dacă, pe baza rezultatelor testărilor de stress farmacologic, se poate discerne între diferitele variante fiziopatologice de sindrom X.

Cuvinte cheie: sindromul X, teste de stress farmacologic

The pathophysiology of X syndrome is not yet clarified. Even if the adenosine hypothesis is generally accepted, other pathophysiological alternatives could exist. We selected 3 patients with X syndrome and negative results after pharmacological stress test (adenosine, dipyridamole); we compared these patients with other 3 patients having X syndrome but positive pharmacologic stress tests. At the same time we tried to answer the question: is it possible to discern through noninvasive tests between different pathophysiological substrata?

Key words: X syndrome, pharmacologic stress tests

Termenul de *angină microvasculară* propus de Epstein și Cannon se referă la un sindrom distinct al ischemiei miocardice cauzat de un comportament anormal al prearteriolelor coronariene.^{1,2,3,4} Kemp a adăugat un nou termen - sindromul X, care în accepțiunea lui Opherk⁵ cuprinde un subgrup de pacienți cu angină microvasculară care au angor tipic, test de efort pozitiv electrocardiografic, coronarografie cu aspect normal al coronarelor epicardice și răspuns vasodilatator redus după administrarea de dipiridamol, în absența bolilor cardiace organice.

Mecanismele fiziopatologice implicate în generarea acestui sindrom nu sunt cunoscute pe deplin în prezent. Se acceptă totuși ca anomalie funcțională de bază alterarea rezervei coronariene^{1,6,7} cu acumulare compensatorie de adenzină.^{1,6,8,9} Posibilele cauze de constricție prearteriolară pot fi: deficitul de producție al EDRF,^{8,10,11,12} constricția inadecvată a musculaturii

netede vasculare, stimuli vasoconstrictori inadecvați, hiperreactivitate vasculară nespecifică, neuropeptidele Y sau endotelina, anomalii miogenice. Este dovedită prezența hiper-simpatotoniei prin creșterea frecvenței cardiace medii pe 24 ore, sporirea contractilității ventriculare, creșterea rapidă a dublului produs la efort, ameliorarea indusă de betablocanți.^{13,14} Nu este necesar ca să fie aceleași cauze de vasoconstricție la toți pacienții, evoluția bolii putând fi diferită sub un tablou clinic similar.

În sindromul X sensibilitatea algică la adenzină este sporită comparativ cu persoanele sănătoase sau cu coronarienii tipici.¹⁵ Dipiridamolul produce durere toracică similară cu angorul cotidian la 95% dintre pacienții cu sindrom X iar sensibilitatea sporită a acestora este prezentă chiar la adenzina endogenă.^{15,16,17,18}

Existența unor pacienți cu sindrom X a căror testare centrată pe metabolismul adenzinic (adenzină, dipiridamol) este negativă ridică întrebarea în ce măsură alterarea acestui metabolism este implicată la toți pacienții cu sindrom X și dacă bateria de teste farmacologice - ATP, dipiridamol, dobutamină - poate aduce date referitoare la mecanismul fiziopatologic implicat.

¹Centrul de Cardiologie Târgu - Mureș, Clinica de Cardiologie

²Departamentul de Cardiologie Intervențională

Primit la redacție: 12.01.1998

Adresa pentru corespondență: S. Micu, Centrul de Cardiologie Târgu-Mureș, Clinica de Cardiologie

MATERIAL ȘI METODĂ

Dintr-un lot de 53 pacienți diagnosticați cu sindrom X în Clinica de Cardiologie din Centrul de Cardiologie Târgu - Mureș am selectat un grup A de 3 pacienți cu teste adenzinice (adenozintrifosfat, dipiridamol) negative dar cu teste de simpatotonie (efort, dobutamină) pozitive, respectiv un grup B de 3 pacienți cu teste adenzinice pozitive și teste de simpatotonie negative.

Anamnezic s-a urmărit prezența durerilor toracice, caracterul acestora - tipic, atipic.

Examenul obiectiv a fost cel de rutină.

ECG de repaus 12 derivații a fost efectuat la toți pacienții, atât de rutină cât și în criza de angor.

Testul de efort cicloergometric cu trepte de încărcare de câte 25 W și durată de 2 minute a urmărit atingerea frecvenței submaximale; pacienții au fost monitorizați clinic, hemodinamic și ECG-fic monocanal pe toată durata testării, respectiv la 1, 3, 6, 9, 12 minute postefort, când s-a preferat efectuarea ECG 12 derivații la capătul fiecărei trepte de repaus. S-a notat apariția angorului, reacția presoare, dublul produs, aspectul ECG. Criteriile de pozitivitate au fost cele clasice: subdenivelare ST tip orizontal/descendent peste 0,1 mV la 60-80 msec după J la 3 bătaii consecutive asociate cu o linie de bază stabilă, dacă segmentul ST era subdenivelat din start s-a considerat pozitivă subdenivelarea J și ST60 - ST80 subdenivelat adițional cu peste 0,1 mV. Pacienții nu au mâncat, nu au consumat băuturi cu cofeină și nu au fumat cel puțin 10 ore înaintea testului.

Testarea la dipiridamol a necesitat excluderea alimentelor sau drogurilor cu metilxantine cu cel puțin 12 ore înainte. După obținerea unei ECG de repaus și evaluarea statusului hemodinamic, cu monitorizare ECG, clinică și TA s-a trecut la administrarea dipiridamolului (fiolă Dipiridamol cu 10 mg substanță activă) 0,56 mg/kg corp timp de 4 minute, urmate de alte 4 minute de pauză. Dacă nu au apărut modificări clinice și ECG de pozitivitate s-a trecut la administrarea încă a unei doze de 0,28 mg/kg corp în 2 minute. S-a monitorizat prin ECG 12 derivații la 2 minute interval, concomitent cu cea a TA, urmărindu-se criteriile de pozitivitate: subdenivelarea ST orizontală/descendentă de peste 0,1 mV la 80 msec după J în cel puțin 2 derivații ECG.^{19,20} Protocolul necesită aminofilină și nitroglicerina injectabile la îndemână.

Testarea la adenzină este asemănătoare tehnic cu precedenta, dar s-a utilizat un protocol prescurtat de administrare a adenzinei (fiolă de Adenzintrifosfat cu 10 mg substanță activă). Pregătirea pacientului s-a făcut în același mod dar s-au administrat 10 mg ATP bolus (cca 130

micrograme/kg corp) i.v., cu urmărirea clinică și ECG monitor și 12 derivații în următoarele 20-50 secunde. Criteriile de pozitivitate au fost subdenivelarea ST cu aceleași caracteristici.

Testarea la dobutamină a necesitat întreruperea tuturor drogurilor antianginoase cu 24 ore înainte, monitorizare ECG monocanal permanentă, 12 derivații la fiecare 5 minute și TA la 2 minute. Protocolul de administrare a constatat în trepte de câte 5 minute de 5-10-15-20 micrograme/kg corp dobutamină (Dobujet 250 mg/flacon în 250 ml glucoză administrate cu ajutorul unui infuziomat). Criteriile de terminare a testării au inclus, pe lângă cele de pozitivitate ECG - subdenivelare ST tip orizontal/descendent similară cu cea menționată la testul de efort - HTA severă (TA sistolică peste 220 mmHg, TA diastolică peste 120 mmHg), aritmii ventriculare majore, frecvența cardiacă submaximală.

Tuturor pacienților li s-a practicat coronarografia, alături de cateterismul cardiac și angiocardigrafia (Departamentul de Cardiologie Intervențională Centrul de Cardiologie Târgu - Mureș), precum și investigațiile de rutină în diagnosticarea sindromului X: ecocardiografia, radiografia toracică, datele de laborator uzuale și centrate pe decelarea vasculitelor/coronaritelor, testele de vasospasm coronarian.

REZULTATE

Din lotul de 53 pacienți cu sindrom X s-au selectat un grup A, respectiv un grup B de câte 3 pacienți, în funcție de comportamentul la testele adenzinice, respectiv simpatotonice.

Grupul A cuprinde 3 pacienți, fără factori de risc coronarian, cu vârste de 26, 36 și 44 ani, ale căror cauze au fost predominant dispneea, fatigabilitatea, astenia și doar într-un caz durerea toracică atipică. Examenul obiectiv a fost în limite normale. ECG de repaus a fost normal la 1 caz, cu ischemie anterioară la 1 caz și ischemie-leziune anterioară la 1 caz. Testul de efort a fost pozitiv ECG în toate cele 3 cazuri, fără a nota comportamente hemodinamice aparte (Tabelul I). Testările farmacologice au fost pozitive la dobutamină dar negative la dipiridamol și adenzină în toate cele 3 cazuri. Testul la rece a notat modificări nespecifice de fază terminală la 1 caz.

Tabelul I. Grupul A

Pacient	Acuze	ECG repaus	ECG efort	Factori de risc	Coronarografia
1. OD, 26	D, P, F	isch ant	pozitiv	fără	normală
2. CL, 44	P, A, F	normală	pozitiv	stress	normală
3. TV, 36	Dt, D, P	isch ant	pozitiv	fără	normală

Dt = durere toracică, P = palpitații, A = astenie, F = fatigabilitate

Grupul B cuprinde 3 paciente, fără factori de risc coronarian, cu vârste de 25, 38 și 46 de ani, ale căror acuze au înscris predominant dureri toracice atipice la 2 cazuri și tipice la 1 caz, cu totul izolat palpitații, anxietate. Examenul obiectiv a furnizat date în limitele normalului. ECG de repaus a arătat aspect normal la 1 caz, ischemie-leziune latero-inferioară la 1 caz și ischemie-leziune anterioară extinsă la 1 caz. Testul de efort a fost pozitiv ECG la 2 cazuri, respectiv traseul s-a pseudonormalizat la 1 caz, fără comportamente hemodinamice particulare. Testările farmacologice au fost pozitive la adenozină și dipiridamol, respectiv negative la dobutamină în toate cele 3 cazuri. Testul la rece a fost negativ în toate cele 3 cazuri.

Tabelul II. Grupul B

Pacient	Acuze	ECG repaus	ECG efort	Factori de risc	Coronarografia
1. CM, 25	Dt, P	isch lat și inf	pseudo-norm	obezitate	normală
2. CL, 38	Dt	isch lat și ant	pozitiv	fără	normală
3. US, 46	Dt	isch ant	pozitiv	HTA, obezitate	normală

Pacientele ambelor grupuri A și B au prezentat aspect normal al coronarelor mari la coronarografie, funcție ventriculară normală angiografic, datele examinărilor ecocardiografice, radiologice, de laborator în limite normale.

DISCUȚII

Studiul nostru prezintă 6 paciente cu sindrom X care au însă comportamente diferite la testarea farmacologică. Diagnosticul de sindrom X a fost stabilit pe baza pozitivității testului de efort ECG-*fic* și a coronarelor normale angiografic. Aspectul ECG de repaus nu prezintă pondere majoră în stabilirea diagnosticului, cunoscută fiind atât mobilitatea modificărilor de fază terminală la această categorie de pacienți cât și procentul ridicat de cazuri cu ECG de repaus normal.^{21, 22, 23}

Comportamentul ECG la testările farmacologice furnizează argumente pentru împărțirea celor 6 pacienți în două grupuri: A - cu testare la adenozină și dipiridamol negative, respectiv la dobutamină pozitivă și B - cu testare la adenozină și dipiridamol pozitive, respectiv la dobutamină negativă. Criteriile clinice de pozitivitate (aparitia durerii toracice) au fost ignorate, cunoscută fiind capacitatea adenozei, dar și a dipiridamolului, de a induce dureri toracice chiar la persoane sănătoase.

Legăturile dintre adenozină și sindromul X sunt deja bine stabilite de către majoritatea autorilor cu studii în domeniu. Administrarea acesteia produce la pacienții cu sindrom X, alături de durere toracică intensă, modificări remarcabile ale fazei terminale ECG.²⁴ Sensibilitatea la adenozină a acestor pacienți este sporită.¹⁶ Creșterea locală a cantităților de adenozină produce suficientă coronarodilatație pentru a evita ischemia dar generează durere.

Testarea la dobutamină, deși mai fiziologică decât cea la dipiridamol, poate să nu producă suficientă ischemie pentru a genera modificări ECG de fază terminală.²⁰

Din aceste motive pare pertinent ca pacienții cu sindrom X să aibă rezultate pozitive la testarea cu adenozină/dipiridamol (mecanismul de acțiune al dipiridamolului fiind în aceste situații superpozabil cu cel al adenozei) și rezultate variabile la testarea la dobutamină (sensibilitatea în decelarea ischemiei miocardice este de 30% la testarea dobutamină - ECG).

Deși comparabile în ceea ce privește celelalte caracteristici (absența factorilor de risc coronarian, vârsta, ECG de repaus, ECG de efort, coronarografia, funcția ventriculară, datele ecocardiografice, de laborator, etc.), pacientele celor două grupuri A și B se deosebesc după răspunsul la stressul farmacologic. În timp ce grupul B prezintă rezultatele așteptate-pozitivitate la testările de tip adenozinic și posibilă negativitate la dobutamină, grupul A surprinde prin negativitate la testarea adenozinică și pozitivitate la cea dobutaminică, în contextul amintitelor și recunoșcutelor implicații ale adenozei în generarea acestui sindrom. De asemenea, grupul B acuză mai frecvent dureri toracice (atipice, tipice) la toate cele 3 paciente, pe când grupul A nu le menționează decât la 1 caz; a se nota că principalul mesager algogen este adenoza iar administrarea sa produce angor comparabil cu cel anamnestic la pacienții cu sindrom X.²⁵

Cele menționate duc la concluzia că dacă în ceea ce privește grupul B, mecanismul adenozinic este cert implicat, nu același lucru se poate afirma despre grupul A. La cei din urmă se pare că substratul fiziopatologic ar fi hipersimpatotonia, recunoscută ca posibilă cauză de alterare funcțională a microcirculației coronariene. Aceasta ar contrazice aparent generala implicație a metabolismului adenozinic alterat și ar putea duce la concluzia că bateria de teste farmacologice ar putea folosi la decelarea sau cel puțin suspiciunea variantei fiziopatologice. Implicațiile diagnostice și terapeutice sunt evidente.

Situația apare întru totul altă lumină dacă menționăm că pentru a demonstra hiper-

simpatotonia ar fi necesare analiza spectrală și nonspectrală a variabilității frecvenței cardiace (luând în discuție parametri ca media RR, media RR activitate/somn, deviația standard, pNN 6%), prelungirea intervalului QT, profilul circadian al componentelor spectrale de variabilitate a ratei cardiace.^{16,21,26,27}

La acestea se adaugă observația că o parte din pacienților pot fi mai puțin responsivi la dipiridamol sau adenozină,^{19,22} ceea ce face necesară aprecierea răspunsului la aceste droguri cu Doppler transesofagian/intracoronarian, ultrasunete intravasculare,^{28,29} scintigrafie miocardică,^{30,31,32,33,34} PET.³⁵

Din aceste motive aprecierea testărilor farmacologice prin ECG nu pare suficientă pentru aprecierea participării adenozei la alterarea fiziopatologică și nici nu se pot emite păreri pertinente cu privire la prezența sau nu a hipersimpatotoniei. Negativitatea testărilor farmacologice apreciate clinic și ECG nu este suficient pentru excluderea diagnosticului de sindrom X și nici pentru stabilirea variantei fiziopatologice.

BIBLIOGRAFIE

1. CANNON R O 3rd, CAMICI P G, EPSTEIN S E - *Pathophysiological dilemma of syndrome X*. Circulation, 1992; 85 3:883-892
2. CANNON R O 3rd - *Microvascular angina. Cardiovascular investigations regarding pathophysiology and management*. Med Clin North Am, 1991; 75, 5:1097-1118
3. CANNON R O 3rd, SCHENKE W H, QUYYUMI A et al - *Comparison of exercise testing with studies of coronary flow reserve in patients with microvascular angina*. Circulation, 1991; 83 (suppl III):77 - 81
4. EPSTEIN S E, CANNON R O, BONOW R O - *Exercise testing in patients with microvascular angina*. Circulation, 1991; 83 (suppl III):73-76
5. OPHERR D - *Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms (Syndrome X)*. Circulation, 1989; 80:6
6. ABINADER E G - *Cardiac syndrome X*. J Am Coll Cardiol, 1995; 26:1562-1563
7. ALPERT M A - *The continuing commdram of syndrome X: further evidence of heterogeneity*. J Am Coll Cardiol, 1995; 25:1318-1320
8. MASERI A, CREA F, KASKI J C, CRAKE T - *Mechanisms of anina pectors in Syndrome X*. JACC, 1991; 17:499-506
9. INOBE Y, KUGIYAMA K, MORITA E et al - *Role of adenosine in pathogenesis of syndrome X. Assessment with coronary hemodynamic measurements and thallium - 201 myocardial single-photon emission computed tomography*. J Am Coll Cardiol, 1996; 28: 890-896
10. CIANFLONE D, LANZA G A, FINOCCHIARO M L et al - *Mechanisms of coronary microvascular dysfunction*. Cardiologia, 1993; 38, suppl 1:149-155
11. DECOULX E - *Les facteurs vasoactifs de l'endothelium vasculaire* Sem Hop Paris, 1991; 67:318-322
12. EGASHIRA K - *Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms*. N Engl J Med, 1993; 328:23
13. CAMICI P G, MARRACINNI P, GISTRI R et al - *Adrenergically mediated coronary vasoconstriction in patients with syndrome X*. Cardiovasc Drugs Ther, 1994; 8:221-226
14. FROBERT O, MOLGAARD H, BOTKER H E, BAGGER J P - *Autonomic balance in patients with angina and a normal coronary angiogram*. Eur Heart J, 1995; 16:1356-1360
15. SYLVEN C - *Mechanisms of pain in angina pectoris. A Critical review of the adenosine hypotesis*. Cardiovasc Drugs Ther, 1993; 7:745-759
16. CANNON R O 3rd, QUYYUMI A A, SCHENKE W H et al - *Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries*. J Am Coll Cardiol, 1990; 16:1359-1366
17. CANNON R O 3rd - *The sensitive heart. A syndrome of abnormal cardiac pain perception*. JAMA, 1995; 273:883-887
18. CHAUHAN A - *Abnormal cardiac pain perception in syndrome X*. J Am Coll Cardiol, 1994; 24:2:329-335
19. NITEMBERG A, ANTONY I - *Coronary vascular reserve in humans: a critical review of methods of evaluation and of interpretation of the results*. Eur Heart J, 1995; 16 (Suppl I) 7:21
20. ZDRENGHEA D - *Testarea de stress in cardiopatia ischemică*. Ed Sincron 1992
21. ROSEN S D, DRITSAS A, BOURDILLON P J, CAMICI P G - *Analysis of the electrocardiographic QT interval in patients with Syndrome X*. Am J Cardiol, 1994; 73:971-972
22. ROSEN S D, UREN N G, KASKI J C et al - *Coronary vasodilator reserve, pain perception and sex in patients with syndrome X*. Circulation, 1994; 90:50-60
23. MONTORSI P, TABBIOCCHI F, LOALDI A et al - *Coronary adrenergic hyperreactivity in patients with syndrome X and abnormal electrocardiogram at rest*. Am J Cardiol, 1991; 68:1698-1703
24. MICHEL C, LISBONA R, DERBEKVAN V et al - *Report of a patient with syndrome X due to excessive adenosine effect: myocardial migraine without myocardial ischemnia*. Can J Cardiol, 1995; 11:339-344
25. LAGERQUIST B, SYLVEN C, WALDENSTROM A - *Lower threshold for adenosine - induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms*. Br Heart J, 1992; 68:282-285
26. ROSANO G M C, PONIKOWSKI P, ADAMOPOULOS S et al - *Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in syndrome X*. Am J Cardiol, 1994; 73:1174-1179
27. PONIKOWSKI P, ROSANO G M C, AMADI A A et al - *Transient autonomic dysfunction precedes ST - segment depression in patients with syndrome X*. Am J Cardiol, 1996; 77:942-947
28. PICANO E, LUCARINI A K, LATTANZI E et al - *Present application, practical aspects and future issues on dipyrindamole echocardiography*. Circulation, 1991; 83 (suppl III): 111-115
29. ERBEL R, GE J, GEORGE G - *Intravascular ultrasonography in coronary heart disease. Current aspects in the pathogenesis*. Dtsch Med Wochenschr, 1995; 120:847-854
30. GUPTA NC - *Adenosine in myocardial perfusion imaging using positron emission tomography*. Am Hearth J, 1991; 122
31. GALASSI A R, CREA F, LARANJO L et al - *Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease*. Am J Cardiol, 1993; 72:134-139

32. PALLESCHI L, GIANNI W, DE VICENTIS G et al - *Dipyridamole technetium - 99 m sestamibi imaging in the diagnosis of syndrome X*. Angiology, 1996; 47:369-373
33. ROSANO G M C, PETERS M S, KASKI J C et al - *Abnormal uptake and washout of thallium - 201 in patients with syndrome X and normal - appearing scans*. Am J Cardiol, 1995; 75: 400-402
34. MATSUMURA K, NAKASE E, SERIZAWA T et al - *Assessment of coronary hemodynamics and myocardial perfusion in patients with syndrome X by digital subtraction angiography and ^{201}Tl myocardial scintigraphy*. Kokyu to Juncan, 1992; 40:805-812
35. DE SILVA R, CAȚICI P G - *Role of positron emission tomography in the investigation of human coronary circulatory function*. Cardiovasc Res; 1994; 28:1595-1612



Situs inversus total cu comunicare minimă interatrială și sindrom X

Sorin Micu¹, Constantin Georgescu¹, Ciprian Suciu²

Bolnava OD, în vârstă de 26 de ani, cunoscută cu situs inversus total, este spitalizată pentru o evaluare de rutină în contextul menționat. Aspectul electrocardiografic de repaus prezintă însă modificări ST-T care sugerează ischemie miocardică. Testul de efort cicloergometric demonstrează ischemia miocardică de efort silențioasă. Investigațiile invazive demonstrează coronare normale angiografic și o comunicare interatrială minimă, fără șunt oximetric. Negativitatea testului la ergonovină exclude spasmul coronarian. Ca urmare se ridică suspiciunea sindromului X, sprijinită de rezultatele testelor de stress farmacologic.

Cuvinte cheie: sindrom X, situs inversus

OD, 26 years old, with total situs inversus, was hospitalized for a routine examination. Rest ECG, X-ray, echocardiography, abdominal echography confirm the situs inversus with no other pathologic findings. The corrected rest ECG show ST-T changes suggesting myocardial ischemia. Coronarography detects normal coronary arteries and minimal interatrial communication, without oxymetric shunt. Ergonovine test exclude coronary spasm. Based on the above dates we propose an X syndrome, associated with situs inversus. The pharmacologic stress test confirms the diagnosis.

Key words: X syndrome, situs inversus

Prezentăm un caz clinic ce însumează două entități nosologice mai puțin familiare medicului clinician, prima dintre acestea prin raritatea prezenței sale în practică, iar cealaltă prin misterul de care se înconjoară încă. Dacă în ceea ce privește situsul invers total noutățile absolute nu mai au cum să abunde, nu același lucru se poate afirma despre sindromul X. Deși existența sa este bănuită de suficient timp (Osler folosea încă în 1897 termenul de pseudoangină pentru disconfortul toracic prelungit, inconstant, nelegat de efort - angorul atipic de mai târziu - la femei fără cardiopatie asociată și cu prognostic bun)¹, doar în 1967 Likoff, respectiv Kemp, reiau discuția cazurilor cu ischemie miocardică și coronare normale angiografic. 1973 este anul de naștere al termenului de sindrom X iar „nașul de botez” este tot Kemp, care a preferat acest termen pentru a sublinia etiologia incertă a durerii toracice. Insolitul termen s-a încetățenit în lumea medicală în ciuda faptului că nici până în prezent nu există o definiție general acceptată.² Iar aceasta se adaugă confuzia stărnită de descrierea sindromului X metabolic Reaven (sindromul celor 5 H).³

Bolnava OD, în vârstă de 26 de ani, cunoscută cu situs inversus total, este spitalizată în Clinica de Cardiologie din Centrul de Cardiologie Târgu-Mureș pentru o evaluare de rutină, datorită apariției în contextul menționat, în ultimii 2-3 ani, a unor acuze nespecifice: astenie, fatigabilitate, dispnee de efort, toate acestea capricioase, inconstante și variabile.

Cu excepția situsului invers total, antecedentele pacientei nu prezentau nimic deosebit. Pacienta era nefumătoare și nu uzase de contraceptive orale.

Examenul obiectiv a relevat elemente ale situsului invers total, fără modificări patologice. Curba termică s-a dovedit a fi în domeniul de afebrilitate iar valorile tensiunii arteriale au fost normale.

Datele de laborator de rutină erau de asemenea în limite normale.

Efectuarea ECG de repaus corectat decelează modificări ale unde T în derivațiile VI-4, D1, a VL. Modificările menționate au fost variabile în evoluție, apărând și dispărând fără corespondent clinic (Figura 1).

Testul de efort cicloergometric, cu trepte de încărcare de câte 25 W cu durată de câte 2 minute, aduce pacienta la frecvența submaximală după 2 minute la treapta a III-a (75 W); clinic fără a prezenta acuze, iar hemodinamic în limite

¹Centrul de Cardiologie, Târgu - Mureș, Clinica de Cardiologie

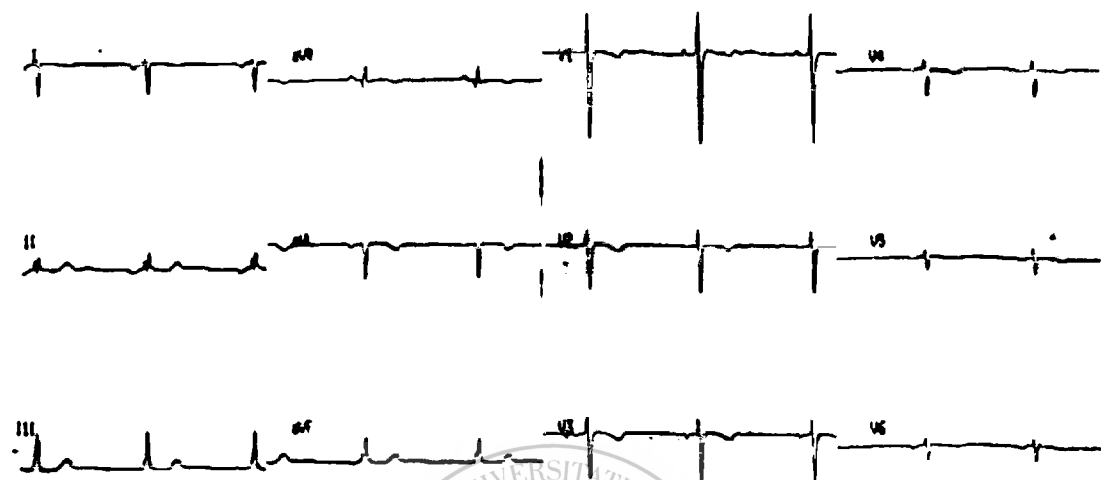
²Departamentul de Cardiologie Intervențională

Primit la redacție 12.01.1998

Adresa pentru corespondență: S. Micu, Centrul de Cardiologie Târgu - Mureș, Clinica de Cardiologie

PPG Mellige EX33 I OPREA DOINA 29 ANI
CLINICA DE CARDIOLOGIE TG.MURES

PPG Mellige EX33 I OPREA DOINA 29 ANI
CLINICA DE CARDIOLOGIE TG.MURES



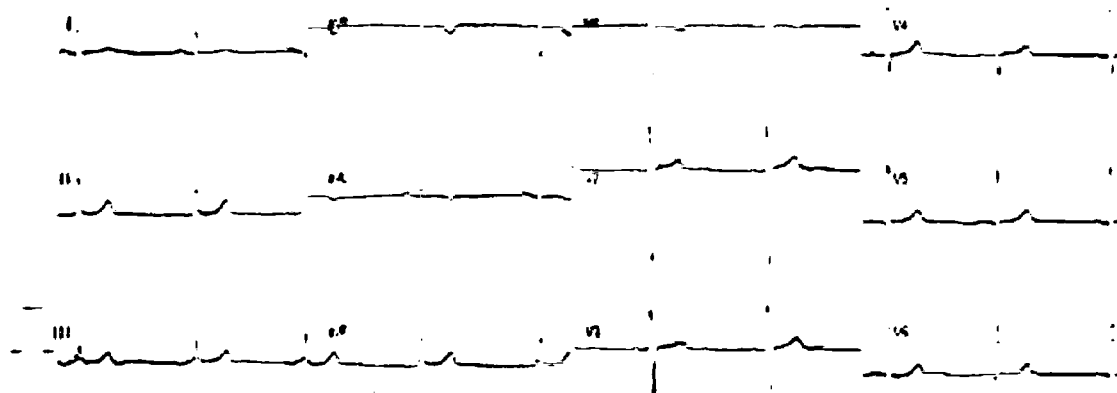
1:31 ECG REPAUS 05:20:31 10.000.00 25mm/s 1cm=0.1mV ACS 50Hz 57 Beats/min 0072

ECG REPAUS CORECTAT

PPG Mellige EX33 I OPREA DOINA 29 ANI
CLINICA DE CARDIOLOGIE TG.MURES

PPG Mellige EX33 I OPREA DOINA 29 ANI
CLINICA DE CARDIOLOGIE TG.MURES

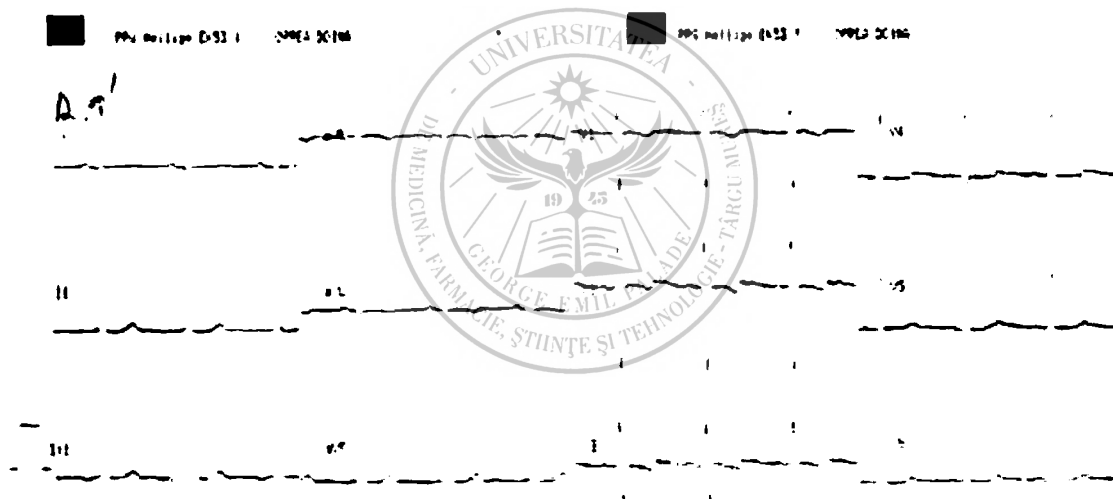




O.D., 26 ani

ECG repaus

55 beats/min



O.D., 26 ani

Test efort, 9 min. post efort

55 beats/min

Figura 2

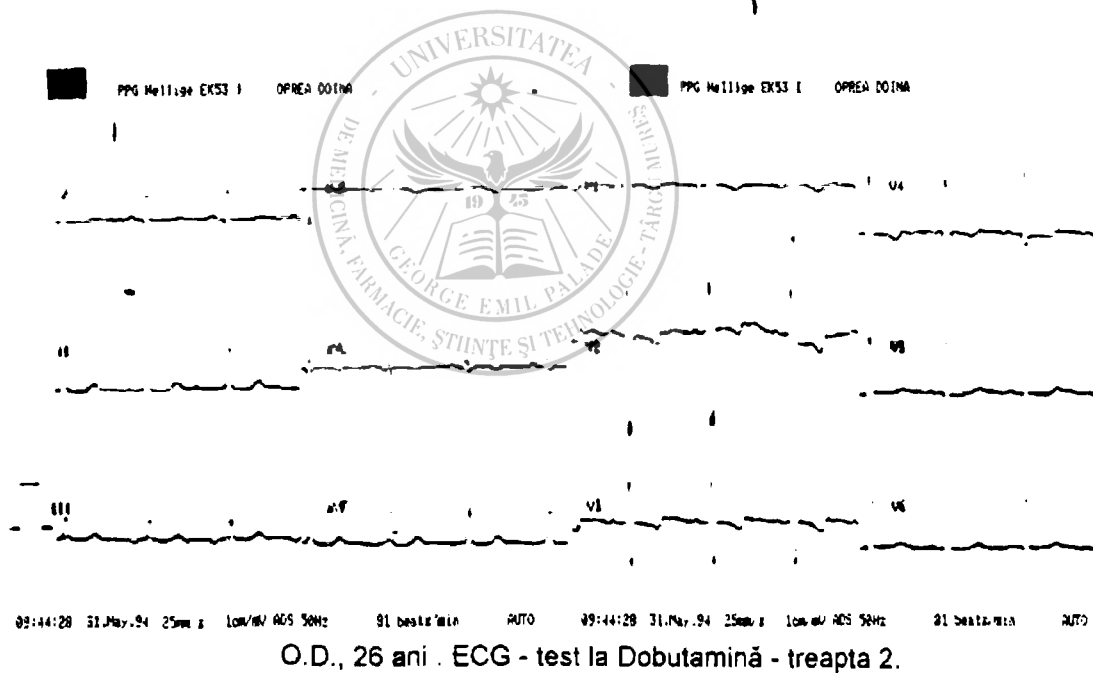
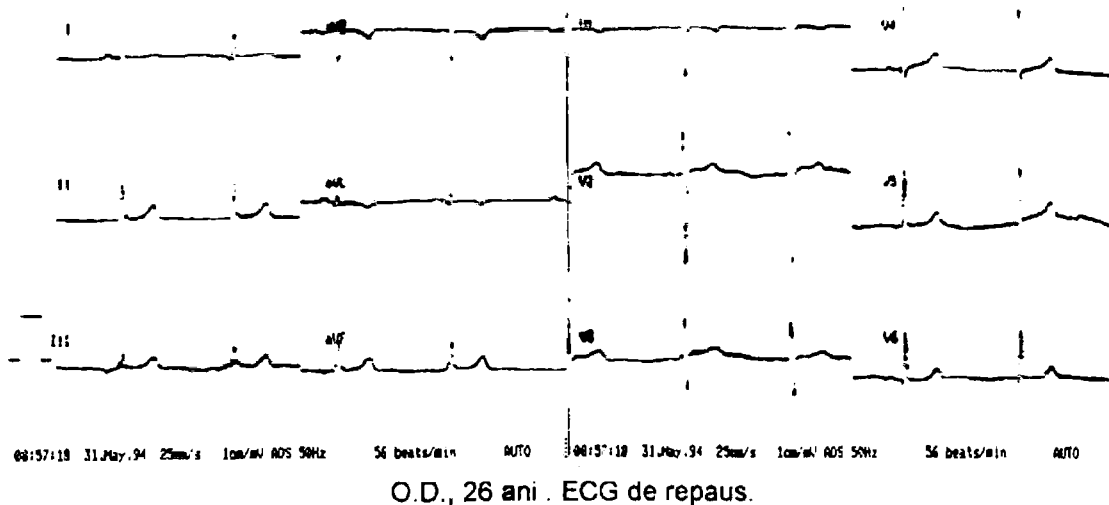
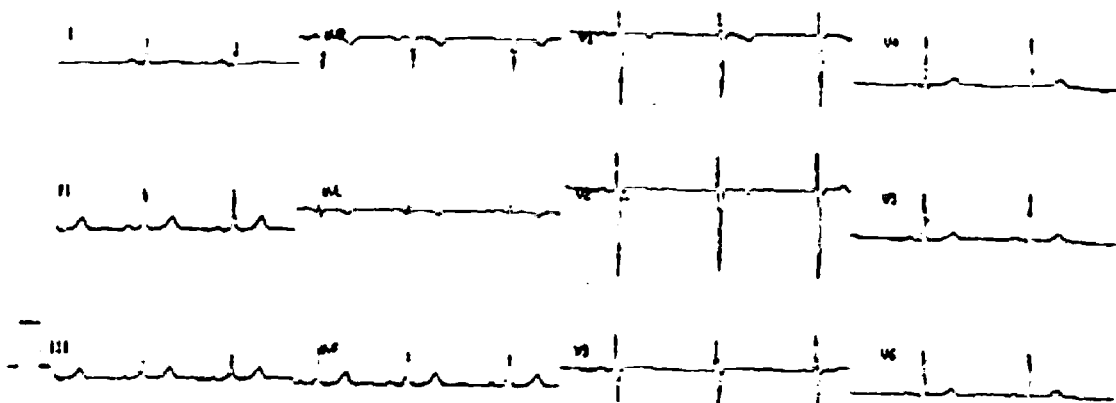


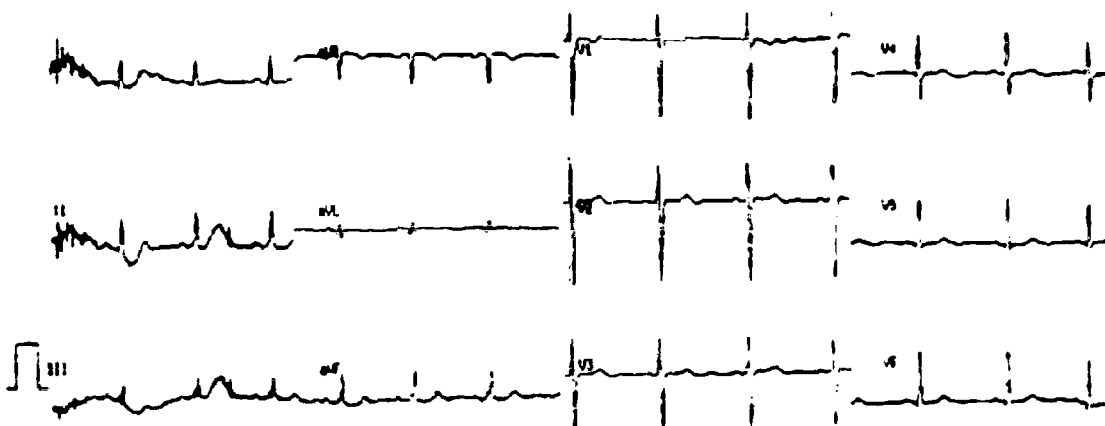
Figura 3



01-08-95 **ECG REPAUS** Lm710 AUT 00:48:02 12.Sep.97 25mm/s Lm710: 405 30Hz 50Hz 63 beats/min AUT



TEST PRESOR RECE



TEST HIPERVENTILATIE AUTO 09:37:29 19.Sep.97 25mm/s Lm710: 405 30Hz 50Hz 74 beats/min AUTO

normale. În schimb aspectul electrocardiografic pleda pentru ischemia miocardică silențioasă: subdenivelare ST de tip descendent-orizontal circa 1-1,5 mm, cu negativitatea undei T (Figura 2).

Aspectul radiografiei toracice precum și datele ecocardiografice au fost de asemenea normale, cu excepția modificărilor inerente situsului invers.

În situația astfel conturată s-a impus necesitatea investigațiilor invazive. Acestea au fost efectuate în Departamentul de Cardiologie Intervențională al Centrului de Cardiologie Târgu - Mureș iar rezultatele au notat: sistem coronarian dominant drept, coronare fără leziuni evidente angiografic, cinetică ventriculară bună, valve competente, fracția de ejeție determinată angiografic 0,66, presiuni și rezistențe normale, ventriculi eficienți, comunicare interatrială demonstrată prin traiectul sondei, fără sunt decelabil oximetric.

Devenea astfel necesară aprecierea tendinței la spasm coronarian în cazul dat. Testele presor la rece, respectiv hiperventilator, au fost urmate de modificări ECG nespecifice ale fazei terminale. (Figura 3).

Testul la ergonovină, aplicat după protocolul Universității Stanford⁴, a fost negativ.

Reevaluarea datelor de laborator prin prisma eventualei afecțiuni de tip arteritic (coronaritic) nu a dus la nici un rezultat.

Singura ipoteză plauzibilă rămânea sindromul X, ca explicând ansamblul clinic și paraclinic dat. Testările de stress farmacologic au fost urmate de pozitivitate la dobutamină, nespecificitate la dipiridamol și negativitate la adenozină (Figura 4).

S-a considerat astfel că lipsa factorilor de risc coronarian, sexul feminin, vârsta tânără, acuzele nespecifice, ischemia miocardică de repaus variabilă, testul de efort ECG pozitiv, coronarele normale angiografic, absența spasmului coronarian demonstrabil, modificările nespecifice ECG de fază terminală la testele la rece și hiperventilație, pozitivitatea stressului farmacologic la dobutamină, nedecelarea altor cauze de ischemie miocardică nonaterosclerotică sunt elemente suficiente pentru stabilirea diagnosticului de sindrom X cardiac.

Prezența situsului invers total s-a dovedit a nu se asocia cu anomalii congenitale coronariene, iar comunicarea interatrială era minimă, fără implicații hemodinamice.

Negativitatea testului la adenozină și nespecificitatea celui la dipiridamol, asociate cu pozitivitatea celor de efort, respectiv la dobutamină, pledează pentru varianta hipersimpatotonă a sindromului; în aceeași linie se înscriu absența durerilor toracice, modificările nespecifice ale fazei terminale ECG la testările la rece și hiperventilație.⁵

Atât acuzele, cât și modificările ECG, nu au fost controlate de tratamentul medicamentos cu metilxantine și antagoniști de calciu.

Se pot menționa ca lipsuri absența dozărilor de acid lactic din situsul coronar (determinare nu neapărat relevantă în cazul sindromului X, în care prezența ischemiei miocardice generatoare de cantități de acid lactic decelabile este discutabilă), absența scintigrafiilor miocardice de repaus/efort/stress farmacologic, absența evaluării rezervei coronariene cu ajutorul Doppler-ului intra-coronarian, absența tomografiei cu emisie de pozitroni bazale/stress farmacologic.

Asocierea neobișnuită a situsului invers total cu comunicarea interatrială minimă și cu sindrom X vine să pledeze încă o dată, chiar în forma indirectă menționată, pentru existența reală a unei entități ce are ca substrat alterarea funcțională microvasculară coronariană care se poate manifesta în cele mai surprinzătoare contexte.

BIBLIOGRAFIA

1. BARGHEER R, TRAPPE H J, WEINZLAFF P, LICHTLEN PR - *Langzeitverlauf von Patienten mit Angina pectoris ähnlichen Brustschmerzen und normalen Koronarangiogram.* Z Kardiologie, 1993; 82:8-16
2. CANNON RO, CAMICI PG, EPSTEIN ES - *Pathophysiological dilemma of syndrome X.* Circulation, 1992; 85:3:883-892
3. BOTKER HE, MOLLER N, OVESEN O et al - *Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X).* Lancet, 1993; 342:136-140
4. HURST JW - *The heart, arteries and veins.* McGraw Hill Book Company, sixth edition 1986
5. ALEXOPOULOS D, OLYMPIOS C, CHRISTODOLOU J - *Hyperventilation test in syndrome X.* Angiology, 1996; 47:131-137

Recenzie

În Editura Academiei Române a apărut volumul **MEDIASTINUL. BAZE MORFOLOGICE - PRACTICI MEDICO-CHIRURGICALE** sub redacția distinsului senior al anatomiei toracelui, Conf. Dr. Leonid Bejan de la Universitatea de Medicină și Farmacie din Timișoara, Clinica I Chirurgicală, Spitalul Clinic Municipal de Urgență.

Colectivul de autori cuprinde nume prestigioase din mai multe clinici și specialități medico-chirurgicale: Conf. dr. Leonid Bejan, Prof. dr. Virgil Ene, Prof. dr. Vasile Fufezan, Prof. dr. Mihai-Romeo Găleşanu, dr. Vasile Luță, dr. Eugen Lazăr, Prof. dr. Ioan Marin, Prof. dr. Traian Oancea, Prof. dr. Ilie Pavelescu, dr. Octavian Istiniș-Rada, dr. Emilia Raufeissen-Bejan.

Lucrarea este structurată în trei părți:

Partea I- Bazele anatomice ale mediastinului cu referire la pereții mediastinului, sistematizarea mediastinului și a țesutului conjunctiv al mediastinului, sistematizarea țesutului conjunctiv mediastinal pe compartimente, vascularizația organelor mediastinale, inervația organelor mediastinale, sistemul limfo-nodular al mediastinului și sistematizarea conținutului mediastinal pe etaje.

Partea a II-a- Radioanatomia mediastinului cuprinde următoarele capitole: substratul radioanatomic al liniilor și benzilor mediastinale, radioanatomia mediastinului studiată pe etaje din incidență sagitală,

radioanatomia mediastinului studiată pe etaje, din incidențele laterală și oblice, radioanatomia mediastinului studiată prin tomografie axială.

Partea a III-a - Studiul anatomo-chirurgical al mediastinului tratează următoarele subiecte: căile de acces în chirurgia mediastinului, anatomia chirurgicală a toracelui excavat, bazele anatomice ale bronhoscopiei, bazele anatomice ale intervențiilor de la baza gâtului, bazele anatomice ale intervențiilor din compartimentul mediastinal anterior, bazele anatomice ale intervențiilor din compartimentul mediastinal mijlociu, bazele anatomice ale intervențiilor din compartimentul mediastinal posterior, anatomia chirurgicală a canalului toracic.

Imagistica cărții este deosebit de bogată, de o acuratețe anatomică și chirurgicală ce caracterizează cărțile Domnului Conf. dr. Leonida Bejan.

Planșele sunt în parte preluate din autorii consacrați, dar și din studiile morfologice efectuate de autor de-a lungul a 30 de ani, bazate pe o tehnică personală de impregnare a preparatelor.

Noțiunile de anatomie sunt strâns legate de tehnicile chirurgicale ale capitolului respectiv.

Volumul trebuie să se găsească în biblioteca oricărui anatomist, chirurg, pneumoftiziolog, exploracionist, radiolog, cardiolog.

Conf.dr.Alexandru Boțianu

Efectele acute ale expunerii controlate la noxe azotate inhalative asupra parametrilor spirometrici și reactivității bronșice

Dumitru Moldovan, Vass János-Róbert

În ultimele două decenii indicatorii de poluare atmosferică au virat de la compuși de sulf la oxidanți fotochimici (NO_2 și O_3). Una dintre sursele importante de compuși de azot emanați în atmosferă este industria de îngrășăminte azotate. Scopul acestui studiu a fost de a aprecia modificările funcțiilor respiratorii și a reactivității bronșice nespecifice induse de expunerea la amestecuri de NO_2 , NH_3 , HNO_3 , Si_2F_6 și pulberi la muncitori sănătoși. Am comparat valorile bazale spirometrice și ale PC_{20} la histamină a 41 bărbați muncitori voluntari sănătoși cu cele înregistrate după expunere la noxele prezente în atmosfera locului de muncă. Concentrația gazelor a fost determinată la fiecare expunere. După două expuneri de câte o oră parametrii spirometrici nu au suferit modificări semnificative statistic. În comparație cu valorile de referință, PC_{20} a crescut după expunere la 6 subiecți (16,2%) și a scăzut la 22 (59,4%). PC_{20} s-a dublat la 1 pacient (2,7%) și a scăzut la cel puțin 50% la 8 (21,6%). Media PC_{20} și abaterea medie standard determinate în condiții bazale a fost $12,47 \pm 5,43$, iar după expunere $9,98 \pm 5,75$ mg/ml histamină, diferența fiind statistic semnificativă ($p = 0,0010$). În concluzie, expunerea de scurtă durată la noxe inhalative azotate sub concentrația maximă admisă (CMA) nu modifică parametrii curbei flux-volum a subiecților sănătoși. Reactivitatea bronșică are o tendință de creștere evidentă statistic, dar cu semnificație clinică incertă. **Cuvinte cheie:** poluare, compuși industriali de azot, provocare bronșică, reactivitate bronșică

In the last two decades the pollution indicators have changed from sulfur compounds to photochemical oxidants (NO_2 and O_3). An important source of nitrogen byproducts in the atmosphere is the fertilizer industry. The aim of this study was to assess the effect of exposure to combination of NO_2 , NH_3 , HNO_3 , Si_2F_6 , and particles on lung function and non-specific bronchial reactivity in healthy workers. Lung function and PC_{20} to histamine recorded after a wash-out period in 41 healthy male workers were compared with values recorded after two exposure periods of one hour each to real work pollutants in a fertilizer plant. Pollutants were measured on each exposure hour. Lung function did not change significantly. Compared with wash-out values, PC_{20} increased after exposure in 6 subjects (16,2%), and decreased in 22 (59,4%). PC_{20} doubled in 1 patient (2,7%) and decreased with at least 50% in 8 (21,6%). Mean PC_{20} and mean standard deviation were $12,47 \pm 5,43$ after wash-out period, and $9,98 \pm 5,75$ mg/ml histamine after exposure to pollutants ($p = 0,0010$). We conclude that short term exposure to nitrogen industrial byproducts under Maximum Allowable Concentration (MAC) values do not result in changes of flow-volume curve parameters in healthy workers. Bronchial reactivity was statistically higher after exposure, but its clinical significance was uncertain.

Key words: air pollution, nitrogen byproducts, bronchial challenge, bronchial reactivity

Exploatarea intensivă a surselor nereciclabile de energie a dus la creșterea îngrijorării publice asupra efectelor poluării. Poluarea atmosferică reprezintă una dintre preocupările prioritare ale agențiilor de mediu naționale și internaționale. În ultimele decenii profilul poluanților s-a modificat de la SO_2 , CO_2 , CO la predominanța oxizilor de azot (NO_x) și ozonului.^{1,2,3,4,5} Industria de îngrășăminte chimice azotate, cu o producție

mondială de peste 10 milioane tone pe an, reprezintă una dintre sursele de poluare atmosferică cu compuși azotați (NO_x , acid azotic, amoniac și pulberi).^{6,7} Numai în România sunt în funcțiune patru combinate de îngrășăminte chimice. Studii cu privire la acțiunea poluării în fostele țări comuniste sunt așteptate cu interes.⁸

Emisiile efluenților gazoși și lichizi ai Combinatului chimic AZOMUREȘ, situat în imediata vecinătate a orașului Târgu-Mureș, au suscitat o lungă serie de preocupări cu privire la posibila acțiune asupra sănătății populației. Efectul acut al acestora asupra funcțiilor

respiratorii și a reactivității bronșice la subiecții cei mai expuși nu a fost încă studiat. Lucrarea de față și-a propus să răspundă la întrebarea dacă noxele azotate industriale rezultate din procesul de fabricație al îngrășămintelor chimice azotate modifică sau nu pe termen scurt parametrii spirometrici și/sau reactivitatea bronșică a muncitorilor fără afecțiuni decelabile ale aparatului respirator.

METODA

Plan de investigații

Am proiectat un studiu experimental de expunere controlată tip panel, în care subiecții au servit drept propriu control. Determinările au fost efectuate în secția NPK a Combinatului Chimic AZOMUREȘ, în perioada octombrie 1994-ianuarie 1995, în zilele lucrătoare. Subiecții au urmat planul de investigații în funcție de planificările de concediu, zile libere și ture. Durata măsurărilor fiecărui subiect a variat între 2 și 4 zile, în zile de lipsă a expunerii și după expunere la noxe.

Determinările de referință au fost efectuate într-o încăpere fără toxice în aer, între orele 7.00 și 14.00, una sau două zile, după o perioadă de *wash-out* (fără expunere industrială), care a variat între 4 și 31 de zile.

La un interval de peste 14 zile de la reînceperea lucrului, aceleași determinări au fost repetate, înainte și după două perioade de expunere de câte o oră, cu o oră repaus între cele două expuneri. Acestea au durat între orele 7.00-14.00, timp de una sau două zile.

Subiecții au fost expuși la noxe în grupuri de 2-5 persoane. Expunerea și determinările toxicologice au fost efectuate într-un loc fix, fără efort fizic concomitent. Măsurătorile ventilatorii au fost efectuate în camera de explorare, la un interval de 15-30 minute după întreruperea fiecărei expuneri. Provocarea bronșică a fost efectuată de două ori, într-o zi fără expunere și după două expuneri controlate de câte o oră.

Subiecții

Subiecții au fost bărbați voluntari sănătoși cu vârstă peste 21 ani. Au fost aleși cu ocazia unei prime vizite medicale. Aceasta a constat din anamneză, examen obiectiv, examen radiologic toracic, examene de laborator de rutină, spirometrie, teste cutanate alergologice pentru 10 alergeni comuni. Au fost excluși din studiu cei cu anamneză de bronhopneumopatie cronică obstructivă, boli cardiovasculare, afecțiuni ale căilor respiratorii superioare, inclusiv infecțioase în ultimele 6 săptămâni. Fumatul și sensibilizarea la pneumoalergeni fără simptome de astm nu au fost criterii de excludere. Totuși, echilibrul între numărul fumătorilor și a nefumătorilor s-a dorit a

fi păstrat. Nici unul dintre subiecți nu a folosit medicație care ar putea interfera cu rezultatele.

Participarea la studiu nu a fost compensată financiar, subiecții fiind examinați în orarul normal de lucru. În consecință, absența inerentă de la procesul de producție a fost suportată de întreprindere.

După informarea asupra obiectivelor studiului și a riscurilor investigațiilor, subiecții și-au dat consimțământul scris. În absența unui comitet etic cu competență explicită în angajarea subiecților umani în cercetare medicală proiectul a fost discutat cu personalități din conducerea Combinatului AZOMUREȘ și UMF Târgu-Mureș. Protocolul de studiu a fost premiat prin concurs național în anul 1994 de Fundația Soros pentru o Societate Deschisă din România.

Chestionar

Înregistrarea datelor a început cu completarea unui chestionar asistat, conceput special pentru specificul locului de muncă. Pe baza a 136 de întrebări au fost înregistrate informații individuale cu privire la datele personale demografice, antecedentele patologice personale și familiale, nivelul de educație, de încadrare, anamneza rezidențială, fumat, consum de alcool, ruta profesională, simptome legate de muncă, nivele de expunere, simptome oculare, nazale, faringiene, alergice, boli asociate, rezultatele controalelor periodice, numărul mediu de ore de expunere la noxe, folosirea măsurilor de protecție, infecții respiratorii.

Debit expirator maxim (DEM)

După un instructaj prealabil, fiecare subiect a primit câte un debitmetru portabil Clement-Clarke. DEM fost determinat atât în zilele cu expunere cât și în cele fără expunere orar între 7.00 și 15.00 și acasă la 18.00, 20.00, la culcare și a doua zi dimineața devreme. Valorile au fost înregistrate pe fișe individuale.

Spirometrie

Spirometria a fost efectuată în zilele cu expunere și fără expunere. Curba flux-volum la expir forțat după inspir maxim a fost înregistrată la orele 8.00, 10.30 și 13.00 +/- o oră în duplicat, conform criteriilor Societății Europene de Boli Respiratorii.⁹ Determinările au fost efectuate de aceeași persoană, cu un spirometru Flowscreen, Jaeger (Germania).

Parametrii urmăriți au fost: capacitatea vitală (CV), capacitatea vitală forțată (CVF), volumul expirator maxim în prima secundă (VEMS), indicele Tiffenau (VEMS/%CV), debitul expirator maxim expirator de vârf (DEM), fluxul expirator mediu 50 (FEM₅₀), flux expirator mediu 75 (FEM₇₅), FEM₂₅₋₇₅. Parametrii inspiratori nu au fost luați în considerare din cauza relevanței scăzute.

Tabelul III. Evoluția VEMS în zile de expunere (E = expunere, h = ora, DS = deviația standard).

	E 8h	% ideal	E 10h	% ideal	E 11h	% ideal	E 13h	% ideal	E10/E8	E11/E8	E13/E8
Medie	4,00	100,11	4,00	99,95%	3,98	99,56%	4,00	99,92%	100,0%	99,86%	100,0%
DS	0,72	14,91	0,74	15,56	0,70	13,87	0,70	14,22	7,51	7,15	5,79
Minim	2,36	66,35%	2,16	60,73%	2,40	67,47%	2,28	64,10%	70,43%	76,52%	90,08%
Maxim	6,04	128,10	6,12	127,30	6,00	125,97	6,04	123,83	125,5%	125,5%	123,4%
p(t2)									0,8897	0,6704	0,8505
Expunere vs Repaus											
p (t2)	0,642		0,663		0,809		0,870				

baza ecuațiilor de regresie, fără regularitate a sensului diferențelor (Figura 1). La variații nesincronizate de 2-3% în ambele direcții testele de semnificație statistică au fost negative ($p > 0.05$).

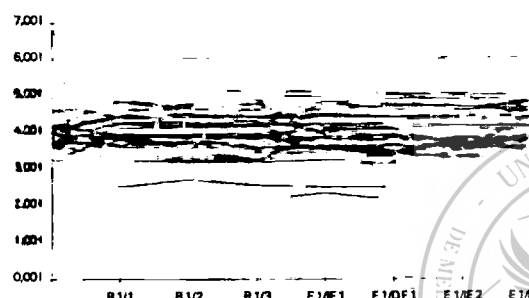


Figura 1. Curbele VEMS în repaus (R) și expunere controlată (E) la cei 40 subiecți

Reactivitatea bronșică

Concentrația soluției de histamină care ar reduce VEMS cu 20% față de valorile de referință (PC_{20}) a fost calculată după formulă.⁹ Datorită greșelilor de tehnică a efectuării spirometriilor (în principal inconstanța curbelor flux-volum), din cele 103 determinări PC_{20} a putut fi calculat în 81 (78,6%). În analiza ulterioară au fost introduse numai datele valide. Aceasta a fost posibilă în 36 de cazuri din 40.

În cazul în care un subiect a avut două valori valide ale PC_{20} pentru două zile de expunere, dacă diferența nu a fost mai mare de 50% din valoarea cea mai mare luat în considerare media acestora, altfel a fost considerată relevantă valoarea mai mică.

Dacă la concentrația de 16 mg/ml VEMS nu a scăzut cu cel puțin 20%, în calcule a fost introdusă valoarea de 17,00 pentru a influența cât mai puțin înfirmarea statistică a ipotezei nule și a reduce riscul ca eventualele diferențe prezente să fie diminuate.

În tabelul 4 sunt redată valorile PC_{20} în zilele de lipsă a expunerii și după expunere ale celor 36 subiecți la care acestea s-au putut calcula. Raportul dintre cele două valori arată sensul și

Tabelul IV. Valorile PC_{20} în repaus și după expunere controlată

ID subiect	Repaus	Expunere	Rep/Exp
6	3,39	9,88	0,34
27	0,50	0,97	0,52
31	5,02	7,10	0,71
25	4,00	5,50	0,73
30	14,40	>16	0,85
1	15,27	>16	0,90
8	>16	>16	1,00
12	>16	>16	1,00
14	>16	>16	1,00
23	>16	>16	1,00
26	>16	>16	1,00
28	>16	>16	1,00
35	>16	>16	1,00
36	11,87	11,84	1,00
17	13,33	13,09	1,02
34	>16	16,00	1,06
13	>16	15,31	1,11
32	>16	14,51	1,17
18	>16	13,54	1,26
2	11,15	8,32	1,34
4	>16	12,60	1,35
22	>16	12,59	1,35
24	8,00	5,80	1,38
10	3,83	2,77	1,38
3	4,80	3,20	1,50
19	9,95	6,00	1,66
9	>16	10,13	1,68
16	9,84	5,15	1,91
7	3,58	1,70	2,11
5	13,87	6,46	2,15
33	>16	6,90	2,46
15	>16	6,22	2,73
21	12,46	4,00	3,11
11	4,62	1,38	3,34
29	10,18	2,58	4,07
20	17,00	2,80	6,07
n	36	36	
Media	12,47	9,98	1,25
DS	5,43	5,75	1,06
p (t2)			0,001

amplitudinea modificării reactivității bronșice.

Se poate constata că, deși în 6 cazuri (16,6%) reactivitatea bronșică a fost mai scăzută în zilele cu expunere la noxe, la majoritatea subiecților aceasta a crescut (22 cazuri, 61,1%) sau a rămas nemodificată (8 cazuri, 22,2%). Creșterea semnificativă (dublare) a reactivității bronșice a fost înregistrată la 8 cazuri (22,2%) (Figura 2).

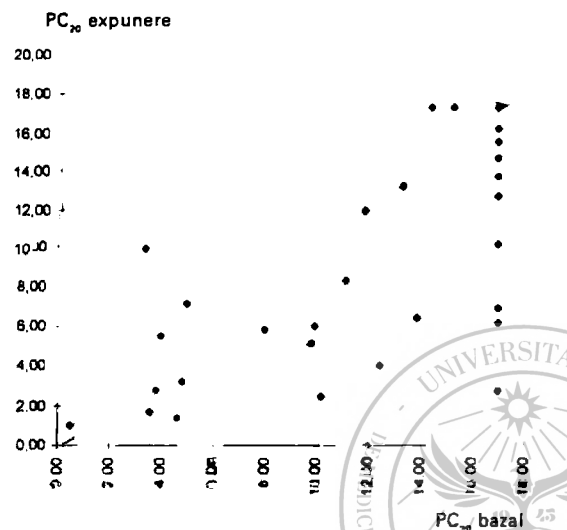


Figura 2. PC_{20} după expunere reprezentat în funcție de PC_{20} în condiții bazale pentru cei 36 subiecți

După expunere, în 9 cazuri (25%) valorile PC_{20} au fost >16 mg/ml histamină, iar în 11 (30,05%) > 8 mg/ml, față de 16 (44,44%), respectiv 12 cazuri (33,33%) în condiții de *wash-out*. Cu alte cuvinte, reactivitatea bronșică a fost în limite normale la peste 50% dintre subiecți după expunere și la peste 75% în zilele de repaus. PC_{20} s-a situat între limitele de 4 și 8 mg/ml histamină în 8, respectiv 3 cazuri (Figura 3).

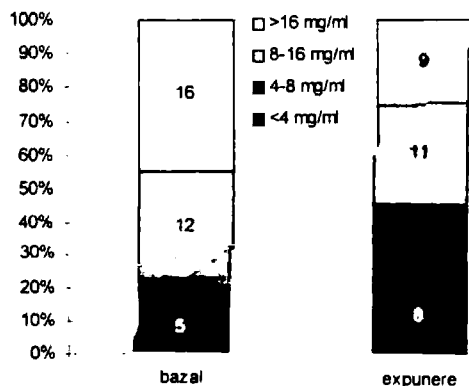


Figura 3. Proportia subiecților cu hiperreactivitate și reactivitate bronșică normală înainte și după expunere la noxe

Raportul mediilor PC_{20} determinate după *wash-out* și la expunere a fost de 1,25, ceea ce înseamnă o creștere globală nesemnificativă clinic a reactivității bronșice. Statistic, această diferență a fost semnificativă ($p < 0,001$).

DISCUȚII, CONCLUZII

Descrierea, înțelegerea și contracararea efectelor poluării mediului reprezintă o problemă serioasă de sănătate publică. Datele epidemiologice sugerează că poluarea atmosferică ar putea fi un factor important al creșterii morbidității și mortalității prin boli respiratorii, în special ale astmului.^{11,12,13,14} În ultimul deceniu au fost publicate numeroase studii cu privire la efectele compușilor de azot (precursori ai reacțiilor foto-oxidative din stratosferă) asupra funcțiilor respiratorii, mai ales după alerta modificării stratului de ozon și creșterii nivelului oxizilor de azot în atmosferă.^{12,13,14,15}

Rezultatele studiilor epidemiologice, experimentale și de expunere controlată la noxe în diferite combinații sunt contradictorii. Interrelația dintre produșii secundari inhalați ai azotului și organismul uman este în studiu.^{16,17,18} Modificările parametrilor respiratori sunt concludente numai în studiile cu expunere de scurtă durată la concentrații mari, în special ale ozonului. Concentrații ridicate ale NO_2 pot cauza efecte severe ca bronhospasm și edem pulmonar. Rezultatele expunerii la concentrații uzuale ale NO sunt mai puțin echivoce.^{19,20}

Până în prezent sunt puține studii publicate cu privire la acțiunea NO_2 asupra reactivității bronșice la subiecții sănătoși. Întrebarea importantă, dacă la concentrații mici ale NO_2 reactivitatea bronșică și funcțiile pulmonare se modifică sau nu, rămâne deocamdată nerezolvată, în parte din cauza dificultății comparării studiilor cu nivele diferite ale expunerii și a criteriilor diferite de selecție a loturilor. Beil și colab.²¹ au observat o creștere a reactivității bronșice la acetilcolină după expunere timp de două ore la 7,5 ppm NO_2 , fără modificări între 2,5 și 5 ppm. Mohsenin și colab.¹⁹ au publicat creșteri ale reactivității la metacolină după expunerea timp de o oră la 2,0 ppm NO_2 a 18 voluntari sănătoși, concluzionând că valori măsurate în interior pot afecta căile respiratorii normale. Frampton și colab.¹⁸ au demonstrat la sănătoși că expunerea la 1,5 ppm NO_2 timp de 3 ore crește reactivitatea bronșică, în timp ce expuneri repetate scurte de câte 15 minute la 2,0 ppm nu o modifică.

Expunerea la noxele din mediul de lucru de la secția NPK a Combinatului de Îngrășăminte chimice AZOMUREȘ oferă posibilitatea analizei efectului expunerii la noxe industriale combinate, cu preponderența compușilor

secundari de azot. Studiul a fost efectuat în condiții reale de expunere, cu o baterie de teste utilizate curent de epidemiologi și clinicieni.

Concentrațiile noxelor la care au fost expuși au fost variabile în funcție de fazele procesului tehnologic. Majoritatea valorilor maxime înregistrate s-au situat sub limita concentrației maxim admise (CMA). S-a constatat foarte rar depășirea concentrației de NH_3 și HNO_3 . NO_2 nu a atins în nici o situație limită de 1,5 ppm, la care alții au semnalat modificări certe ale parametrilor respiratori.^{18,19,20,21}

Din datele obținute din prelucrarea celor aproximativ 400 spirometrii efectuate, care au furnizat aproximativ 3600 valori numerice, se poate constata că nu s-au constatat abateri > 20% față de valorile ideale calculate pe baza ecuațiilor de regresie recomandate de Societatea Europeană de Boli Respiratorii.⁹ Valorile medii au prezentat abateri de maxim 3% de la media valorilor calculate. Nu am constatat diferențe în variația VEMS între zilele de lipsă a expunerii și cele de expunere. Această constatare este în concordanță cu datele din literatură, în care modificările spirometrice au fost semnalate la concentrații de peste 3,32 mg/m³ ale NO_2 . Această limită nu a fost atinsă la locul de expunere în timpul studiului.

Provocarea bronșică a adus o variabilă nouă în fiziopatologia aparatului respirator; este o metodă standardizată și sunt cunoscute multe dintre limitele acesteia. După entuziasmul inițial, când s-a crezut că HRB înseamnă astm și astmul HRB, s-a demonstrat că sensibilitatea și specificitatea metodei nu este atât de mare.^{22,23,24,25,26,27}

Datele obținute din provocările bronșice ne conving că această metodă, deși laborioasă, aduce detalii suplimentare față de spirometria clasică. În timp ce parametrii spirometrici nu s-au modificat semnificativ după expunere, în termeni statistici reactivitatea bronșică a crescut evident. Aceasta trebuie interpretată însă cu prudență din cauza semnificației clinice dificile ale acestui parametru.

Nu este exclus ca termenul de "sindrom de disfuncție reactivă a căilor respiratorii" (SDRCR), propus de Brooks și Lockey^{citat de 28} pentru a descrie bronhoconstricția inflamatorie la un grup de muncitori expuși la concentrații mari de iritanți, să fie adecvat și cazurilor noastre cu HRB. Majoritatea cazurilor cu SDRCR au prezentat HRB. Acest sindrom poate fi produs de clor, amoniac, acizi, bioxid de sulf (SO_2). SDRCR este suficient de bine individualizat pentru a merita o denumire aparte. Nu toți nu o consideră parte integrantă a astmului profesional, deoarece acest tip de bronhobstrucție nu se exacerbează la reexpunere la concentrații mici. Este clar că nu toate cazurile de astm profesional implică sensibilizarea și că astmul inflamator de origine

industrială este trecător în majoritatea cazurilor. De regulă HRB este ușoară chiar în prezența modificărilor histologice persistente.^{27,28}

Dificultatea stabilirii semnificației clinice a HRB demonstrate la voluntarii sănătoși studiați de noi sugerează oportunitatea unor studii longitudinale bine proiectate. Posibilele efecte ale expunerii de durată lungă a populației la concentrații mici ale noxelor emise de AZOMUREȘ necesită verificare epidemiologică.

Mulțumiri: Acest studiu nu ar fi fost posibil fără ajutorul unui număr mare de persoane. Mulțumesc deosebit muncitorilor participanți, conducerei Combinatului AZOMUREȘ pentru interesul și sprijinul acordat, tehnicienilor cu care am proiectat aparatul de provocare bronșică, profesorului JGR de Monchy de la Spitalul Universitar din Groningen (Olanda), Fundației Soros pentru donarea aparatului de calcul și redactare și asistentei Silviu Brihan pentru munca de secretariat.

BIBLIOGRAFIE

- 1 EPA - An acid aerosols issue paper: health effects and aerometrics. EPA-600/8-88-005F. Research Triangle Park, NC 27711. April 1989
- 2 KINNEY PL, OZKANYAK H - Associations of daily mortality and air pollution in Los Angeles County. Environ Res 1991; 54:99-120
- 3 BRITTON J - Pollution and respiratory morbidity: how much do we accept? Thorax 1992; 47:391-392
- 4 GONG H - Health effects of air pollution: a review of clinical studies. Clinics Chest Med 1992; 13(2):201-214
- 5 HOEK G - Acute effects of ambient air pollution episodes on respiratory health of children. Teză de doctorat. Universitatea Agricolă, Wageningen, Olanda, 1992
- 6 COCKCROFT A - Occupational and environmental medicine. Occup Environ Med 1994; 51:1-2
- 7 FRUMKIN H, LEVY S B, LEVENSTEIN C - Occupational and environmental health in Eastern Europe: challenges and opportunities. Am J Ind Med 1991; 20:265-270
- 8 MAGNUSSEN H, JORRES R, NOWAK D - Effect of air pollution on the prevalence of asthma and allergy: lessons from the German reunification. Thorax 1993; 48:879-881
- 9 STERK PJ, FABBRI LM, QUANJER PHH et al - Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Eur Respir J 1993; 6(Suppl 16):53-83
- 10 MOLDOVAN D, GLIGA MIRELA, SIMON L, BOGA F, JAZIGIAN ANA - A set-up for bronchial provocation by continuously generated aerosols. Rev Roum Med Int 1994; 32:305-313
- 11 KREMER AM - Exposure to airway irritants, airway hyperresponsiveness and respiratory health in an occupational population. Teză de doctorat, 1995, Universitatea de Stat Groningen, Olanda
- 12 HOEK G, BRUNEKREEF B, ROEMER W - Acute effects of moderately elevated wintertime air pollution on respiratory health of children. Am Rev Respir Dis 1992; 145 (suppl):A88
- 13 HOEK G, BRUNEKREEF B, HOFSCHEIDER P - Indoor exposure to airborne particles and nitrogen dioxide during an air pollution episode. J Air Pollut Control Assoc 1989; 39:1348-9

- 14 BRUNEKREEF B, KINNEY PL, WARE JH et al - *Sensitive subgroups and normal variation in pulmonary function response to air pollution episodes*. Environ Health Perspect 1991; 90:189-93
- 15 BEN-JEBRIA A, MARTHAN R, SAVINEAU JP - *Effect of in vitro nitrogen dioxide exposure on human bronchial response*. Am Rev Respir Dis 1992; 146:378-382
- 16 KLEINMAN MT, LINN WS, BAILEY RM, JONES MP, HACKNEY JD - *Effect of ammonium nitrate aerosol on human respiratory function and symptoms*. Environ Res 1980; 21:317-326
- 17 ADELROTH E, O'BYRNE - *Inflammatory mechanisms in airway hyperresponsiveness*. In: Busse WW, Holgate ST, ed. *Asthma and rhinitis*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1995:1067-1074
- 18 FRAMPTON MW, MORROW PE, COX C, GIBB FR, SPEERS DM, UTELL MJ - *Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans*. Am Rev Respir Dis 1991; 143:522-527
- 19 MOHSENIN V - *Airway responses to 2.0 ppm nitrogen dioxide in normal subjects*. Arch Environ Health 1988; 43:242-246
- 20 GASTON B, DRAZEN JM, LOSCALZO J, STAMLER JS - *The biology of nitrogen oxides in the airways*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:538-551
- 21 BEIL M, ULMER WT - *Wirkung von NO₂ im MAK-Bereich auf Atemmechanik und bronchiale acetylcholinempfindlichkeit bei normalpersonen*. Int Arch Occup Environ Health 1976; 38:31-44
- 22 SMITH L, McFADDEN ER - *Bronchial hyperreactivity revisited*. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 74:454-469
- 23 PATTEMORE PK, ASHER MI, HARRISON AC et al - *The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma and asthma symptoms*. Am Rev Respir Dis 1990; 142:549-554
- 24 CHHABRA SK, GAUR SN, KHANNA AK - *Clinical significance of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma*. Chest 1989; 96:596-600
- 25 GUTKOWSKI P - *Guidelines on standardized challenge testing for airway hyperresponsiveness*. Eur Respir J 1993; 6:1415-1416
- 26 RIJCKEN B, SCHOUTEN JP, WEISS ST, DE VRIES K, VAN DER LENDE R - *The distribution of bronchial responsiveness to histamine in symptomatic and in asymptomatic subjects*. Am Rev Respir Dis 1989; 140:615-623
- 27 MOLDOVAN D, VASS JR - *Hiperreactivitatea bronșică*. Rev Med Farm 1998; 44:1-2:60-66
- 28 GAUTRIN D, BOULET LP, BOUTET M et al - *Is reactive airways dysfunction syndrome a variant of occupational asthma?* J Allergy Clin Immunol 1994; 93:12-22



Cementmentes csípőizületi endoprothesisek beültetése során szerzett tapasztalataink

Nagy Örs, Balint C. Andor, Seres - Sturm Ludovic, Sorin Tiberiu Pop, Tiberiu Bătagă, Kovács Attila, Bod Péter

Autorii prezentei lucrări trag primele concluzii după implementarea a 49 de endoproteze totale necimentate de şold în perioada 1990 - 1996. Au fost supuşi intervenţiei chirurgicale 35 de bărbaţi şi 14 femei, vârsta pacienţilor variind între 18 şi 45 de ani. Din punct de vedere etiopatogenic boala Chandler, coxartroza secundară displaziei de şold şi necroza avasculară posttraumatică domină cazuistica noastră. S-au folosit diferite tipuri de endoproteze necimentate, cele mai bune rezultate realizându-se cu cele de tip Cremascoli, Argomedical şi Zwei-Muller. Indicaţia vizează adultul tânăr, alegerea protezei adecvate reprezentând o problemă dificilă şi costisitoare.

Cuvinte cheie: endoproteze totale necimentate de şold, boala chandler

The authors report the conclusions after 49 cementless hip endoprosthesis between 1990 - 1996, for Chandler disease, congenital acetabular dysplasia and avascular femoral head necrosis. 35 patients was male and 14 female. The best results was obtained with Cremascoli, Argomedical and Zwei-Muller cementless prosthesis. The indication for this type of total hip arthroplasty is the young adult and to use a proper prosthesis is a difficult and expensive procedure.

Key words: cementless hip endoprosthesis, chandler disease

A részletes biofizikai, biomechanikai, biokémiai, patológiai vizsgálatok alapján kifejlesztett prothesisek széles skálája teszi nehezzé a választást annak, aki a lehető legjobb izületi pótlás módszerét szeretné alkalmazni.

A prothesisek legfontosabb tulajdonságának a biomechanikailag harmonikus egyensúlyt tartják, melynek összetevői: a biokompatibilitás, a korrózióellenállás, tartósság, fáradékonysági ellenállás, sterilizálhatóság, jól rögzíthetőség és formatervezettség, mely az erőkarokat kellő módon viszi át a csontra.^{2,3,7,8}

A cementezett prothesisek kilazulásának a törvényszerűsége nagy statisztikák szerint ismert: a szár lazulása az idő előrehaladtával lineárisan emelkedik, ugyanakkor a vápalazulás az első 6-8 évben viszonylag ritka, majd ezután exponenciálisan nő.^{2,3,4,8} Ezen idő előtt közölt statisztikák értékeése nehéz, hiszen a kritikus periódus elérése nélkül a korai eredmények meg semmit sem bizonyítanak.

A kilazulás a szár esetében mindig a proximális harmadban indul el.^{2,5,7} A mikromozgások izgalmi állapotot hoznak létre, kicsiny ledörzsolódott részecskék kerülnek a csont és a csont közé, melyek a mozgások pumpa funkciója miatt a határreteget mind jobban kiszélesítik. Ezen raktározó határreteg növekedése infiltrációhoz, majd szártöréshez illetve kilazuláshoz vezet.^{2,3,8}

A cement nélküli prothesissel szemben támasztott követelmény a mozgó, és rögzített felszíneken más és más. Nyilvánvaló, hogy a lehorgonyzott felszín nagysága a stabilitást befolyásolja.^{1,2,5,7,8} Milekuláris szintű kötés az elő csont és a prothesis között egyelőre nem képzelhető el. A prothesisek aszeptikus lazulásának és az idő előrehaladtával egyre gyakoribbá válása a csont corticalisának spongiosus átalakulásával magyarázható.^{1,5,6,7,8} (endocorticalis osteoporosis)

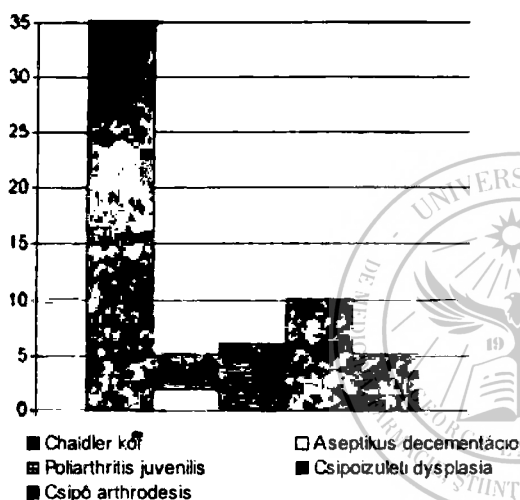
Az implantátumot befogadó csont állandó változásban van. A terhelő rögzítés csak akkor marad meg, ha az építő folyamatok vannak túlsúlyban. A megváltozott terhelés a csont erővonalainak átrendeződésével jár együtt.^{5,7}

BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

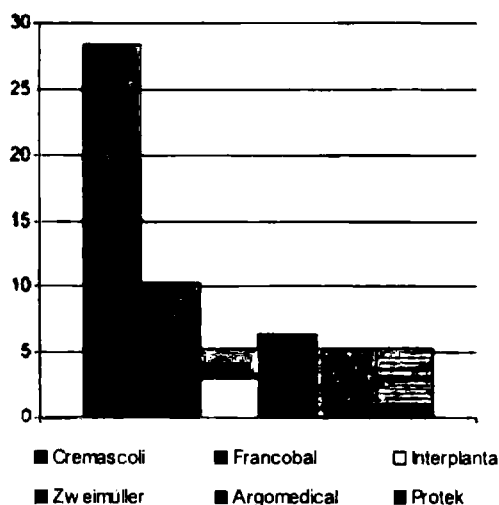
A marosvásárhelyi Ortopédiai és Traumatológiai Klinikán 1990 - 1996 között 49 cementmentes totál csípőprothesis beültetése került sor. 35 férfi és 14 nőt beteget operáltunk meg. Betegeink életkora 18 és 50 év között változott.

Részletes anamnézis, klinikai és paraklinikai vizsgálat nyomán a következő etiopatológiai skálával álltunk szembe. (I. Táblázat)

Megfigyelhetjük, hogy a Chandler kór (a femur fej avasculáris necrosis) dominálja kazuistikánkat, mely tény más szerzők is aláhúztak közleményeiben.^{2,3,5,7,8}



1. ábra. Etiopathogenesis 1990 - 1996



2. ábra Különböző típusú cementmentes endoprotézisek megoszlása (1990 - 1996)

I. Táblázat

1	Chandler kór	32 eset
2	Posttraumás avasculáris femur fej nekrosis	3 eset
3	Secunder coxarthrosis csípő displasia alapján	7 eset
4	Secunder coxarthrosis juvenilis reumatoid poliarthritis nyomán	3 eset
5	Atrodezis után állapot	2 eset
6	Aseptikus decementáció, előzetesen alkalmazott cementes endoprothesisek alapján	2 eset

A megfelelően előkészített beavatkozás során a következő típusú cementmentes csípőendoprotéziseket alkalmaztunk: Cremascoli (olasz), Francobal (francia), Lubinus (nemet), Zwemüller Agromedical Protek (svájc) és Proteim (magyar).

Minden típus esetében a megfelelő instrumentáriumot alkalmaztuk. A műteti technika a preintra és posztoperatorikus gyógyszeres kezelés (elősorban antibioticum preventio) azonos volt.

Műtét után legalább három hónapig tartó tehermentesítést javasoltunk, az implantátum körüli csontremodellatio létrejöttéhez.

EREDMENYEK, MEGBESZÉLES

Műtét után eredményeinket 1, 2 és 5 év tárlatában a Harris - skála alapján értékeltük.

Ennek fényében nagyon jó eredményről 44 esetben számolhatunk be. 2 esetben betegek 1 év után comb és térdfájdalomról panaszkodtak, míg három esetben reinterventiora volt szükség az endoprothesis torése miatt. Késői (műtét után 3 év) septicus komplikációt egy esetben kezeltünk.

Elemezvén eredményeinket, az általunk leginkább kedvelt endoprothesisek a Cremascoli, Agromedical és a Proteim M típusúak.

KÖVETKEZTETÉSEK

I. A cement nélküli prothesisek beültetésének feltételeit és elveit betartva, a megfelelő műteti technika mellett és számíthatunk a csontos környezet különböző reakcióira. A mikromozgások a befogadó csontágy atrophias reakciójához, a femorális és ritkábban az acetabularis komponens kilazulásához, következésképpen a beteg panaszainak felerősödéséhez vezethet.

II. A cement nélküli rögzítés a csípőendoprotetika egyik alternatívája. A műtét eredményességéhez a következő faktorok járulnak hozzá:

1. Fiatal életkor;
2. Jó csontstruktúra;
3. Megfelelő méretválasztás a "press-fit" elv biztosításához;

4. Kongruentia a csontágy és a femorális komponens között az erőátvitel egyenletességének érdekében;

5. Az implantárium felszínképzése a biológiai stabilitás eléréséhez (porous coated száraz, maderoporikus száraz stb.);

6. Elegendő ideig, de legalább 3 hónapig tartó tehermentesítés az endoprothesis körüli csontmodelláció létrejöttéhez.

III. Egyértelműnek látszik, hogy a cementezett prothesisek cseréje a cementmentes pótlás az alkalmas és járható út, részben az ezekkel együtt alkalmazható spongiosa transplantatio, részben az izoelasztikus cementmentes prothesis nyújtotta lehetőségek miatt.

IRODALOM

1 BACIU CL, DOBRE I, DUMITRESCU D - *Complicații postoperatorii ale artroplastiei totale de șold, metal - metal necimentată*, Revista de chirurgie, 1986; 35, 1:59-68

- 2 DENISCHI A, DINULESCU I, MEDREA O - *Coxartroza*, Editia Pullistar, 1997:165-226
- 3 HUSTED A, OVERGAARD S, LARSEN A - *Need for bilateral arthroplasty for coxartrosis*, Acta Orthop Scand, 1996; 67, 5:421-430
- 4 KOLSTAD K, ADALBERTH G, MAELLMANN H - *The Wagner revision stem for severe osteolysis*, Acta Orth Scand, 1996; 67, 6:641-644
- 5 LAKATOS J, BICSI L, VAJDA A - *A femur csontszerkezet változásai cementmelkuli szár környezetében*, Magyar Traum Ortop, 1996, 39, 2:101-108
- 6 LEARMONTH J, HUSSEL G, GROBLER P - *Unpredictable progresion of osteolysis following cementless hip arthroplasty*, Acta Orth Scand, 1996, 67,3:245-248
- 7 MORSCHER E - *Die zementlose fixation von Hüftendoprothesen* Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1983
- 8 SCHNEIDER R - *Die Totalprothese der Hüfte*, Verlag - Huber-Bern-Stuttgart-Toronto, 1987
- 9 WURING CH, EYB RH, AUERSPERG V - *Indomethacen for prevention of ectopie ossification in cementless hip arthroplastics*, Acta Orth Scand 1992; 63,6:628-630



Chistul hidatic osos în cazuistica clinicii noastre

Nagy Örs¹, Tiberiu Sorin Pop¹, Tiberiu Băţagă¹, Bod Peter², Kovacs Attila²

Autorii lucrării prezintă experienţa lor pe marginea a trei cazuri de echinococoză osoasă cu localizare diferită. Se subliniază faptul că în contrast cu localizările viscerale, cele osoase sunt întâlnite în mod excepţional, acest fapt datorându-se condiţiilor nefavorabile de dezvoltare pe care chistul hidatic le găseşte în ţesutul osos. De asemenea, se accentuează importanţa examenului radiologic şi inconstanţa probelor biologice paraclinice (reacţia Casoni, eozinofilie, etc.), în stabilirea diagnosticului etiologic definitiv. În fiecare caz, tratamentul a constat în exereza largă a segmentului afectat, urmată de spălare cu formol şi antibioterapie preventivă. Cu toate acestea, în două cazuri recidivele au fost inevitabile, necesitând reintervenţii numeroase şi dificile.

Cuvinte cheie: chist hidatic osos, examen radiologic, tratament.

The authors of this paper present their experience based on three cases of bone echinococcus chyst with different localization. It is pointed out that besides visceral placement, the bone echinococcus cyst rarely occurs, due to the unfavorable conditions of growth that are met in the bone tissue. They also emphasise the importance of X-ray examination and the inconsistency of paraclinical biological tests to ascertain the final etiological diagnosis. In every case the treatment consisted in a large excision of the affected segment, followed by thorough washing with formaldehyde and preventive antibiotherapy. In spite of all these, the renewal was inevitable and it appeared in two cases, needing numerous and difficult surgical revisions.

Key words: echinococcus bone chyst, X-ray examination, therapy.

Localizarea osoasă a embrionului de *Taenia echinococcus* realizează echinococoză scheletului, o afecţiune osoasă extrem de rară. În contrast cu localizările viscerale, localizarea osoasă este întâlnită în mod excepţional, acest lucru datorându-se condiţiilor nefavorabile de dezvoltare pe care embrionul hexacant le găseşte în ţesutul osos.^{1,8} În dezvoltarea sa, chistul hidatic visceral împinge şi comprimă excentric ţesuturile moi. Din cauza particularităţilor structurale ale osului acest lucru este imposibil, ceea ce face ca vezicula de înşămânţare să fie obligată să se dezvolte într-un spaţiu foarte restrâns (în loc să germineze în interior cum reuşeşte în localizările viscerale).

Creşterea intraosoasă se face sub formă de infiltraţie microveziculară difuză, care erodează şi lizează osul, acesta fiind invadat progresiv, fără

nici un fel de reacţie de apărare. Canalele haversiene se largesc treptat, apar geode cu un conţinut exudativ nepurulent şi resturi de membrană hidatică.^{1,8,10} Când procesul de infiltraţie veziculară reuşeşte să perforzeze corticala osoasă, veziculele eliberate din os ajung să infiltreze şi părţile moi. Atingerea progresivă a articulaţiilor şi a oaselor vecine se produce la fel ca şi în abcesul rece tuberculos.^{7,8,10}

În literatura de specialitate se confirmă că localizările preferenţiale ale echinococozei osoase sunt oasele lungi ale membrilor, bazinul şi corpurile vertebrale.^{1,2,4,5,7}

MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE

Subliniind încă odată faptul că localizarea osoasă a chistului hidatic este excepţional de rară, relatăm cele trei cazuri diagnosticate în clinica noastră în perioada 1968-1998, care au prezentat următoarele localizări:

- la nivelul oaselor bazinului – 1 caz;
- în masivul trohanterian – 1 caz;
- la nivelul corpului vertebral L2 – 1 caz.

Distribuţia cazurilor din punct de vedere al sexului şi vârstei este următoarea: 2 cazuri – sex

¹Clinica de Ortopedie-Traumatologie, Disciplina de Ortopedie, U.M.F. Târgu-Mureş

²Clinica de Ortopedie-Traumatologie, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureş

Primit la redacţie: 12.04.1999

Correspondenţa: Nagy Örs, Clinica Ortopedie şi Traumatologie II, str. Mihai Viteazul nr. 31, Târgu-Mureş

feminin și 1 caz – sex masculin; vârsta lor a variat între 35-57 ani.

Din punct de vedere a simptomatologiei, cazurile diagnosticate de noi au prezentat caracteristici foarte asemănătoare. Studiind anamneza minuțioasă a fiecărui caz în parte, am putut constata că leziunile osoase primare au rămas multă vreme asimptomatice din cauza infiltrației lente și a lipsei de reacție osteoperiostică din jurul focarului.

Durerea descrisă de bolnavi apare mai mult ca o jenă locală, neavând caracter pulsatil sau osteocop. Tumefacția segmentului bolnav a apărut la fiecare caz după ce procesul hidatic a cointerestat și părțile moi periosoase, deci a devenit extracompartimental. Această tumefacție a fost în două cazuri nedureroasă la palpare, însă avea o consistență relativ dură. În localizarea pe osul iliac am putut percepe și fremismenul hidatic.^{1,4,10} Bolnavii noștri nu au ajuns în faza fracturilor pe os patologic descrise frecvent în literatura de specialitate.^{2,4,7,8}

Examenul radiologic are o importanță capitală în această afecțiune în care diagnosticul clinic este dificil iar reacțiile biologice sunt inconstante. Pe radiografiile efectuate în două sau mai multe incidente am putut observa numeroase geode de dimensiuni variabile, rotunde sau ovale, separate prin septuri osoase mai groase sau mai subțiri, care ocupă spongioasa osului și subțiază corticala.

Orendi, Pană, Delahaye și Steiner insistă asupra următoarelor aspecte radiologice extrem de edificatoare:^{5,6,7,9}

-absența modificărilor morfologice generale ale osului, chiar și atunci când corticala prezintă o soluție de continuitate;

-absența condensării sau a apoziției periostale, în afara cazurilor în care există o suprainfecție;

-absența rarefierii osoase periferice;

-absența limitării intraosoase a leziunilor, limita dintre zona sănătoasă și cea bolnavă fiind incertă.

Examinările paraclinice de laborator ne-au ajutat foarte mult în stabilirea diagnosticului corect. Reacția Casoni a fost pozitivă în două cazuri, ca de altfel și o eozinofilie semnificativ ridicată, între 8-12%. În schimb, reacția Weinberg-Pârvu este pozitivă numai la un singur caz.

În cazul localizării chistului hidatic în 1/3 superioară a femurului, evoluția procesului parazitărilor osos a fost cea mai favorabilă, iar după tratamentul adecvat aplicat nu s-a observat recidiva.

Echinococoză osului iliac a rămas asimptomatică până în momentul invaziei părților moi periosoase. Din acest moment, evoluția a fost rapidă cu o simptomatologie severă.

Prognosticul a rămas sever din cauza repetatelor recidive care au necesitat intervenții chirurgicale dificile (exerzeze largi, rezecții segmentare, etc.).

În cazul localizării pe corpul vertebral L2, după o evoluție de lungă durată într-un stadiu intracompartimental, dezvoltarea și extinderea procesului s-a produs pre- și latero-vertebral, în părțile moi, respectiv în canalul medular. Simptomatologia clinică era aproape identică cu cea din morbul Pott, fapt pentru care stabilirea diagnosticului diferențial a prezentat dificultăți deosebite. Și în acest caz evoluția clinică a fost lentă, dar cu numeroase recidive postoperatorii. După 4 ani de evoluție s-a instalat treptat paraplegia, procesul a fistulizat și s-a suprainfectat, iar bolnavul a decedat în șoc toxico-septic.

Diagnosticul diferențial s-a făcut în toate cele trei cazuri cu:

- chistul osos esențial;
- tumoarea cu celule gigante;
- encondromul,

iar în cazul localizării vertebrale cu:

- hemangiomul;
- chistul osos anevrismal.

Radiologic, procesul osos litic distructiv, fără reacție de reparare osteoperiostică,^{1,3,7,10} a pledat pentru hidatidoză osoasă, luând în considerare de asemenea și rezultatele biologice de laborator.

Conduita de tratament. Toate cele trei cazuri au fost diagnosticate într-un stadiu relativ incipient, iar tratamentul a constat în:

- exerzeza chirurgicală a leziunii;
- lavaje repetate cu formol;
- antibioterapie preventivă, locală și generală timp de 7-10 zile.

Din nefericire, cele două cazuri cu localizare iliacă și vertebrală au prezentat recidive la 5-6 luni postoperator, cu apariția unor leziuni mai extinse. În primul caz, deoarece exerzeza simplă nu mai dădea rezultate am recurs la rezecția segmentară largă, asociată cu osteoplastia. În final, absența simptomatologiei s-a menținut până în prezent.

CONCLUZII

Localizarea osoasă a echinococozei este foarte rară, aproape excepțională, iar acest lucru se datorează în primul rând condițiilor nefavorabile de dezvoltare în țesutul osos.

Simptomatologia este ștearsă în stadiul intracompartimental osos și devine zgomotoasă când procesul invadează părțile moi periosoase.

Reacția Casoni a fost pozitivă într-un procent de 100%, iar eozinofilia sau reacția Weinberg-Pârvu au fost inconstante.

Examenul radiologic indică un proces osteodistructiv chistic, relativ extins, însă fără semne de reparație osteoperiostică.

Tratamentul de elecție pentru localizările limitate ca extindere și diagnosticate precoce este exereza chirurgicală a regiunii, urmată de formolaj și antibioterapie preventivă. În cazul leziunilor extinse, difuze, exereza simplă rămâne inefficientă și recidivele locale sunt inevitabile.

BIBLIOGRAFIE

- 1 ADAMS JC - *Outline of Orthopaedics*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990:112-114
- 2 BIRZA I - *Radiodiagnostic clinic*. Editura Medicală, București, 1965:86
- 3 CAMBELL's - *Operative Orthopaedics*. Edited by AH Crenshaw, CV Mosby, St Louis, Washington, 1992
- 4 DEAK P - *Diagnostik der Knochen und Gelenkrankheiten*. Akademiai Kiado Budapest, 1966:72-73
- 5 ORENDI C - *Knochen, Gelenk und Weichteilerkrankungen im Rontgenbild*. Veb. Gustav Fischer Verlag, Jena, 1968:93-94
- 6 PANĂ I, ROVENȚA N, VLADAREANU M - *Radiodiagnostic osteo-articular*. Editura Medicală, București, 1977:282-283
- 7 DELAHAYE RP, LAURENT H, MASONBRE A - *Les aspects radiologiques de l'hydatidose osseuse*. J Radiol, 1996; 48:269-276
- 8 PROCA E - *Tratat de Patologie Chirurgicală*. Editura Medicală, București, vol 3, 1988:135-136
- 9 STEINER G - *Zur Rontgenmorphologie des Echinokokkus*. Rontgenpraxis, 1981; 3:45-46
- 10 VIZKELETI T - *Az ortopédia tankönyve*. Semmelweis Kiado Budapest, 1995:98-99



Particularități clinico-evolutive ale limfoamelor maligne nehodgkiniene cu debut extraganglionar

Galaftion Oltean, Smaranda Demian

În 67 de cazuri cu limfoame maligne nehodgkiniene cu debut extraganglionar au fost studiate manifestările clinice de debut și tipul histologic în corelație cu evoluția și răspunsul terapeutic. Debutul acestor limfoame maligne nehodgkiniene este constat la nivel gastro-intestinal (42,26%), splenic (32,83%) și cutanat (11,94%) și mai rar în alte țesuturi sau organe (inel Waldeyer, măduvă osoasă, mușchi, os). Ele sunt mai frecvente la bărbați (71,64%) între 30-50 de ani (64,17%). Heterogenitatea lor se reflectă în manifestările clinice, adesea nespecifice, legate de organul sau țesutul interesat. Tipul histologic cu malignitate intermediară este cel mai des constat; în LMNH cu debut splenic, predomină formele cu malignitate crescută (72,72%). Subfebrilitățile prelungite, modificarea stării generale, acuzele dispeptice și pruritul cutanat reprezintă, cel mai adesea, manifestările clinice de debut. Răspunsul terapeutic este mai bun decât în limfoamele maligne nehodgkiniene cu debut ganglionar, ducând la remisiuni complete în 86,56% din cazuri și la supraviețuire peste 5 ani la 59,70% dintre bolnavi. Se apreciază că LMNH cunosc o incidență relativ crescută a debutului extraganglionar (mai ales gastro-intestinal, splenic și cutanat), sunt caracterizate printr-o heterogenitate clinică pronunțată, o evoluție favorabilă și o supraviețuire la 5 ani într-un procent important al cazurilor. **Cuvinte cheie:** limfom nehodgkinian extraganglionar, aspecte clinice, remisie, supraviețuire.

In 67 cases of primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas (NHL), clinical aspects and histological type in correlation with evolution and therapeutical response were studied. Most frequently, primarily extranodal NHL occur in the gastrointestinal tract (42,26%), spleen (32,83%) and skin (11,94%) and rarely in other organs or tissues (Waldeyer ring, bone marrow, muscles, bone). These NHL are more frequent in males (71,64%), aged 30-50 (64,17%). Their heterogeneity reflects in clinical aspects, usually unspecific and in relation to the affected organ (tissue). The histologic types of intermediate malignancy are more frequent in all forms, but in splenic NHL those with high malignancy are present in 72,72% of cases. Prolonged fever, alteration of performance, dyspepsia and skin pruritus are often early symptoms. Therapeutical response is better than in the ganglionic forms of NHL, RC is achieved in 86,56% of cases, and 5 years survival is achieved in 59,70% of patients. The primary extranodal types of NHL have a high incidence (especially in gastro-intestinal tract, spleen and skin). They are characterized by a strong clinical heterogeneity, a favorable evolution and a 5 years survival in most cases.

Key words: non-Hodgkin's extranodal lymphoma, clinical aspects, remission, survival.

Limfoamele maligne nehodgkiniene (LMNH) reprezintă mai mult de jumătate din totalitatea limfoamelor maligne și aproximativ 3-5% din neoplasmele apărute la adulți și copii. Incidența lor reală a crescut cu aproape 60% în ultimele două decenii, cu o rată anuală de creștere de 3,3%, depășind în acest sens oricare altă hemopatie malignă (boala Hodgkin, leucemiile etc.).^{1,2} Cel mai adesea, LMNH debutează în ganglionii limfatici. În aproximativ 30% din cazuri însă, LMNH prezintă multiple posibilități de debut extraganglionar, cu o incidență în creștere în

ultimii 20-30 de ani. Cele mai frecvente situsuri de debut extraganglionar, în ordine descrescând, sunt stomacul, pielea, cavitatea orală și faringele, intestinul subțire, creierul și sistemul nervos central, colonul și rectul. De fapt, LMNH pot debuta în oricare alt organ sau țesut (plămân, sistem osos, pancreas, tiroidă, testicul etc.), dezvoltându-se din structurile limfatice existente la acest nivel.^{3,4,5,6}

Scopul prezentei lucrări este acela de a studia unele aspecte clinico-evolutive și particularități ale LMNH cu debut extraganglionar.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul nostru a fost efectuat retrospectiv asupra a 224 de cazuri cu LMNH internate în Compartimentul de Hematologie al Clinicii Medicale nr. 1 din Târgu - Mureș, în perioada 1989-1998.

Din aceste cazuri au fost selectați un număr de 67 de bolnavi (29,91%) la care debutul bolii a fost extraganglionar. Datele clinice și paraclinice au fost culese fie direct de la bolnavi, fie din documentele existente la aceștia sau în evidența Compartimentului de Hematologie. Caracteristicile lotului de LMNH cu debut extraganglionar sunt prezentate în tabelul I.

Tabelul I. Caracteristicile lotului de LMNH cu debut extraganglionar (N=67 ; 29,91%)

CARACTERISTICI	Nr.	%
<i>După sex:</i>		
Bărbați	48	71,64
Femei	19	28,35
<i>După vârstă:</i>		
sub 30 ani	15	22,38
30 - 50 ani	43	64,17
peste 50 ani	9	13,43

La acești bolnavi au fost studiați următorii parametri:

- incidența localizărilor de boală;
- manifestările clinice de debut;
- tipul histologic întâlnit;
- răspunsul la tratament și supraviețuirea bolnavilor.

REZULTATE

1. Studiind incidența localizărilor inițiale ale bolii (Tabelul II) am constatat că în lotul nostru debutul extraganglionar al LMNH este cel mai adesea la nivel gastro-intestinal, splenic și cutanat și într-un procent redus de cazuri în alte țesuturi și organe (inel Waldeyer, măduvă osoasă, sân, os, mușchi striat).

Tabelul II. Incidența localizărilor LMNH extraganglionare

DEBUTUL LMNH	Nr.	%	B/F
Gastro-intestinal (26 gastric; 4 intestin subțire; 1 rect)	31	46,26	25/6
Splenic	21	31,34	13/8
Cutanat			
(7 micosis fungoid; 1 cu Ly B)	8	11,94	6/2
Inel Waldeyer	2	2,98	2/0
Măduvă osoasă	2	2,98	1/1
Osos	1	1,49	1/0
Muscular	1	1,49	0/1
Mamar	1	1,49	0/1
TOTAL	67	100,00	48,1

2. Manifestările clinice de debut sunt heterogene și frecvent nespecifice. Ele sunt, în general, legate de organul sau țesutul interesat. Tabelul III prezintă aspectele clinice întâlnite la

bolnavii cu LMNH primare gastro-intestinale și la cei cu LMNH primare splenice.

Tabelul III. Manifestări clinice de debut în LMNH primare extraganglionare

Localizarea	Manifestarea clinică	Nr	%
Gastro-intestinală (N=29)	Dureri abdominale	21	67,74
	Scădere ponderală	20	64,51
	Grețuri/vărsături	19	61,29
	Anemie	17	54,83
	Tumoare palpabilă	9	29,03
	Diaree	7	22,58
	Hematemază/melenă	7	22,58
Splenică (N=22)	Constipație	2	6,45
	St. subfebrile prelungite	20	90,90
	Modificarea stării generale	16	72,72
	Jenă dureroasă abdominală	8	36,36
	Fenomene compresive	4	18,18

După cum se observă, manifestările digestive nu sunt diferite în LMNH cu debut gastro-intestinal față de cele ale unui adenocarcinom la acest nivel. Nici examenul endoscopic nu poate face diferențierea; în 21 de cazuri aspectul endoscopic este cel al unei tumori vegetante, în 6 cazuri este constatat un aspect ulcerat, iar în 4 cazuri este prezentă o infiltrare difuză gastrică sau intestinală. Examenul histopatologic este singurul care tranșează diagnosticul (ca și în cazul LMNH primare splenice). În LMNH cu debut cutanat manifestările clinice cuprind, cel mai adesea, erupții eritematoase pruriginoase (în micosisul fungoid) sau leziuni sub forma tumorletelor cutanate (în LMNH cu limfocite B). În LMNH primare osoase, durerile osoase locale asociate uneori cu o masă tumorală palpabilă reprezintă aspectul clinic constatat la prezentarea la medic; examenul radiologic evidențiază, de regulă, leziuni litice osoase. În general, stările subfebrile prelungite, modificarea stării generale, pruritul și manifestările cutanate reprezintă, cel mai adesea, manifestările clinice de debut ale acestui grup de LMNH.

3. Aspectul histopatologic al LMNH cu debut extraganglionar din cazuistica noastră este prezentat în tabelul IV. Tipul histologic cu malignitate intermediară este cel mai des constatat în majoritatea localizărilor, iar în LMNH cu debut splenic, formele cu malignitate crescută sunt mai frecvente.

4. Analizând răspunsul terapeutic și supraviețuirea lotului de bolnavi cu LMNH cu debut extraganglionar, am constatat faptul că aplicarea polichimioterapiei citostatice de tip CVP (ciclofosamidă, vincristin, prednison) sau

Tabelul IV. Aspectul histopatologic al LMNH cu debut extraganglionar

Tipul de LMNH	MS (Nr.%)	MI (Nr.%)	MC (Nr.%)
Gastro-intestinal (N=31)	3 (9,67)	21 (67,74)	7 (22,58)
Splenic (N=21)	—	6 (27,27)	15 (71,42)
Cutanat (N=8)	2 (25)	4 (50)	2 (25)
Sfera ORL (N=2)	—	1	1
Măduva osoasă (N=2)	2	—	—
Osos (N=1)	—	1	—
Mamar (N=1)	—	1	—
Muscular (N=1)	—	1	—
TOTAL (N=67)	7 (10,44)	35 (52,23)	25 (37,31)

Tabelul V. Răspunsul terapeutic în LMNH cu debut extraganglionar

Debutul LMNH	RC	RP
Gastro-intestinal (N=31)	26	5
Splenic (N=21)	21	—
Cutanat (N=8)	5	3
Sfera ORL (N=2)	2	—
Măduva osoasă (N=2)	2	—
Osos (N=1)	—	1
Mamar (N=1)	1	—
Muscular (N=1)	1	—
TOTAL (N=67)	58 (86,56)	9 (13,43)

Tabelul VI. Supraviețuirea la 5 ani a bolnavilor cu LMNH cu debut extraganglionar

Localizarea LMNH	Nr. cazuri	%
Gastro-intestinal (N=31)	20	64,51
Splenic (N=21)	13	61,90
Cutanat (N=8)	5	62,50
Măduvă osoasă (N=2)	1	50,00
Muscular (N=1)	1	100,00
TOTAL (N=63)*	40	63,49

* În alte 4 cazuri, evoluția bolnavilor nu a atins încă o durată de 5 ani de la începerea terapiei.

CHOP (ciclofosfamidă, antraciclină, oncovin, prednison), frecvent după ablația chirurgicală a leziunii limfomatoase duce, în 86,56% din cazuri, la o remisiune completă a bolii (Tabelul V). De asemenea, în acest tip de LMNH supraviețuirea la 5 ani (Tabelul VI) este obținută

la 59,70% dintre bolnavi. Aceste rezultate sunt superioare celor obținute în LMNH cu debut ganglionar, pentru oricare din tipurile histopatologice constatate.

DISCUȚII

Debutul extraganglionar al LMNH este extrem de variat, el putându-se produce în oricare organ sau țesut. Aproape toate studiile din literatura de specialitate relatează despre localizările primare gastrice sau intestinale ca cele mai frecvente situsuri de debut al LMNH (30-45% din cazurile cu debut extraganglionar). Faptul este explicat prin acțiunea unor factori toxici din mediul înconjurător, îndeosebi la bolnavii cu o afectare a imunității; mai recent, acestor factori li s-a adăugat și infecția cu *Helicobacter pylori*.^{7,8} În lotul nostru de bolnavi, incidența debutului gastric al LMNH este mai crescută (46,26% din formele extraganglionare), ca și cea a LMNH cu debut splenic (31,34%). În privința limfoamelor primare splenice, apreciate ca fiind rare,⁹ nu găsim o explicație a acestei diferențe. Nu este exclus ca unele din aceste forme să debuteze totuși în ganglionii abdominali profunzi, diseminarea și manifestarea splenică fiind însă mai evidente clinic.

Deși manifestările clinice de debut ale LMNH primar extraganglionare nu sunt specifice (subfebrilități prelungite, modificarea stării generale etc.), în timp (câteva luni) se conturează o simptomatologie care orientează înspre un organ (țesut) sau altul. Limfoamele gastro-intestinale se prezintă clinic și endoscopic similar unui neoplasm situat la acest nivel și numai examenul histopatologic tranșează diagnosticul. În formele cutanate (mai ales în micosisul fungoid) debutul este identic cu cel al altor afecțiuni dermatologice și aproape fără excepție bolnavii sunt îndreptați înspre acest serviciu.¹⁰ Recent au fost sistematizate LMNH cutanate cu celule B, mai frecvente decât s-a crezut inițial, cele mai importante subtipuri fiind formele cu celule ale centrului folicular și imunocitoamele.¹¹

La bolnavii studiați am găsit, în majoritatea cazurilor, aspecte histologice cu grad intermediar (52,23%) sau crescut (37,31%) de malignitate. În ansamblu, datele sunt asemănătoare cu cele din alte studii.^{12,13} În privința LMNH primare splenice, incidența formelor cu malignitate înaltă din lotul nostru este semnificativ mai crescută (71,42%), pe când în limfoamele cu debut medular am întâlnit doar aspecte histopatologice de malignitate redusă.

Este în general acceptat că evoluția LMNH cu debut extraganglionar este mai favorabilă decât cea a formelor ganglionare.^{14,15,16} Rata RC se apropie de 98-100% în cazul utilizării poli-

chimioterapiei citostatice, îndeosebi în localizările care au permis inițial exereza chirurgicală (gastrice, intestinale, splenice, alte țesuturi) și nu au avut o extindere importantă a bolii în afara organului inițial afectat. Noi am reușit obținerea de RC în toate cazurile cu debut splenic și în 26 din cele 31 de LMNH cu debut gastro-intestinal. Deși de regulă răspunsul terapeutic este favorabil, în limfoamele cutanate se înregistrează adesea situații în care apare rezistența terapeutică sau recăderea precoce. Acest lucru este valabil atât în micosisul fungoid, cât mai ales în limfoamele cu celule B.

Evoluția și răspunsul la tratament se corelează cu supraviețuirea acestor bolnavi. În general, peste 60% dintre ei (63,49% în lotul nostru) înregistrează o supraviețuire la 5 ani, adesea fără recăderi ale bolii. Trebuie menționat însă că elementul prognostic principal este reprezentat de tipul histologic, de gradul de extindere a bolii și de posibilitatea îndepărtării chirurgicale a întregii mase tumorale.

CONCLUZII

1. LMNH recunosc o incidență relativ crescută a debutului extraganglionar (29,91%), îndeosebi la bărbați.

2. Limfoproliferarea primară extraganglionară poate interesa orice organ sau țesut, cel mai adesea fiind vorba despre tractul gastro-intestinal, splină și piele.

3. Tipul histologic cu malignitate intermediară este întâlnit în majoritatea cazurilor, cu excepția LMNH splenice (mai frecvent cu malignitate crescută).

4. Manifestările clinice sunt heterogene; stările subfebrile prelungite, afectarea stării generale, tulburările dispeptice și pruritul cutanat reprezintă, cel mai adesea, manifestările clinice de debut.

5. Evoluția LMNH cu debut extraganglionar este favorabilă, cu o supraviețuire la 5 ani în 63,49% din cazuri.

BIBLIOGRAFIE

- GREINER TC - *Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: A Review*, *Diagn Oncol*, 1994-95; 4:26-32
- WEISENBURGER DD - *Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent findings regarding an emerging epidemic*, *Ann Oncol*, 1994; 5, suppl. 1:19-24
- BROUSSE N, JARRY A, CERF-BENSUSSAN F - *Lymphomes des tissus lymphoïdes annexes aux muqueuses (MALT) în "Lymphomes non hodgkiniens"* (ed Solal-Celigny, Brousse N), Ed Frison-Roche, Paris, 1993:167-169
- GREINER TC, MEDEIROS LJ, JAFFE ES - *Non-Hodgkin's lymphoma*, *Cancer*, 1995; 75:370-380
- OLTEAN G, SIMU G - *Limfoamele maligne*, Editura Veritas, Târgu-Mureș, 1997:247-286
- GALE RP, WALDMANN TA, ARMITAGE JO et al - *Recent progress in B- and T-cell lymphomas*, *Ann Oncol*, 1994; 5:689-696
- DE LA TORRE G, DEPADT G, CAPPELAERE P et al - *Lymphomes malins non Hodgkiniens a localisation primitive gastro-intestinale. Aspects thérapeutiques*, *Bull Cancer*, 1989; 76:707-716
- RUSKONE-FOURMESTRAUX AGNES - *Helicobacter pylori et lymphome gastrique*, *Hepato-Gastro*, 1996; 2:91-95
- TOUBOUL E, BERAL HM, RAPHAEL M et al - *Lymphomes non-Hodgkiniens spléniques primitifs*, *Sem Hop Paris*, 1988; 64:2563-2570
- GABARRE J, BIKANDOU B, BINET JL - *Localisation des lymphomes*, *Rev Prat (Paris)*, 1993; 43:1638
- KERL H, CERRONI L - *The morphologic spectrum of cutaneous B-cell lymphomas*, *Arch Dermatol*, 1996; 132:1376-1377
- ROUKOS DH, HOTTENROTT C, ENCKE A et al - *Primary gastric lymphomas: a clinicopathologic study with literature review*, *Surg Oncol*, 1994; 3:115-125
- PORTLOCK CS - *Non-Hodgkin's lymphoma*, în "Neoplastic Diseases of the Blood" (eds Bennet JC, Plum F), WB Saunders, Philadelphia, 1996:944
- BUZZONI R, COLLEONI M, NELLI PATRIZIA et al - *Results of a salvage regimen in refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma*, *Leukemia and Lymphoma*, 1994; 14:121-128
- ENGERT A - *Current and future strategies for advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma*, *Res Clin Forums*, 1996; 18:21-27
- SALLES G, SHIPP MA, COIFFIER B - *Chemotherapy of non-Hodgkin's aggressive lymphomas*, *Semin Hematol*, 1994; 31:46-49

Modificări biochimice în perioada creșterii și maturării legumelor și fructelor

Alexandrina Oșan¹, Aura Rusu¹, Korodi Adél²

S-a urmărit activitatea polifenoloxidazei (PPO) și ascorbicoxidazei (AO) corelate cu substratele lor specifice -polifenolii și acidul ascorbic- în perioada de creștere și maturare la morcov, pătrunjel, măr și măr gutui. S-au stabilit variații în limite largi în funcție de specie și perioada de dezvoltare. Conținutul în polifenoli este superior în prima perioadă de creștere a fructelor studiate. Cu excepția merelor gutui concentrația în acid ascorbic este dublă sau mai mare în perioada de maturare comparativ cu cea inițială. Activitatea PPO și AO în mărul gutui a prezentat creșteri semnificative în perioada de creștere, comparativ cu celelalte produse studiate.

Cuvinte cheie: polifenoloxidază, ascorbicoxidază, legume, fructe

We have followed up the activity of polyphenoloxidase (PPO) and ascorbicoxidase (AO) correlated with their specific substrata -polyphenols and ascorbic acid- in the period of growth and maturation, in carrot, parsley, apple and quince. There were wide variations as for species and stages of development. The polyphenol content is higher in the first period of growth of the fruits studied. Excepting quince, ascorbic acid concentration is double or higher in the period of maturation as compared with the initial stage. PPO and AO activity in quince showed marked increases in the period of growth in comparison with the other produces studied.

Key words: ascorbicoxidase, polyphenoloxidase, fruits, vegetables

Legumele și fructele ocupă un rol important în alimentație prin aportul de vitamine și substanțe minerale, care este esențial pentru buna desfășurare a proceselor metabolice în organismul uman. În acest sens, o alimentație rațională trebuie să aibă în vedere cele două cerințe nutriționale "cât mai multe legume și fructe în alimentație" și "nici o zi fără legume și fructe",¹ iar cantitativ aceasta trebuie să reprezinte între 15-17% din rația alimentară.²

Realizarea acestor obiective impune necesitatea cunoașterii compoziției chimice a legumelor și fructelor precum și a modificărilor calitative care au loc în perioadele de creștere, maturare și valorificare, ca cerințe obligatorii în scopul stabilirii valorii nutritive și perfecționării tehnologiilor de păstrare și menținere a calității acestor produse pe o perioadă cât mai lungă și cu pierderi minime.

Mecanismele proceselor biochimice care au loc în legume și fructe prezintă o serie de particularități, unele dintre ele discutabile,

iar transformările calitative, consecință a interdependenței între procesele metabolice și acțiunea factorilor de mediu sunt intense și continue.

Cercetările noastre au urmărit variația activității polifenoloxidazei (PPO) și a ascorbicoxidazei (AO) în corelație cu substratele lor specifice (polifenolii și acidul ascorbic) în perioada creșterii și maturării unor legume și fructe.

MATERIALE ȘI METODE

Au fost luate în studiu următoarele legume și fructe: morcov, pătrunjel, măr și măr gutui.

În diferite perioade de dezvoltare, respectiv în lunile iunie, iulie și octombrie s-au determinat următorii parametri:

-polifenolii totali după F.R.a X-a³ și s-au exprimat în mg acid cafeic /100g produs proaspăt;

-acidul ascorbic total prin metoda cu reactiv Tillmans⁴ și s-a exprimat în mg acid ascorbic/100g produs proaspăt;

-PPO prin metoda Margna,⁴ iar activitatea enzimatică s-a exprimat în mg acid ascorbic/min/100g produs proaspăt;

-AO prin metoda Margna,⁴ iar activitatea enzimatică s-a exprimat în mg acid ascorbic/100g produs proaspăt.

¹Disciplina de Biochimie-Chimie sanitară și igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²student anul V Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Primit la redacție: 15.01.1997

Adresa pentru corespondență: Alexandrina Oșan, Disciplina de Biochimie, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr 38

Rezultatele obținute au fost calculate statistic după testul "t" Student.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Conținutul în polifenoli totali (Figura 1) este diferit, în prima perioadă de vegetație, în legume, comparativ cu fructele studiate. Astfel, la morcovi conținutul în polifenoli, de la 1,2mg/100g în luna iunie, este de aproximativ 10 ori mai mare în luna iunie pentru ca în perioada de maturare să scadă la o valoare de 4,66mg/100g, iar în pătrunjel crește continuu până în luna octombrie.

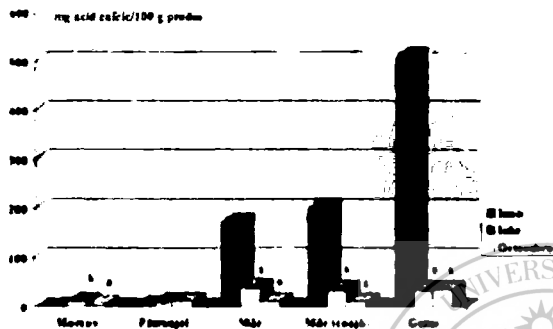


Figura 1. Variația conținutului în polifenoli totali. (x- diferență semnificativă față de luna iunie)

În cazul fructelor s-au stabilit valori mult mai mari ale conținutului în substanțe fenolice la începutul perioadei de creștere, respectiv 171mg/100g pulpă de măr și 510mg/100g măr gutui, valori care scad semnificativ la măr până la maturare iar în mărul gutui după luna iulie nu se mai produc modificări.

Substanțele fenolice, cu largă răspândire în legume și fructe, participă (cel puțin unele dintre ele) în procesul de respirație prin sistemul polifenolic-PPO ca transportori intermediari de hidrogen pe care îl preiau de la $FADH_2$ prin intermediul formelor lor oxidate. De asemenea, au acțiune bactericidă și fungicidă, iau parte la realizarea gustului, aromei și culorii, contribuind la brunificarea lor (enzimatică și neenzimatică), la limpezirea vinurilor și a sucurilor.

În literatura de specialitate se apreciază că au loc creșteri ale conținutului în substanțe fenolice, în perioada de creștere a legumelor și fructelor, până la o valoare maximă, după care scade semnificativ pe parcursul maturării și păstrării.¹ Singleton și Esau⁵ scot în evidență faptul că îngrășămintele cu P și K determină creșterea conținutului de taninuri în struguri, în timp ce irigațiile și precipitațiile abundente reduc acest conținut.

Scăderea concentrației compușilor fenolici se poate explica prin posibilitatea de a fi folosiți ca

substrat oxidativ, posibilitatea transformării lor în alți compuși organici sau a insolubilizării lor. Catechinele au tendința de a se condensa în timpul maturării și păstrării fructelor, ceea ce duce, odată cu creșterea gradului de condensare, la reducerea gustului astringent. De asemenea, este posibil ca flavanii cu grad ridicat de condensare să se lege de alți compuși celulari, ceea ce le scade solubilitatea.

Acidul ascorbic variază în limite mari pe parcursul perioadei de creștere și maturare (Figura 2). Cu excepția gutuiilor, la toate legumele și fructele studiate s-au stabilit creșteri semnificative ale concentrației de acid ascorbic, ajungându-se la valori cel puțin duble, dar și mai mari în luna octombrie comparativ cu perioadele anterioare. La mere s-a determinat un conținut mai mare de acid ascorbic în coajă, care este cu 29% mai mare în perioada de coacere, comparativ cu valorile determinate în pulpă. În cazul merelor gutui, față de valoarea inițială, în luna iulie s-au găsit valori cu 50% mai mici, pentru a crește din nou în perioada de coacere la valori apropiate de cele inițiale.

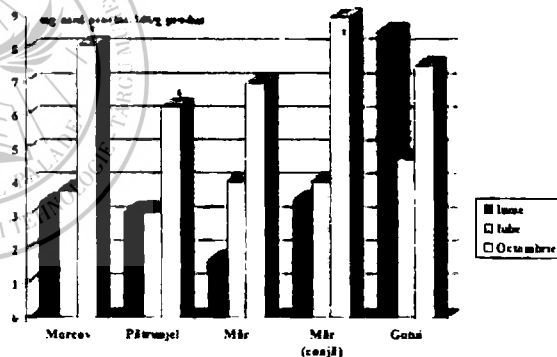


Figura 2. Variația conținutului în acid ascorbic. (x- diferență semnificativă față de luna iunie)

În țesuturile vegetale sistemul acid ascorbic-acid dehidroascorbic formează un sistem redox foarte important, cu numeroase implicații metabolice. Conținutul în acid ascorbic variază pe parcursul perioadei de creștere și maturare a legumelor și fructelor; crește prin aplicarea îngrășămintelor și descrește în cazul folosirii erbicidelor de tip Prometrin.¹

La tomatele recoltate parțial coapte, conținutul în acid ascorbic este mai scăzut cu 7mg / 100g față de cele coapte. De asemenea, la tomatele recoltate la maturitate în verde și postmaturate la 10°C, creșterea conținutului în acid ascorbic a fost de 8,1 mg/100g față de numai 1,6 mg/100 g la tomatele postmaturate la 20-22°C.¹ Cercetările efectuate în perioada

maturării merelor au stabilit că proporția de acid ascorbic crește, iar cea de dehidroascorbic scade.⁵ Vitamina P și unele substanțe tanante, printr-un rol protector, acționează în sensul frânării vitezei de degradare a acidului ascorbic în legume și fructe.⁷

Activitatea PPO pe parcursul creșterii și maturării legumelor și fructelor studiate (Figura 3) variază diferit în funcție de soi și perioada de dezvoltare. La morcov, activitatea PPO este maximă în luna iunie, scade în iulie și crește din nou la maturitate. Pentru pătrunjel s-au stabilit valori mari în luna iunie pentru a scădea cu 44% în perioada de maturare. În pulpa de măr s-au stabilit scăderi continue ale activității PPO iar în coajă, după o scădere de 31% în luna iulie, activitatea PPO s-a menținut constantă și în perioada de maturitate. Activitatea PPO în mărlul gutui este superioară în luna iunie (90mg acid ascorbic/min/100 g), valoare ce poate fi corelată cu conținutul ridicat de polifenoli în această perioadă; scade în luna iulie cu 31% și aproximativ de 10 ori în perioada de maturare. De fapt, această activitate intensă a PPO corelată cu conținutul ridicat de compuși fenolici poate explica brunificarea rapidă a merelor gutui pe porțiunea tăiată sau lovită.

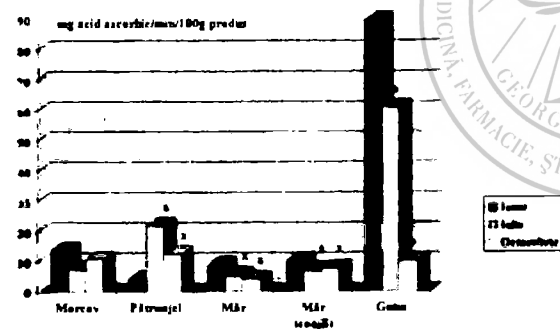


Figura 3. Variația activității PPO. (x- diferență semnificativă față de luna iunie)

PPO este o Cu-oxidază cu rol în oxidarea terminală, catalizând oxidarea aerobă a o-difenolilor la o-chinone,⁶ care sunt substanțe instabile datorită tendinței lor de condensare cu formare de compuși de culoare închisă. Stabilitatea chinonelor scade cu creșterea masei moleculare și a numărului de grupări fenolice. Ca substrat, PPO poate utiliza și esterii acidului hidroxicinamic, mono- și diflavonelor. Producții oxidați pot oxida alte componente cum sunt glicozidele flavonice și antocianii care nu sunt atacate direct de PPO.¹

Cercetări în acest domeniu au pus în evidență faptul că PPO își intensifică activitatea în timpul

creșterii tomatelor, urmată de o scădere la maturitate,⁷ iar modificarea conținutului în antociani în timpul maturării produselor horticoale este legată de activitatea PPO, care este intensă până la începutul maturării, după care scade.

AO este tot o Cu-oxidază care oxidează acidul ascorbic la acid dehidroascorbic, acționând ca oxidază terminală în procesul de respirație. Din figura 4, în care este prezentată dinamica variației activității AO în diferite perioade ale dezvoltării legumelor și fructelor luate în studiu, se observă, de asemenea, variații mari în funcție de specie și perioadă. Astfel, la morcov maximul de activitate a AO este în luna iunie și scade cu 56% în perioada de maturare. Activitatea AO din pătrunjel, după un maxim în luna iulie scade în luna octombrie la valori apropiate de cele inițiale.

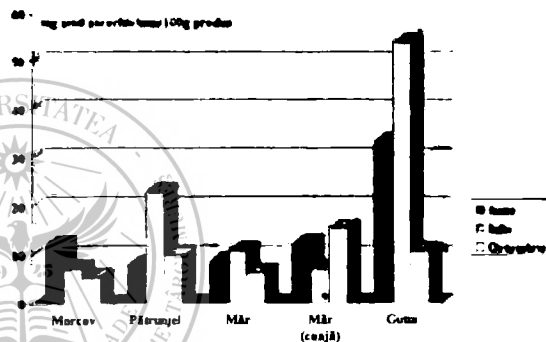


Figura 4. Variația activității AO. (x- diferență semnificativă față de luna iunie)

În coaja de măr activitatea AO este aproximativ de două ori mai mare la maturitate comparativ cu pulpa, iar în mărlul gutui AO este mult mai activă la începutul perioadei de creștere, cu un maxim în luna iulie (de 5 ori mai mare comparativ cu pulpa de măr), pentru a scădea cu 68% în luna octombrie.

CONCLUZII

1. Conținutul în polifenoli variază mult în funcție de specie și perioada de dezvoltare. Merele și merele gutui au un conținut ridicat de substanțe fenolice în perioada inițială de creștere (iunie).

2. Acidul ascorbic variază în limite largi pe parcursul perioadei de creștere; cu excepția merelor gutui, s-au stabilit valori superioare în perioada de maturare comparativ cu perioada inițială.

3. Activitatea PPO și AO prezintă variații mari în funcție de specie și perioadă, cu valori crescute ale activității PPO și AO în mărlul gutui în perioada de creștere (iunie și iulie).

BIBLIOGRAFIE

1. GHERGHI A, BURZA I, MĂRGINEANU L, DENUS STELIANA, DOBREANU M, PATIANTYUS K - *Biochimia și fiziologia legumelor și fructelor*, Ed Acad, București, 1983
2. GONȚEA I. - *Alimentația rațională a omului*, Ed did și ped, București, 1971
3. *FR. a X-a*, Ed Med, București, 1993:334-335
4. NIȚA CĂTALINA - *Cercetări privind activitatea enzimatică a unor extracte obținute din specia Chelidonium Majus*, Târgu - Mureș, 1995
5. SINGLETON VL, ESAU P - *Phenolic substances in grapes and wine and their significances*, Academic Press, New York, 1969:135
6. VALERO E, VARON R, GARCIA-CARMONA F - *The inhibition of polyphenol oxidase by L-Cysteine* Biochem J, 1991, 277:869-874
7. HULME AC - *The Biochemistry of Fruits and their Products*, Academic Press, London, New York, 1970



Considerații etiopatogenice, clinice și paraclinice asupra a 56 copii cu encopreză

Elisabeta Racoș¹, Constantin Rusnac²

Autorii au studiat 56 cazuri de encopreză internate între 1992 și 1996 în Clinica de Neuropsihiatrie Infantilă din Târgu-Mureș, 40 băieți și 16 fete, cu vârsta cuprinsă între 4,4 ani și 17 ani. Cei mai afectați au fost copiii între 7 și 10 ani (46,4% din cazuri), iar asocierea mai frecvent întâlnită a fost cu enurezia (57,1% din cazuri). La 2/3 din cazuri encopreza s-a dovedit a fi primară, iar la 66% dintre copii au fost prezente diferite semne neurologice; 64,3% au prezentat tulburări de comportament și concomitent un coeficient de inteligență între 60-80. Modificări EEG s-au întâlnit la 78,6% dintre copiii encopretici. Antecedente patologice ante-, peri- și postnatale au fost găsite la 66% dintre copii, ceea ce pledează alături de modificările EEG, pentru determinarea organică a manifestărilor encopretice la copil.

Cuvinte cheie: encopreză, copil

The authors have studied 56 cases of encopresis hospitalized between 1992 and 1996 in the Child Neuropsychiatry Clinic of Tg. Mureș, 40 boys and 16 girls, with ages between 4,4 and 17 years old. The most affected were the children between 7 and 10 (46,4% of cases), but the most frequent association was with enuresis (57,1% of cases). In 2/3 of cases encopresis was primary but in 66% of cases there were some different neurologic signs; 64,3% presented troubles of behaviour and at the same time a coefficient of intelligence between 60 and 80. EEG's changes were found in 78,6% of encopresis children. The pathologic antecedents ante-, peri- and postnatals were found in 66% of children. This outcome pleads for the organic determinations of encopresis manifestations in children.

Key words: encopresis, child

Encopreza este pierderea fără control conștient a materiilor fecale la persoane fără leziuni ale măduvei sacrate și/sau ale arcurilor reflexe somato-vegetative sacrate.^{1,2} Se poate vorbi de encopreză numai după vârsta de 4 ani, până atunci lipsa de control a eliminării materiilor fecale fiind expresia dezvoltării insuficiente a cortexului cerebral, adică a eșalonului conștient de reglare a funcționalității recto-anale.³

Pierderile de fecale pot fi unice sau repetate, survenind de obicei în timpul zilei, dar pot apare mult mai rar și nocturn, însă numai la acei copii care prezintă manifestări encopretice în timpul zilei.^{4,5}

Encopreza poate fi primară sau secundară și survine foarte rar izolat, fiind însoțită de obicei de alte manifestări paroxistice ca pavor nocturn, automatism ambulator etc., dar de cele mai multe ori de enurezie.^{6,7}

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul nostru a fost efectuat pe un număr de 56 copii cu encopreză, internați și investigați în Clinica de Neuropsihiatrie Infantilă Târgu - Mureș în perioada 1992-1996 (40 băieți și 16 fete, cu vârsta cuprinsă între 4,4 și 17 ani). Pacienții au fost supuși unei anamneze amănunțite privind perioada ante- și perinatală, precum și dezvoltarea psihomotorie ulterioară, de asemenea unui minuțios examen somatic general, examen neurologic, examen psihic și unor examinări paraclinice: EEG, examen psihologic (QI după metoda Raven), examen radiologic (irigografie), examen parazitologic.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din studiul nostru, în concordanță și cu datele din literatură,^{1,2,3,5} reiese că encopreza este o afecțiune destul de rară, reprezentând doar 1,09% din totalul internărilor în Clinica de Neuropsihiatrie Infantilă din Târgu - Mureș în perioada 1992-1996. Într-un studiu anterior efectuat de B. Așgian și O. Corfariu în urmă cu 15 ani, cuprinzând perioada 1975-1982, se arată că s-au internat în aceeași clinică un număr de 44 bolnavi cu encopreză, ceea ce a reprezentat sub 1% din totalul internărilor (0,9%).¹

¹Clinica de Neuropsihiatrie Infantilă Târgu - Mureș

²Clinica de Pediatrie nr. 3, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

Primit la redacția: 25.03.1997

Adresa pentru corespondență: Elisabeta Racoș, Clinica de Neuropsihiatrie Infantilă Târgu - Mureș

Boala este mai frecventă la băieți, raportul față de fete găsit de autorii mai sus citați fiind de 4:1; în studiul nostru raportul B:F a fost de 2,5:1.

Cea mai frecvent afectată grupă de vârstă în materialul nostru, a fost cea cuprinsă între 7-10 ani (46,4%), urmată de grupa de vârstă 4-7 ani (32,5%); în studiul efectuat de B. Așgian și O. Corfariu,¹ vârsta afectată cu predilecție a fost cuprinsă între 4 și 9 ani.

În studiul efectuat de noi s-a constatat o tendință de scădere a frecvenței afecțiunii în perioada 1992-1996, de la 6,1% la începutul perioadei la 5% la sfârșitul ei (raportat la copiii cu manifestări paroxistice internați), scădere nesemnificativă din punct de vedere statistic ($p > 0,05$). Totuși, ea poate fi explicată prin creșterea calității actului medical, cu reducerea riscului de leziuni cerebrale organice prin factori ante-, peri- și postnatați, lucru subliniat și de alți autori,^{8,9} dar și prin schimbarea unor obiceiuri alimentare și creșterea nivelului de educație sanitară a populației.

Ca și enurezia, encopreza poate fi primară sau secundară. Dintre cazurile noastre de encopreză, 2/3 (60,2%) s-au dovedit a fi primare, prin lipsa instalării controlului sfincterian și aproape 40% (39,8% din cazuri) au fost secundare, prin pierderea controlului odată instalat datorită intervenției unor factori intercuranți (infecțioși, toxici, traumatici etc.). Pentru comparație cu datele furnizate de alți autori prezentăm tabelul I.

Așa cum rezultă din acest tabel, din totalul cazurilor noastre de encopreză, un număr de 32 (57,1%) au fost asociate cu enurezie, 14 respectiv 25,1% din cazuri au fost asociate cu alte manifestări paroxistice și doar 10 cazuri (17,8%) au fost encopreze izolate, singulare. Asocierea cu enurezia pare să fie - și în cazul autorilor la care ne-am referit pentru comparație - cea mai frecventă.

La examenul neurologic, 37 pacienți (66%) au prezentat diferite semne neurologice (piramidale, extrapiramidale, cerebeloase etc.), iar 36 (64,3%) au asociat diferite deficite intelectuale (intelect liminar, debilitate mintală) și/sau diferite tulburări de comportament, practic numai 10 copii

encopretici nu au prezentat tulburări neuro-psiho-intelectuale (15,4%), cei 36 pacienți cu deficite intelectuale având la examenul psihologic un coeficient de inteligență (QI) cuprins între 60-80.

Frecvența mare a tulburărilor neuro-psihoice la copiii noștri s-a tradus și prin faptul că doar 12 (21,4%) dintre ei au avut un traseu E.E.G. normal, la restul de 44 (78,6% din cazuri) constatăndu-se disritmii lente sau iritative, simetrice sau asimetrice ori descărcări de grafoelemente patologice focalizate sau "în basculă", așa precum au găsit (în proporții asemănătoare) și alți autori.^{1,2,7,10}

Legat de aceste modificări E.E.G. și mai ales de cele neuropsihice constatate la copiii noștri cu encopreză, ceea ce trebuie subliniat este faptul semnalat și de alți cercetători^{2,3,9,10} că, în antecedentele lor, adeseori încărcate, au figurat la 37 din cazurile noastre (66%): traumatisme perinatale, asfixie albastră, boli eruptive sau infecțioase neeruptive cu hipertermie și convulsii, meningoencefalite, traumatisme cranio-cerebrale etc., tot atâtea circumstanțe patologice care au dus la constituirea unor leziuni cerebrale care au stat la baza producerii manifestărilor encopretice.

În sfârșit, la cazurile cu encopreză secundară, prin examene radiologice (irigoscopie respectiv irigografie) s-a putut evidenția la 15 cazuri din 18 prezența unui megadolicocolon ca substrat organic, determinând și întreținând insuficiența funcțională a sfincterului și, pe plan clinic, o constipație cronică.

Examele coproparazitologice repetate, pozitive la unii dintre pacienți, au avut darul să elimine o parazitoză intestinală ca și cauză a encoprezei, aceasta manifestându-se în continuare la copiii tratați și vindecați de paraziți intestinali, ca și la cei fără parazitoză intestinală.

CONCLUZII

1. Studiind manifestările paroxistice cerebrale neepileptice la copiii internați în Clinica de Neuropsihiatrie Infantilă din Târgu - Mureș între 1992-1996 am constatat că encopreza a avut o incidență de 1,09% din totalul internărilor în perioada sus menționată.

Tabelul I. Date comparative privind studiul copiilor encopretici

Autorii	Nr. cazuri	Perioada analizată	% din internări	Raport B/F	Vârsta predilect afectată	Primară / secundară	EEG patologic	Tulburări neuropsiho-intelectuale
B. Așgian și O. Corfariu	44	1975-1982	0,9	4/1	4-9 ani	59,1% / 40,9%	97,7%	65,9%
Racoș Elisabeta și C. Rusnac	56	1992-1996	1,09	2,5/1	7-10 ani	60,2% / 39,8%	78,6%	66%

2. Vârsta cea mai frecvent afectată a fost cea cuprinsă între 7 și 10 ani iar sexul cel mai afectat a fost cel masculin, raportul B:F fiind la cazurile noastre de 2,5:1.

3. Asocierea cea mai frecventă a fost cu enurezia (în 57,1% din cazuri), 25,1% dintre copii asociind alte manifestări paroxistice și doar 17,8% respectiv 10 copii prezentând encopreză izolată, singulară.

4. Un număr de 37 copii din cei 56 cu encopreză (66%) au prezentat semne neurologice, iar 36 (64,3%) tulburări de comportament și/sau diferite deficite intelectuale (QI între 60-80).

5. Antecedente patologice ante-, peri- și postnatale au prezentat 37 respectiv 66% dintre copiii encopretici și legat de aceasta, 44 adică 78,6% au avut trasee E.E.G. modificate în sens patologic.

BIBLIOGRAFIE

1. ASGIAN B, CORFARIU O - *Epilepsia și convulsile la copil*, Ed Medicală, București, 1984:129-138
2. MICHAUX L, DUCHE D - *Trouble de l'affectivité. Encopresie*. In: *Psychiatrie infantile* (sub red. L. Michaux), Ed Flammarion, Paris, 1967:215-270
3. ASGIAN B, KOVACS RENATE - *Encopreza*. In: *Patologia sistemului nervos vegetativ* (sub red. L. Popoviciu, I. Hăulică), Ed Medicală, București, 1982:521-537
4. AJURIAGUERA J - *Psychiatrie de l'enfant*. Masson et Cie, Paris, 1980:187-189
5. LIVINGSTON S, BERMAN W et al - *The diagnosis and treatment of convulsive and non-convulsive disorders in children*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, 1975:232-246
6. POPESCU V, ARION C, DRAGOMIR D - *Convulsile și epilepsia la copil*. Ed Medicală, București, 1989:132-140
7. POPOVICIU L - *Manifestări paroxistice cerebrale neepileptice*. Ed Medicală, București, 1978:273-297
8. BRETT EM - *Pediatric Neurology*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1983:215-223
9. SARNAT HB, SARNAT MS - *Encephalopathy following fetal distress*. Arch Neurol, 1986; 33:637-704
10. ASGIAN B - *Studii electroclinice în encopreză*. Revista de Medicină și Farmacie din Târgu - Mureș, 1982; 28:124-129



Orificiile accesorii ale mandibulei la om (foramina accesoria mandibulae)

Rácz Ludovic

Studiul de față își propune să inventarieze, să stabilească topografia și să interpreteze rolul orificiilor accesorii ale mandibulei la om. Cercetarea s-a efectuat pe 42 capete umane de adult (între 30-80 de ani, parțial sau total edentați), pe 15 feți de 6-9 luni, 32 mandibule macerate de adult și 15 feți de 6-9 luni. Cartografierea orificiilor supranumerare s-a realizat în raport cu segmentele mandibulare corespunzătoare grupelor de dinți, cuprinzând sectoarele incisiv, canin, premolar, molar și retromolar. Pentru zona posterioară a mandibulei s-a considerat ca punct de referință lingula mandibulei. Drept cazuri particulare se socotesc orificiile situate pe crestele alveolare la edentați total și pe condilul mandibulei în cazul feților. Întrucât topografia orificiilor supranumerare ale mandibulei s-a dovedit a fi inconstantă, autorul a grupat cazurile similare, raportând proporția numerică a grupului respectiv la numărul total de cazuri. Orificiile accesorii ale mandibulei nu sunt lipsite de funcționalitate. Prin ele trec colateralele desprinse din artera, vena și nervul alveolar inferior, din vase temporale profunde, din artera și nervul sublingual și din artera facială, cu rol în vascularizația și inervația mandibulei, a dinților și parodontiului. Se presupune că apariția lor este determinată de anumiți factori embriofetali legați de dezvoltarea și erupția dinților care implică surse suplimentare de vascularizație și inervație.

Cuvânt cheie: orificiile accesorii ale mandibulei, vascularizația și inervația suplimentară a mandibulei și a parodontiului.

This study intends to catalogue and to establish the topography of the accessory foramina of human mandible and to justify their role. The research was performed on 42 human adult heads (with age between 30 and 80 years partially or totally edentated), on fetuses of age between 6 and 9 months, on 32 mandibles of adults and 15 fetuses of age between 65 and 9 month. The map of these holes was performed according to adequate segments of teeth groups including: incisors, canines, premolars, molars and retromolars. For the posterior part of the mandible the reference mark was the mandibular lingula. Since, after research, the description of these foramina proved to be very unsteady, the author grouped similar cases and referred them to the overall number of examined cases. The accessory foramina have decisive functions in vascularization and innervation of mandible, teeth and periodontium. We suppose that they appear in connection with certain decisive factors before and after birth, factors closely related to the growth and eruption of the teeth. They imply extrasources of vascularization or innervation.

Key words: accessory foramina, supplementary vascularization and innervation of the mandible.

Lucrarea de față face parte dintr-o cercetare complexă referitoare la particularitățile anatomice ale aparatului dentomaxilar uman. Lucrarea este fundamentată pe observațiile făcute în cadrul cercetărilor anterioare referitoare la vascularizația și inervația mandibulei din perioada fetală la stadiul de edentat total.

Urmărind traiectul unor ramuri colaterale ale nervului alveolar inferior, temporobucal, sublingual și milohioidian, colateralele desprinse din artera alveolară inferioară, temporale profunde, bucală, sublinguală și facială, am pus în evidență existența unor orificii accesorii pe mandibulă. Dat fiind faptul că datele oferite de literatura de specialitate referitoare la existența, numărul, frecvența și localizarea orificiilor supranumerare pe suprafața mandibulei sunt insuficiente și relative, am încercat să inventariez și să stabilesc topografia lor pe materialul cercetat.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe 42 capete umane adulte între 30 - 80 ani parțial sau total edentate, pe 15 feți de 6-9 luni și pe 32 mandibule macerate de adult și 15 feți de 6-9 luni. S-a folosit metoda de disecție; unele preparate au fost cercetate după injectarea truchiurilor vasculare mari prin artera carotidă externă, vena facială și prin vena retromandibulară cu soluție PVC colorată diferit, sau cu massa TEICHMANN, pentru urmărirea traiectelor colaterale vasculare până la destinația lor în mandibulă. Unele preparate au fost studiate și radiologic în vederea localizării și destinației canaliculelor osoase intramandibulare.

Am făcut studii statistice cu privire la frecvența existenței și topografia orificiilor accesorii penetrate în mandibulă. La unele preparate macerate și decalcinate am folosit metoda de diafanizare a lui SPALTEHOLZ, urmărind și pe această cale traiectul intramandibular al ramurilor vasculare prin canaliculele osoase, ce se deschid la nivelul orificiilor accesorii. Cartografierea orificiilor supranumerare am realizat-o în raport cu segmentele mandibulare corespunzătoare grupelor de dinți, cuprinzând sectoarele: incisiv, canin, premolar, molar și retromolar. Pentru zona posterioară a mandibulei am considerat ca punct de referință lingula mandibulei a lui SPIX. Drept cazuri particulare am socotit orificiile situate pe crestele alveolare la bătrânii edentați total și pe condilul mandibulei în cazul feților.

Rezultatele au fost înregistrate grafic și fotografiate, reprezentând documentația lucrării de față.

REZULTATE

Întrucât am considerat că topografia și numărul este diferită, am întocmit o cartogramă a acestora. Pe baza ei am sesizat diferențe în ceea ce privește poziția lor pe partea stângă și dreaptă, pe fața internă și externă a mandibulelor luate în studiu.

Pe fața internă a mandibulei de adult edentat, orificiile accesorii sunt prezente în proporție de 100%, localizate paraseptal interincizal (între incisivi centrali și laterali), atât lingual cât și vestibular (Figura 1). În proporție de 85,13% (63 cazuri) s-a constatat prezența orificiului accesoriu între incisivul lateral și caninul pe partea stângă și în 79,71% (59 cazuri) pe partea dreaptă (orificiul interincisivo-canin), de asemenea lingual și vestibular.



Figura 1. Localizarea orificiilor accesorii pe fața internă a mandibulei și exprimarea procentuală raportată la numărul de cazuri studiate

1 Orificiul interincizal median 100% (74 cazuri); 2 Orificiul interincizal lateral stâng și drept 100%; 3 Orificiul interincisivo-canin stâng: 85,15% (63 de cazuri); drept: 79,71% (59 cazuri); 4 Orificiul retromental median superior: 75,67% (56 cazuri); 5 Orificiul retromental median mijlociu: 60,81% (45 cazuri); 6 Orificiul retromental median inferior: 79,72% (59 cazuri); 7 Orificiul bazal central: 59,45% (44 cazuri); 8 Orificiul retromental lateral stâng: 70,27% (52 cazuri); drept: 75,67% (56 cazuri); 9 Orificiul retromolar stâng: 79,72% (59 cazuri); drept: 78,37% (58 cazuri); 10 Orificiul coronoidian stâng: 28,37% (21 cazuri); drept: 24,32% (18 cazuri); 11 Orificiul supra și retrolingulare stângi: 85,15% (63 cazuri); drepte: 68,91% (51 cazuri); 12 Orificiul centrofovolar stâng: 59,45% (44 cazuri); drept: 62,16% (46 cazuri); 13 Orificiul lingular stâng: 14,86% (11 cazuri); drept: 16,22% (12 cazuri); 14 Orificiul șantului milohoidian stâng: 24,32% (18 cazuri); drept: 29,72% (22 cazuri); 15 Orificiul submilohoidian stâng: 37,83% (28 cazuri); drept: 14,86% (11 cazuri).

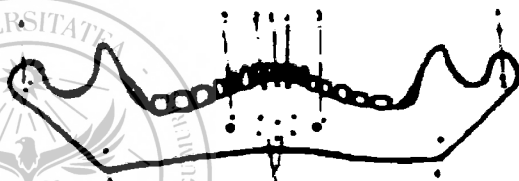


Figura 2. Localizarea orificiilor accesorii pe fața externă a mandibulei și exprimarea procentuală raportată la numărul de cazuri studiate.

1 Orificiul interincizal median: 100% (74 cazuri); 2 Orificiul interincizal lateral stâng și drept: 100%; 3 Orificiul mentonier accesoriu stâng: 29,72% (22 cazuri); drept: 25,67% (19 cazuri); 4 Orificiul condilar stâng: 72,97% (54 cazuri); drept: 75,67% (56 cazuri); 5 Orificiul periprotuberanțiale: 85,13% (63 cazuri); 6 Orificiul gonional stâng: 17,56% (13 cazuri); drept: 10,81% (7 cazuri)

Pe fața externă la edentații total sau parțial, s-au constatat orificii accesorii grupate în jurul protuberanței mentoniere în proporție de 85,13% (63 cazuri) și orificii mentoniere accesorii în proporție de 29,72% (22 cazuri) pe partea stângă și 25,67% (19 cazuri) pe partea dreaptă (Figura 2).

La adulții edentați total, pe creasta alveolară am constatat orificii accesorii în proporție de 100%, iar la feți am observat prezența constantă (în proporție de 100%) a găurilor mandibulare duble, orificiul superior fiind bine protejat de lingula mandibulei. Pe lângă acestea s-au constatat orificii accesorii supra- și retrolingulare, în medie de 5-6 la toate cazurile studiate, ca și orificii mediane retromentale suprapuse în număr de 3 și retromentale, de asemenea la toate cazurile cercetate (Figura 3). Orificiile retrolingulare se găsesc grupate și pe condilul mandibulei, atât pe

partea stângă, cât și pe partea dreaptă. Pe fața externă a mandibulelor feșilor se constată prezența constantă a orificiilor parasimfizale în număr variat, iar pe versantul posterior subcapital se găsesc 3-4 orificii mici în proporție de 94,59%.



Figura 3. Orificiile accesorii supra - și retrolingulare pe o mandibulă edentată.

Orificiile accesorii ale șanțului milohioidian prezente în 24,32% pe partea stângă și 14,86% pe partea dreaptă a mandibulei conduc în canalele filiforme situate în interiorul osului (Figura 4).



Figura 4. Orificiile șanțului milohioidian. Se observă orificiile accesorii și pe versantul lateral al găurii mandibulei.

Pe preparatele realizate prin metode radiologice și de diafanizare am constatat următoarele: orificiile accesorii sunt porți de intrare/ieșire a canaliculelor intraosoase mandibulare ce conțin elementele vasculo-nervoase. Aceste canalicule au următoarele orientări: cele retro- și supralingulare se deschid în alveolele molarilor inferiori, cele retromentale se deschid în canalul incisiv mandibular, iar cel retromolar în canalul mandibular. Canalele interincizale la denți se deschid în alveolele dentare ale incisivilor inferiori și în partea mezială a caninului inferior, după traversarea septurilor interalveolare.¹²

Pe preparatele transparentizate s-a pus în evidență conținutul canaliculelor intramandibulare: ramuri arteriale provenind din surse diferite, realizând anastomoze vasculare:

- orificiile interincizale linguale sunt locurile de ieșire a ramurilor superioare desprinse din ramura incisivă a arterei alveolare inferioare, care frecvent fac anastomoze cu ramurile gingivale ale arterei sublinguale. Cele vestibulare contribuie la vascularizația gingiei vestibulare și se anastomozează cu ramurile mentoniere;

- orificiile retromentale mediane conțin ramuri ale arterei sublinguale ce realizează anastomoze cu ramura incisivă a arterei alveolare inferioare;

- orificiile retromentale laterale conțin ramuri ale arterei submentale cu destinație spre canalul incisiv mandibular;

- gaura retromolară reprezintă locul de ieșire a arterei retromolare, desprinsă din porțiunea caniculară a arterei alveolare inferioare;

- orificiile retro- și supralingulare conțin mai ales elemente nervoase: "ramuri alveolare inferioare accesorii" desprinse din porțiunea supracaniculară a nervului alveolar inferior cu destinație spre molarii inferiori;

- orificiile șanțului milohioidian conțin filete nervoase provenind din nervul milohioidian;

- orificiile de pe fața externă a creștelor alveolare aparținând mandibulelor edentaților totali conțin ramuri arteriale nutritive desprinse din ramura mentonieră ("vestibulară" a autorului) a arterei faciale;

- orificiile mentoniere accesorii reprezintă orificii de ieșire ale ramurilor terminale ale arterei alveolare inferioare și filetelor terminale ale nervului alveolar inferior;

- orificiile din jurul protuberanței mentale conțin ramuri terminale ale arterei mentoniere ce se anastomozează cu ramura incisivă a arterei alveolare inferioare;

- orificiile centrofoveolare sunt pătrunse de ramuri arteriale desprinse din artera temporală profundă posterioară.

La feți, prin cele două găuri mandibulare pătrund artera și nervul alveolar inferior, iar prin orificiile accesorii perilingulare și condilare pătrund ramuri arteriale cu originea în arterele temporale profunde, alveolară inferioară și bucală. Aceste ramuri arteriale sunt însoțite de vase satelite tributare plexului venos pterigoidian.

Segmentul mentonier al mandibulei este vascularizat de artera mentonieră ce se desprinde din artera submentală și se anastomozează cu artera alveolară inferioară în canalul mandibular, situație caracteristică mandibulei fetale la termen. Orificiile triunghiului mentonier conțin ramuri ale arterei mentoniere ce se anastomozează cu ramura incisivă a arterei alveolare inferioare, iar

orificiile retromentale conțin aceleași ramuri vasculare ca la adult.

DISCUȚII ȘI INTERPRETĂRI

Observațiile prezentate pun în evidență orificiile accesorii mandibulare pe lângă cele descrise în tratatele clasice de anatomie. Existența unor orificii observate în prezenta cercetare a fost semnalată în literatura de specialitate. Astfel, orificiul interincisal medial a fost observat de Bertelli^{1,2}, în 1909, care l-a denumit "foramen mentale interalveolare"; Backman³, în 1918 propune denumirea de "foramen subincisivum mediale-2; Tsusaki⁴, în 1935 îl amintește ca "foramen interalveolare mediale"; Inke^{5,6} în 1962 vorbește despre "foramen retromentale accessorius", iar Oikarinen⁷ în monografia sa din 1965 folosește denumirea de "foramen interalveolare incisivum I", fiind plasat între primul și al doilea incisiv inferior pe fața linguală, fără să amintească de orificiul interincisal median observat în studiul prezent. La nivelul orificiilor interincisale face anastomoză artera sublinguală cu ramura incisivă a arterei alveolare inferioare.

Orificiul retromental medial superior (foramen retromentale mediale superius) a fost denumit "foramen spinosum supremum" de Backman³, iar Inke^{5,6} îl denuște "foramen retromentale superius". Orificiul retromental medial inferior (foramen retromentale mediale inferius), "foramen spinosum inferius" al lui Backman³, sau "foramen retromentale inferius" al lui Inke, este locul de anastomoză între ramura incisivă mandibulară și artera sublinguală.

Orificiul retromental lateral (foramen retromentale laterale), figurează la Bertelli¹, ca "foramen mentale posterius", iar la Backman³, "foramen paraspinosum laterale", este locul unde se anastomizează ramura incisivă mandibulară cu artera submentală.

Orificiul retromolar (formane retromolare) a fost descris de Wetzel⁸ în 1920, Ennis¹⁰ în 1937, Inke⁵ în 1962 și de către Tammsalo⁹ în 1963. Este meritul lui Skopakoff¹¹ că a observat ieșirea unei colaterale a arterei alveolare inferioare din porțiunea sa intracanaliculară. Comunicarea acestui orificiu cu canalul mandibular prin intermediul unui canalicul osos rectiliniu am demonstrat-o convingător pe imaginile radiologice. Conținutul acestui orificiu este deci ramura retromolară a arterei alveolare inferioare.

Orificiile accesorii sunt astfel plasate încât să faciliteze realizarea anastomozelor între diferite surse arteriale, pentru a asigura o vascularizație cât mai bună a patului alveolar, a mugurilor dentari, periodonțiului și a mandibulei.

Ramurile nervoase care pătrund prin orificii

supra- și retrolingulare sunt ramuri desprinse din nervul alveolar inferior și inervează molarii inferiori, fapt arătat într-o lucrare anterioară.¹²

Prezența constantă a numeroaselor orificii mandibulare accesorii la feți ne conduce la ideea adaptării vascularizației prin crearea de multiple anastomozes între diferite surse arteriale, pentru realizarea unei vascularizații adecvate necesare dezvoltării mugurilor dentari și a parodonțiului. Prin orificiile condilare, la feți, pătrund, după părerea autorului, ramuri arteriale nutritive necesare dezvoltării mandibulei, care se dezvoltă separat de mugurii dentari și parodonțiui.

Cu vârsta, unele din aceste orificii accesorii se obturează, pierzându-și conținutul lor vascular, pentru ca ele să se reapeară în porțiunile edentate după căderea dinților la adulți și la edentați totali bătrâni în scopul de a asigura integritatea crestei alveolare și a gingiei hipertrofiate porțiunii triturate. Obturarea unor orificii interincisale la dentați suprimă circulația periodontală, care poate să explice implicarea factorului vascular în declanșarea parodontopatiilor. Dacă procesele de degenerescență vasculară au ca urmare obturarea orificiilor interincisale, se suprimă circulația periodontală ireversibil, explicând dificultatea proceselor regenerative în cazul parodontopatiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. BERTELLI D - Il condotto mentale mediano. L'arteria sottolinguale. L'arteria sottomentale. Arch Ital Anat Embriol, 1903; 2:1-30
2. BERTELLI D - I condotti ed i forami della mandibola nei mammiferi. Arch Ital Anat Embriol, 1909; 8:154-229
3. BACKMAN G - Citat de Oikarinen, 1965
4. TSUSAKI T - Citat de Oikarinen, 1965
5. INKE G - Staatistische Untersuchungen über den Gebilde der Innemfläche des menschlichen Unterkiefers. II. Die mediale Fläche des aufsteigenden Astes (Fossa retrocoronoidea, Foramina supralingualia et retromolaria). Wiss Z Univ Halle, Math-Nat R.XI./4 1962:385-400
6. INKE G - Eigenschaften und Bedeutung der Grenzfläche zwischen Basal und Alveolarteil des menschlichen Unterkiefers. Nova Acta Leopoldina N.F. 1967; 180:162-195
7. OIKARINEN VJ - The inferior alveolar artery. A study based on gross anatomy and arteriography, supplemented by observations on age changes. Ed Department of Forensic medicine, Univ of Helsinki. Oy Tilgmann Ab Helsinki, 1965:41-117
8. WETZEL G - Lehrbuch der Anatomie für Zahnärzte. 6 Aufl VEB G Fischer, Jena 1951
9. TAMMSALO EH - A stereo-orthopantomographic study of the canalis mandibulae, its foramina and branches. Suomi hammaslaak. 1963, 59, Suppl 1
10. ENNIS LM - Roentgenographic variations of the maxillary sinus and the nutrient canals of the maxilla and the mandible. Internat J Orthodont, 1937; 23:173-193
11. SKOPAKOFF CHRS - Morphologische und experimentelle Untersuchungen über die arterielle Blutversorgung der Kiefer und der Zähne. Dtsch Zahn-, Mund-, Kieferhkh. 1960; 32:221-234
12. RACZ L, MAROS T, SERES - STURM L - Die anatomischen Variationen des Nervus alveolaris inferior und ihre Bedeutung in der Praxis. Anat Anz, Jena 1981; 149:329-332

Amigdalita cronică - cercetări microbiologice

Sorin Sabău¹, Constantin Drașoveanu¹, Pêter Mihály²

S-a studiat comparativ flora microbiană de suprafață și cea din interiorul amigdalelor la pacienți cu amigdalită cronică. S-a recoltat exudat amigdalian superficial și țesut din miezul amigdalei de la 76 de pacienți care au fost amigdalectomizați. Analiza individuală a perechilor de probe a evidențiat diferențe între flora de suprafață și cea din interiorul amigdalei. Din 270 de tulpini aerobe, 47% au fost izolate numai la suprafață, 14% numai din țesutul profund și 39% din ambele probe. Din 97 tulpini anaerobe 26% au fost izolate numai la suprafață, 47% numai din țesutul profund și 27% din ambele probe. *Staphylococcus aureus* a fost cel mai frecvent izolat la cei cu amigdalite repetate frecvent, iar *Haemophilus influenzae* a fost mai frecvent la cei cu hipertrofie amigdaliană. Exudatul amigdalian superficial nu reflectă decât parțial microbiologia țesutului amigdalian profund. Anaerobii sunt o componentă majoră a florei microbiene de suprafață și profunzime la pacienții cu amigdalite repetate. Cuvinte cheie: amigdalite repetate, hipertrofia amigdaliană, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, anaerobi

The bacterial flora of the tonsil surface and tonsil core were compared in patients suffering from chronic tonsillitis. Surface swabs and tonsil core tissues were taken as paired samples from 76 patients admitted for elective tonsillectomy. Analysis of paired samples from individual patients revealed differences in the bacterial flora of the tonsil core and the tonsil surface. Of 270 aerobic isolates 47% grew from the surface alone, 14% from the core only and 39% from both sites. Of 97 anaerobic isolates 26% grew from the surface alone, 47% from the core only and 27% from both sites. Staphylococcus aureus was most frequently isolated in the recurrent tonsillitis group and Haemophilus influenzae was the most commonly isolated bacteria in patients with obstructive tonsillar hypertrophy. A surface swab does not reliably reflect the types of organisms present in the tonsil core in individual patients. Anaerobes are a major component of tonsil surface and core bacterial flora in patients with recurrent tonsillitis. Key words: recurrent tonsillitis, tonsillar hypertrophy, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, anaerobes.

Inflamațiile acute faringo-amigdalene se întâlnesc cu frecvență mare la copii și adulți tineri, în SUA cheltuiându-se anual 300 milioane dolari numai cu diagnosticul acestor afecțiuni.¹ Agenții etiologici sunt reprezentați de virusuri și bacterii, streptococul piogen de grupă A fiind recunoscut ca o cauză frecventă.^{1,2} Penicilina continuă să fie tratamentul de elecție al faringo-amigdalitelor acute, iar streptococul piogen de grupă A este constant sensibil la acest antibiotic. Cu toate acestea, în ultimii ani, tot mai mulți pacienți cu amigdalită acută tratați cu penicilină fac recidive frecvente cu simptomatologie supărătoare care duc în timp la modificări clinice și biologice caracteristice amigdalitei cronice, necesitând amigdalectomie. În literatura de specialitate se raportează o rată a recurenței de 20-40% chiar și

în amigdalitele cu streptococ beta-hemolitic de grupă A tratate corect cu penicilină.^{3,4}

Scopul acestui studiu este determinarea microorganismelor prezente în amigdalele palatine inflamate cronic și compararea microflorei de suprafață cu cea din interiorul amigdalei, pentru a stabili valoarea exudatului amigdalian superficial în diagnosticul etiologic al amigdalitelor. De asemenea, se caută explicații etiopatogenice pentru recurențele frecvente ale acestor afecțiuni, care apar cu toate că tratamentul antibiotic a fost corect efectuat.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a studiat microflora de suprafață și cea din interiorul amigdalelor palatine cronic inflamate la un număr de 76 pacienți care au fost amigdalectomizați (39 femei și 37 bărbați). Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 2,5 și 51 de ani, vârsta medie a grupului studiat fiind de 18.15 ani. Principalele criterii care au stat la baza indicației operatorii au fost: amigdalite repetate, prezente în toate cazurile și hipertrofia

¹Clinica ORL, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

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

Primit la redacție: 12.11.1998

Adresa pentru corespondență: Sorin Sabău, Clinica ORL, str. Gh. Marinescu nr.34 Târgu - Mureș

amigdaliană. Prezența unei infecții streptococice în antecedente nu a fost folosită ca un criteriu în stabilirea indicației operatorii. Pacienții care au participat la acest studiu nu au urmat tratamente antibiotice în ultimele două săptămâni dinaintea amigdalectomiei. Cu un tampon faringian steril a fost ștearsă energic suprafața amigdalelor preoperator, acest material constituind proba "a". După amigdalectomie, una dintre amigdale a fost spălată de trei ori câte 5 minute în ser fiziologic steril, iar apoi cu un bisturiu steril încălzit la flacăra a fost cauterizată o porțiune din suprafața amigdalei; prin zona cauterizată, amigdala a fost secționată cu ajutorul unui alt bisturiu steril și s-a recoltat un fragment de țesut din miezul amigdalei. Acest fragment a fost așezat într-o cutie Petri sterilă, constituind proba "b". Ambele probe ("a" și "b") provenind de la același bolnav au fost trimise la laboratorul de microbiologie unde au fost prelucrate concomitent și identic. Intervalul maxim dintre recoltarea probelor și prelucrarea lor a fost de o oră.

S-au efectuat însămânțări pe geloză-sânge, mediu Lewinthal sau Fildes pentru flora aerobă, pe mediu VF pentru germenii anaerobi și pe mediu Sabouraud pentru izolarea fungilor. Înainte de însămânțare mediul VF a fost regenerat la 100°C timp de 30 de minute. După răcire bruscă s-a făcut însămânțarea iar apoi s-a adăugat un strat de parafină topită sterilă de aproximativ 5 mm. Mediul a fost incubat la 37°C timp de 48-72 ore. În continuare s-a făcut trecerea pe un mediu solid. Mediile însămânțate au fost incubate cu amestecul reducător în plic de hârtie de filtru conform indicațiilor Institutului "Cantacuzino". Identificarea microorganismelor aerobe și a levurilor s-a efectuat până la specie, aplicând metodele uzuale, iar identificarea anaerobilor s-a făcut până la gen.

REZULTATE

S-au identificat 35 de microorganisme diferite: 18 bacterii aerobe, 9 bacterii anaerobe și 8 fungi (levuri și mucegaiuri). În toate cazurile s-a izolat o floră mixtă. Din cele 76 de cazuri s-au izolat în total 394 de tulpini: 270 bacterii aerobe, 97 bacterii anaerobe și 27 fungi, media fiind de 5.18 tulpini pe pacient. În cazul florei aerobe, 127 de tulpini (47% dintre aerobi) au fost izolate numai de pe suprafața amigdalei (proba "a"), 38 de tulpini (14%) numai din interior (proba "b"), iar 105 tulpini (39%) au fost prezente atât pe suprafață cât și în interiorul aceiași amigdale.

Dintre anaerobi, 25 de tulpini (25,77%) au fost prezente numai în proba "a", 46 de tulpini (47,42%) numai în proba "b", iar 26 de tulpini

Tabelul I. Microorganismele izolate din amigdalele inflamate cronic. Numărul cazurilor în care s-a izolat tulpina respectivă*

	a	b	c	TOTAL
BACTERII AEROBE				
Staphylococcus aureus	8	9	18	35
Staphylococcus epidermidis	2			2
Streptococcus pyogenes, grupa A		10	5	15
Streptococcus pyogenes, grupa B		5		5
Streptococcus pyogenes, grupa C			3	3
Streptococcus pneumoniae	7		5	12
Streptococcus alfa-hemoliticus	38		30	68
Haemophilus influenzae	7	8	12	27
Haemophilus parainfluenzae		3		3
Klebsiella pneumoniae	6	2	6	14
Proteus vulgaris	2			2
Neisseria sp.	39		24	63
Bacillus sp.	3			3
Corynebacterium xerosis	3			3
Corynebacterium pseudodiphtheriticum	1		2	3
Micrococcus sp.	3	1		4
Mycoplasma sp.	2			2
Tulpini neidentificate	6			6
TOTAL	127	38	105	270
BACTERII ANAEROBE				
Peptostreptococcus sp.	9	9	15	33
Veillonella sp.	6		3	9
Fusobacterium sp.	1	7		8
Bacteroides sp.	3	12	5	20
Actinomyces sp.	5	4	3	12
Leptotrichia buccalis	1	4		5
Campylobacter sp.		3		3
Eubacterium sp.		4		4
Tulpini neidentificate		3		3
TOTAL	25	46	26	97
FUNGI				
Candida albicans	12			12
Candida tropicalis	2			2
Candida pseudotropicalis	1			1
Candida krusei	3			3
Candida genus, sp. neidentificat	2			2
Rhodotorula rubra	1			1
Aspergillus sp.		3		3
Penicillium sp.	3			3
TOTAL	24	3		27
NR. TOTAL TULPINI IZOLATE	176	87	131	394

*Microorganismul a fost izolat:

- numai de la suprafață;
- numai din profunzime;
- atât de la suprafață cât și din profunzime

(26,80%) au fost prezente atât în proba "a" cât și în proba "b" (vezi tabelul I).

Numărul tulpinilor aerobe izolate de la un pacient a fost cuprins între 3 și 7, iar în cazul bacteriilor anaerobe s-au izolat între 1 și 3 tulpini pe pacient.

Dintre bacteriile aerobe cu potențial patogen, cel mai frecvent s-au izolat Staphylococcus aureus (coagulazo-pozitiv) în 35 de cazuri (46% din totalul cazurilor) și Haemophilus influenzae în 27 de cazuri (35,52%). Streptococcus pyogenes

grupa A a fost descoperit numai în 15 cazuri (19,73%).

Dintre anaerobi, *Peptostreptococcus* sp. a fost prezent în 33 de cazuri (43,42%), *Bacteroides* sp. în 20 de cazuri (26,31%), iar *Actinomyces* sp. în 12 cazuri (15,78%). Anaerobii s-au izolat mai frecvent din interiorul amigdalei (proba "b") în special *Bacteroides* sp. și *Fusobacterium* sp. Levurile s-au izolat numai la suprafața amigdalei.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Streptococcus pyogenes grupa A a fost izolat numai în 15 cazuri: în 10 cazuri numai din interiorul amigdalei, iar în 5 cazuri atât din interior cât și de la suprafață. În nici unul dintre cazuri nu a fost identificat numai la suprafața amigdalei. Aceste rezultate ne arată că numai în 33% dintre cazurile cu streptococ β -hemolitic de grupa A prezent în parenchimul amigdalian, această bacterie a putut fi izolată din exudatul amigdalian superficial. Alte studii evidențiază streptococul piogen de grup A aproape exclusiv la pacienții care nu au urmat tratamente antibiotice în ultimele 30 de zile anterioare recoltării, în timp ce *Haemophilus influenzae* este prezent la mulți pacienți tratați anterior cu penicilină.⁵ *Haemophilus influenzae* a fost izolat mai frecvent la pacienții cu hipertrofie amigdaliană importantă, în special sub vârsta de 8 ani, fapt relevant și de alți autori.^{6,7,8} Timon,^{9,10} Carbonaro,⁵ Gaffney,⁷ Koch,¹¹ Kuhn,⁸ Borderon¹² prezentând *Haemophilus influenzae* ca bacteria patogenă cel mai frecvent întâlnită în miezul amigdalelor.

Staphylococcus aureus este bacteria patogenă cel mai frecvent identificată în studiul de față. A fost izolată mai ales în cazurile cu amigdalite acute foarte frecvente în antecedente, dar nu s-au putut face corelații cu vârsta. Gaffney descoperă stafilococul auriu cu o frecvență mai mare la grupul de vârstă 8-14 ani, iar asociația patogenă cel mai frecvent întâlnită a fost *Haemophilus influenzae*-*Staphylococcus aureus*.⁷ Comparând în timp flora microbiană din interiorul amigdalelor extirpate pentru inflamații repetate se poate constata modificarea profilului patogenetic: în 1989 *Haemophilus influenzae* a fost izolat în 62% din cazuri față de 39% în 1980, iar stafilococul auriu a fost prezent în 40% din cazuri în 1989 față de 6% în 1980.¹⁰ De asemenea, numărul tulpinilor producătoare de beta-lactamază este în continuă creștere;^{10,12,13,14} astfel pentru *Haemophilus influenzae* de la 2% din tulpini în 1980 s-a ajuns la 40% în 1989, iar pentru stafilococul auriu, Timon găsește toate tulpinile producătoare de beta-lactamază în 1989.¹⁰ În 1997, Soldado determină în hemoculturile pozitive recoltate în

timpul amigdalectomiilor că 25% dintre tulpinile de *Haemophilus influenzae* și 50% dintre tulpinile de *Streptococcus viridans* sunt producătoare de beta-lactamază.¹⁵

Studiul nostru ridică și problema implicării bacteriilor anaerobe în amigdalitele recurente și în hipertrofia amigdaliană. Anaerobii cu potențial patogen important s-au izolat în special din interiorul amigdalelor: *Fusobacterium* sp. și *Bacteroides* sp. Existența capsulei la bacteriile anaerobe are un important rol în patogeneză, contribuind la procesul inflamator.¹⁶ Comparția între microbiologia amigdalelor "normale", extirpate pentru considerente anatomice și microbiologia amigdalelor cu inflamații repetate a evidențiat prezența capsulei microbiene la *Bacteroides melaninogenicus* în 21% din cazuri în primul grup și la 92% în cel de-al doilea grup, ceea ce susține potențialul rol patogen al bacteriilor cu capsulă și posibila conversie a tulpinilor neîncapsulate în tulpini încapsulate în timpul procesului inflamator.¹⁷ *Actinomyces* sp. a fost izolat în 12 cazuri (15,79%) cu o repartitie simetrică între suprafață și interiorul amigdalei. Specia reprezentativă ca agent etiologic al actinomicozei umane este *Actinomyces israelii* care, împreună cu alte specii, este inclusă în grupa "agenților majori" ai infecțiilor anaerobe (Finegold 1977). Toate speciile sunt prezente în microbiocenoza orofaringiană în acele arii ecologice în care se realizează condițiile de dezvoltare necesare (placa bacteriană dentară, tartru, sanț gingival, amigdale) unde țesuturi devitalizează și o serie de asociații bacteriene sinergice scad potențialul oxido-reducător și elaborează factori de creștere pentru multiplicarea actinomicetelor.¹⁶ În aceste condiții, când infecțiile piogene ale amigdalei diminuează potențialul redox, actinomicetele prezente în mod normal în criptele amigdalene pot coloniza, prolifera sau să invadeze direct țesutul amigdalian. Pranski descoperă actinomicete mai frecvent la cei cu hipertrofie amigdaliană obstructivă, ridicând problema implicării acestui microorganism în hipertrofia limfoidă,¹⁸ iar un studiu histopatologic pe 238 de amigdale descoperă *Actinomyces israelii* în 35,21% din cazuri.¹⁹

Prezența în număr semnificativ a fungilor la suprafața amigdalelor și în special *Candida albicans* (15,78% din cazuri) poate să fie consecința multiplelor tratamente antibiotice urmate de pacienții cu amigdalite frecvente în antecedente.

Ca o concluzie generală se poate spune că microflora amigdalelor studiate este complexă; de la fiecare pacient a fost cultivată o floră mixtă cu

multiple microorganisme potențial patogene aerobe și anaerobe, fiind imposibil de precizat cu exactitate care sunt patogenii responsabili de acutizările frecvente. Este posibil ca pentru apariția manifestărilor clinice ale infecției să fie necesară prezența a două sau mai multe bacterii cu potențial patogen care să acționeze sinergic amplificând virulența infecției, rolul anaerobilor fiind important datorită abilității lor de a proteja microorganismele sensibile la penicilină prin producerea de beta-lactamază.²⁰

O ipoteză recentă, bazată pe examinări imunohistologice, explică amigdalitele recurente prin prezența streptococului piogen și în interiorul celulelor epiteliale, unde este protejat de acțiunea antibioticelor.²¹ Penicilina, antibioticul cel mai des folosit în mod empiric în faringo-amigdalite fără a se încerca stabilirea etiologiei, distruge chiar și în concentrații mici majoritatea saprofitilor cavității bucale și ai criptelor amigdaline; în aceste condiții microorganismele rezistente la penicilină vor fi lăsate să populeze această nișă ecologică. Exudatul amigdalian superficial nu reflectă decât parțial flora microbiană prezentă în țesutul amigdalian profund, concluzie la care au ajuns și alți autori.^{22,23,24,25} Exudatul rinofaringian recoltat pernazăl⁹ și aspirația amigdaliană cu ac fin¹ dau rezultate care reflectă mult mai bine flora din profunzimea amigdalei. În tratamentul acutizărilor frecvente din amigdalita cronică trebuie ținut seama de prezența semnificativă a anaerobilor și de numărul mare de bacterii producătoare de beta-lactamază. În amigdalita cronică cu un istoric îndelungat, cu acutizări frecvente și după multiple tratamente antibiotice, datorită modificărilor histopatologice ireversibile din amigdală și datorită creșterii rezistenței bacteriene la antibiotice, singurul tratament eficient în prezent continuă să fie amigdalectomia.

BIBLIOGRAFIE

- 1 TIMON C I, CAFFERKEY M T, WALSH M - *Fine-needle aspiration in recurrent tonsillitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:653-656
- 2 BIELUCH VM, MARTIN ET, CHASIN WD et al - *Recurrent tonsillitis: histologic and bacteriologic evaluation*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1989; 98:332-335
- 3 KIELMOVITCH JH, KELETI G, BLUESTONE CD et al - *Microbiology of obstructive tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115:721-724
- 4 BROOK I - *Penicillin failure and copathogenicity in streptococcal pharyngotonsillitis* J Fam Pract 1994; 38:175-179
- 5 CARBONARO V, PENNO A, ACCORSI C et al - *Tonsillite cronica dell' eta pediatrica: studio batteriologico in rapporto al trattamento con benzatrin-penicillina e ruolo della flore batterica nell'ipertrofia tonsillare*. Acta Otorhinolaryngol (Ital.)1991; 11:497-504
- 6 STJERNQUIET-DESATNIK A, PRELLNER K, SCHALEN C - *High recovery of Haemophilus influenzae and group A streptococci in recurrent tonsillar infection or hypertrophy as compared with normal tonsils*. J Laryngol Otol 1991; 105:439-441
- 7 GAFFNEY RJ, FREEMAN DJ, WALSH M A et al - *Differences in tonsillar core bacteriology in adults and children: a prospective study of 262 patients*. Resp Med 1991; 85:383-388
- 8 KUHN JJ, BROOK I, WATERS CL et al - *Quantitative bacteriology, of tonsils removed from children with tonsillitis hypertrophy and recurrent tonsillitis with and without hypertrophy*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995; 104:646-652
- 9 TIMON CI, CAFFERKEY M, WALSH M - *Infection of Waldeyer's ring: value of per-nasal retropharyngeal swabs*. J Otolaryngol 1991; 20:279-282
- 10 TIMON CI, Mc ALLISTAR VA, WALSH M et al - *Changes in tonsillar bacteriology of recurrent acute tonsillitis: 1980 vs. 1989*. Resp Med 1990; 84:395-400
- 11 KOCH RJ, BRODSKY L - *Effect of specific bacteria on lymphocyte proliferation in diseased and nondiseased tonsils* Laryngoscope 1993; 103:1020-1026
- 12 BORDERON JC, PLOYET MJ, BAYART V et al - *Recherche de beta-lactamase sur les prelevements d'amygdalectomie chez l'enfant*. Pathol Biol 1995;43:324-328
- 13 JETLUND O, THURMANN-NIELSEN E, WALSTAD R A - *Comparison of the serum and tissue concentrations of cefuroxime from cefuroxime axetil and phenoxymethylpenicillin in patients undergoing tonsillectomy*. Int J Clin Pharmacol Res 1991;11:1-6
- 14 MIGUEL I, MUÑOZ JL, RAMOS A et al - *Importancia de las bacterias anaerobias en la amigdalitis recurrente infantil no estreptococcica*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1995;13:85-89
- 15 SOLDADO L, ESTEBAN F, DELGADO M et al - *Importancia clinica de la bacteriemia durante la amigdalectomia*. Acta Otorrinolaringol Esp 1997; 48:479-482
- 16 BILBIE V, POZSGI N - *Bacteriologie medicală* vol II, Editura Medicală București 1985; 565-572, 512-519
- 17 BROOK J, FOOTE PA jr - *Microbiology of 'normal' tonsils*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990; 99:980-983
- 18 PRANSKY SM, FELDMAN JI, KEARNS DB et al - *Actinomycosis in obstructive tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117:883-885
- 19 ASSIMAKOPOULOS D, VAFIADIS M, ASKITIS P et al - *Etude de la fréquence de colonisation d'Actinomyces israelii dans le tissu amygdalien. Etude histopathologique*. Rev Stomatol Chir Maxillofac 1992; 93:122-126
- 20 NORD CE - *The role of anaerobic bacteria in recurrent episodes of sinusitis and tonsillitis*. Clin Infect Dis 1995; 20:1512-1524
- 21 OSTERLUND A, ENGSTRAND L - *An intracellular Sanctuary for Streptococcus pyogenes in human tonsillar epithelium: studies of asymptomatic carriers and in vitro cultured biopsies*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1997; 117:883-888
- 22 BRODSKY L, NAGY M, VOLK M et al - *The relationship of tonsil bacterial concentration to surface and core cultures in chronic tonsillar disease in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1991; 21:33-39
- 23 MITCHELMORE IJ, REILLY PG, HAY AJ et al - *Tonsil surface and core cultures in recurrent tonsillitis: prevalence of anaerobes and beta-lactamase producing organisms*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:542-548
- 24 ROBINSON AC, HANIF J, DUMBRECK LA et al - *Throat swabs in chronic tonsillitis*. Br J Clin Pract 1997; 51:138-139
- 25 RAMIREZ A, PEDROLA D, LOPEZ A et al - *Estreptococos beta hemoliticos en la hipertrofia amigdalal y amigdalitis recidivantes*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1997;15:315-318

Considerații asupra principalelor indicații ale amigdalectomiei

Sorin Sabău, Gheorghe Mühlhay

Amigdalectomia și adenoidectomia continuă să fie cele mai frecvente intervenții chirurgicale majore la copil. Cu toate acestea există încă multe confuzii și controverse asupra indicațiilor amigdalectomiei. S-a făcut un studiu retrospectiv pe un număr de 5295 de amigdalectomii efectuate între 1990—1998; sunt discutate principalele indicații ale amigdalectomiei. Cu toate că infecțiile dețin în continuare ponderea cea mai mare în cadrul indicațiilor amigdalectomiei, în ultimii ani hipertrofia amigdaliană se impune tot mai mult ca o indicație importantă. Amigdalita cronic inflamată necesită o atenție particulară în diagnostic din cauza dificultății de a o diferenția de o amigdală normală și datorită faptului că poate deveni un focar de infecție cu efecte asupra întregului organism. **Cuvinte cheie:** amigdalite repetate, amigdalită cronică, hipertrofie amigdaliană, amigdalectomie.

*Tonsillectomy and adenoidectomy continue to be the most commonly performed major surgical procedures in children. Despite this fact a great deal of confusion and controversy surround the indications for tonsillectomy. A review of 5295 tonsil procedures performed between 1990 and 1998 is presented. The authors discuss the current indications for tonsillectomy. Although infections remain the predominant indication for surgery, there has been an important rise in obstructive hypertrophic tonsils as a significant indication. Chronic tonsillitis requires particular attention on diagnostic grounds because it is difficult to differentiate it from a normal tonsillitis. It may also be a focus of infection with effects on the entire body. **Key words:** recurrent tonsillitis, chronic tonsillitis, tonsillar hypertrophy, tonsillectomy.*

Amigdalectomia și adenoidectomia continuă să fie cele mai frecvente intervenții chirurgicale la copil, dar și cele mai controversate. Amigdalectomia a stârnit în lumea medicală mai multe discuții contradictorii decât oricare altă manevră terapeutică pediatrică, atât în ceea ce privește indicațiile ei, cât și în privința tehnicii chirurgicale. La prima vedere acest lucru pare oarecum ciudat, având în vedere faptul că este una din cele mai vechi manevre chirurgicale majore, amintită în urmă cu mii de ani în scrierile hinduse și descrisă apoi de Celsus acum două mii de ani.¹

Evoluția amigdalectomiei a fost însă ezitantă, entuziasmul chirurgilor fiind temperat de hemoragiile postoperatorii, adesea letale.

În prezent amigdalectomia ocupă un loc important în cadrul arsenalului terapeutic de care dispunem, dar necesită periodic reevaluarea științifică a indicațiilor. Una dintre dificultățile majore în clarificarea indicațiilor amigdalectomiei este lipsa studiilor prospective în patologia faringo-amigdaliană. Această lipsă este parțial

cauzată de tratarea simplistă a infecțiilor faringo-amigdalene, de abordarea diferită a acestei patologii în funcție de specialitatea medicului curant, precum și de atitudinile contradictorii în problema infecției de focar.

În era preantibiotică, amigdalectomia era adesea singurul tratament posibil al unor infecții a căror evoluție putea pune viața pacientului în pericol. Astăzi, tratarea infecțiilor faringo-amigdalene de către diferiți specialiști (generalist, pediatru, internist, ORL-ist) duce la raportarea unei prevalențe și a unei incidențe mai reduse decât realitatea, iar multiplele tratamente antibiotice duc la modificarea tabloului clinic și biologic al acestor afecțiuni.

În această lucrare nu ne-am propus să epuizăm subiectul atât de vast și de controversat al indicațiilor amigdalectomiei, ci doar să analizăm unele aspecte ale problemei în perspectiva istorică, pe baza cazuisticii clinicii ORL și a datelor recente din literatura de specialitate.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a realizat un studiu retrospectiv al tuturor cazurilor internate în Clinica ORL Târgu - Mureș la care s-a practicat amigdalectomie sau

¹Clinica ORL, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Primit la redacție: 11.12.1998

Adresa pentru corespondență: Sorin Sabău, Clinica ORL, str. Gheorghe Marinescu nr. 34 Târgu - Mureș

adeno-amigdalectomie în perioada 1 ianuarie 1990 - 30 noiembrie 1998. S-au analizat foile de observație și condicile operatorii pentru toate cele 5295 de amigdalectomii și adeno-amigdalectomii efectuate în perioada respectivă.

Pentru fiecare caz au fost urmărite: diagnosticul, vârsta, sexul, mediul de proveniență, particularitățile cazului, boli asociate, criteriile care au stat la baza indicației operatorii, tipul operației. De asemenea, s-au evaluat datele paraclinice pentru a aprecia importanța lor în stabilirea diagnosticului și a indicației operatorii.

REZULTATE

În perioada 1990-1998* în Clinica ORL din Târgu - Mureș s-au efectuat 14138 de intervenții chirurgicale, dintre care 5295 (37,45%) au fost amigdalectomii și adeno-amigdalectomii (amigdalectomie și adenoidectomie în aceeași ședință operatorie). Numărul adeno-amigdalectomiilor a fost de 2169, reprezentând 41% din totalul amigdalectomiilor. Ponderea amigdalectomiilor în cadrul numărului total de intervenții chirurgicale a scăzut de la 48,34% în 1990 la 29,45% în 1998 (Tabelul 1).

Tabelul 1. Ponderea amigdalectomiilor din totalul intervențiilor chirurgicale

Anul	Nr total operații	Amigdalectomii	
		Nr	% din total operații
1990	1526	736	48,23%
1991	1376	679	49,34%
1992	1317	494	37,50%
1993	1514	539	35,60%
1994	1497	569	38,00%
1995	1575	561	35,61%
1996	1686	583	34,57%
1997	1807	591	32,70%
1998*	1840	543	29,51%

Repartiția pe sexe a fost: 2461 bărbați (46,47%) și 2834 femei (53,53%) (Figura 1).

Analizând incidența amigdalectomiei în raport cu domiciliul pacienților se constată predominanța netă a pacienților din mediul urban cu 3549 de cazuri (67%) față de cei din mediul rural cu 1746 de cazuri (33%) (Figura 2).

Vârsta medie a pacienților amigdalectomizați a fost de 14,7 ani, cu diferențe semnificative între media de vârstă a sexului masculin (12,5 ani) și cea a sexului feminin (16 ani). Cel mai mare număr de amigdalectomii s-a efectuat la grupa de vârstă 4-6 ani cu 1376 de intervenții (26% din total),

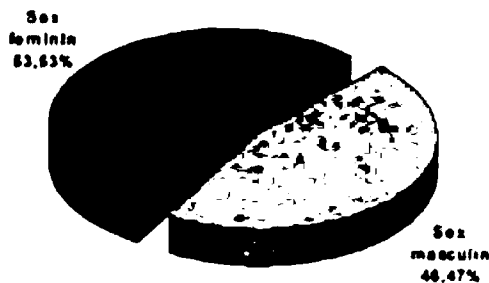


Figura 1. Repartiția pe sexe a amigdalectomiilor

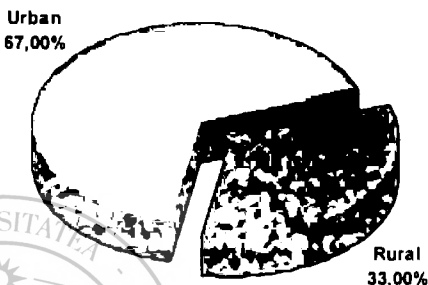


Figura 2. Repartiția amigdalectomiilor în funcție de domiciliul pacienților

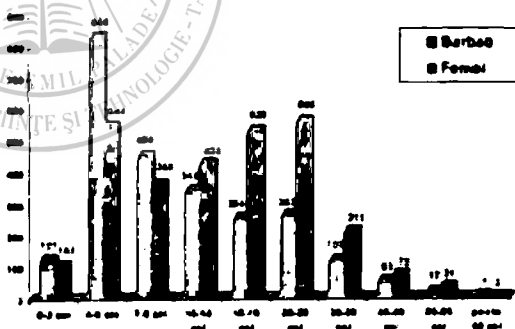


Figura 3. Incidența amigdalectomiilor pe grupe de vârstă și sex

raportul dintre sexe fiind net în favoarea băieților (60%) (Figura 3).

De asemenea, un număr mare de amigdalectomii s-a efectuat la grupa de vârstă 7-9 ani, și aici predominând sexul masculin în proporție de 55%. În privința incidenței amigdalectomiei, raportul dintre sexe se inversează treptat după vârsta de 10 ani în favoarea sexului feminin (Figura 3). Raportul femei - bărbați este maxim la grupa de vârstă 20-29 de ani: 68% femei și 32% bărbați (Figura 4).

* primele unsprezece luni

Incidența amigdalectomiilor se menține relativ mare la grupa de vârstă 20-29 de ani, după care se reduce semnificativ odată cu înaintarea în vârstă; peste vârsta de 50 de ani, amigdalectomia se efectuează rar și mai ales pentru tumori maligne.

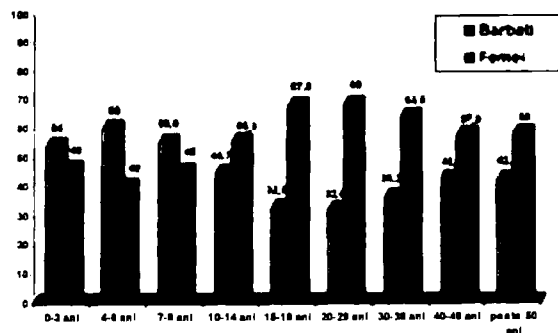


Figura 4. Amigdalectomia - raportul procentual dintre sexe pe grupe de vârstă

Principalele criterii care au stat la baza indicației operatorii au fost următoarele:

- amigdalite acute repetate în 94% din cazuri;
- amigdalita cronică în 82% din cazuri;
- hipertrofie amigdaliană în 28% din cazuri;
- boli cu posibilă etiologie focală în 9% din cazuri;
- flegmon periamigdalian în 2% din cazuri.

Trebuie menționat că la același bolnav am întâlnit una, două sau mai multe dintre aceste criterii.

DISCUȚII

Dezvoltarea amigdalectomiei ca intervenție chirurgicală modernă a început în secolul trecut, un rol important având tonsilotomia tip ghilotină (Physiek, 1827) care a permis extragerea rapidă a amigdalelor.²

Amigdalectomia prin disecție (Crowe, 1917) combinată cu anestezia cu eter și folosirea unor tamponi hemostatici adecvate au redus mult numărul complicațiilor postoperatorii. Realizarea primei adenoidectomii raționale (Meyer, 1867) și descoperirea repartiției inelare a țesutului limfoid la joncțiunea căilor aero-digestive (Waldeyer, 1884) au fost „ingredientele finale care au dus la apariția adeno-amigdalectomiei moderne. Avântul chirurgical al acelor timpuri, îmbunătățirea tehnicii chirurgicale și conceptul prevalent al infecției de focar ca o sursă de boli sistemice au stat la baza apariției amigdalectomiilor „în masă“ din prima jumătate a secolului nostru.

În deceniul al IV-lea adeno-amigdalectomiile au reprezentat o treime din totalul intervențiilor chirurgicale în SUA, iar în Marea Britanie au fost amigdalectomizați între 50% și 75% dintre copii.³

Nu trebuie uitat însă că în era preantibiotică adeno-amigdalectomia era practic o măsură de sănătate publică, frecvent profilactică împotriva supurațiilor profunde ale gâtului, emboliilor septice, difteriei, glomerulonefritei poststreptococice, febrei reumatice, etc.

Declinul adeno-amigdalectomiei a început în anii '40 ca o consecință a numeroaselor critici din interiorul și din afara lumii medicale, declanșate de numeroasele indicații operatorii neîntemeiate și de o mortalitate inacceptabilă (1:2000).²

De asemenea, apariția Penicilinei a avut un rol foarte important în reducerea numărului de amigdalectomii, același efect avându-l și interesul pentru consecințele imunologice ale acestei intervenții. Astăzi, bolile amigdalelor palatine sunt abordate separat de cele ale adenoizilor, cu mai mult respect pentru funcțiile imunologice. În numeroase cazuri, la copii există indicație atât pentru amigdalectomie cât și pentru adenoidectomie, dar adeno-amigdalectomia nu trebuie să fie o regulă.

Indicațiile „infecțioase“ ale amigdalectomiei dețin în continuare ponderea cea mai mare după cum reiese și din cazuistica noastră. Decizia de a efectua amigdalectomia sau de a temporiza intervenția la pacienții cu amigdalite acute frecvente trebuie să fie bine individualizată; medicul trebuie să aprecieze exact frecvența, severitatea și durata episoadelor infecțioase acute, în strânsă corelație cu incapacitatea de muncă generată de acestea (numărul absențelor de la școală sau de la locul de muncă). Este necesară cunoașterea exactă a tuturor caracteristicilor episoadelor acute: exudatul amigdalian, febra, adenopatiile cervicale, culturi pozitive pentru streptococul β -hemolitic de grup A, gradul de eficiență al tratamentelor antibiotice.⁴

La copil, frecvența mare a puseelor de amigdalită acută se datorează în bună parte unui regim de viață incorrect și factorilor de mediu; bolile infecto-contagioase reduc rezistența generală a organismului, iar unele obiceiuri greșite ca respirația bucală susținută și consumarea rapidă a unor cantități mari de lichide prea reci, reduc rezistența locală favorizând instalarea anginelor acute, mai ales în perioadele cu schimbări rapide ale temperaturii atmosferice.⁵

Alte condiții care contribuie la apariția recidivelor frecvente sunt numărul mare de bacterii producătoare de beta-lactamază și faptul că streptococul piogen se poate „ascunde“ în interiorul celulelor epiteliale unde este protejat față de antibiotice.⁶

În privința numărului de pusee acute de amigdalită necesare pentru a indica amigdalectomia există diferite opinii, acesta fiind un criteriu relativ. Considerăm că 4-5 episoade de

amigdalită acută (documentate clinic și biologic) într-un an sunt suficiente pentru a indica tratamentul chirurgical, iar prezența streptococului β -hemolitic de grup A constituie un argument în plus.

Infecțiile repetate ale amigdalelor duc la „vindecarea” bolii prin fibroză; în această situație reducerea microcirculației împiedică răspunsul imun și antibioticul să distrugă microorganismele din miezul amigdalei, care vor fi responsabile de reacutizarea procesului infecțios când imunitatea pacientului este compromisă sau când apare o a doua agresiune alergică sau virală.

Amigdalita cronică necesită o atenție deosebită în privința diagnosticului; poate evolua latent toată viața cu o simptomatologie locală minimă, sau poate deveni un focar de infecție activ cu răsunet asupra întregului organism.⁷ La examenul local al amigdalelor este greu de făcut o diferențiere între o situație normală și una în care există potențialul focar de infecție.⁸ Dimensiunea amigdalei nu constituie un criteriu diagnostic pentru amigdalita cronică, dar mai frecvent sunt prezente amigdalele mici, atrofici.^{7,9,10} Pot fi prezente adenopatii mari, mezenterice, care pot provoca dureri abdominale cu fiecare nou atac de amigdalită acută.¹¹ Analizele de laborator pot fi în limite normale sau pot evidenția un sindrom inflamator nespecific.¹² În cursul evoluției unei amigdalite cronice pot apare complicații la distanță, cele mai cunoscute fiind: afecțiuni articulare, nefropatii, valvulopatii, eczemă, urticarie cronică, eritem nodos, iridociclită sau complicații locale ca flegmoanele periamigdalene sau perifaringiene.^{8,10} Experiența practică a demonstrat că amigdalectomia este benefică în toate aceste situații. Majoritatea amigdalectomiilor care s-au efectuat în Clinica ORL Târgu - Mureș pentru afecțiuni cu posibilă etiologie focală s-au încadrat în intervalul 15-29 de ani cu predominanța netă a sexului feminin, multe din aceste cazuri prezentând crioglobulinemii și hipomagneziemie.

Abcesul periamigdalian, complicație a amigdalitelor, poate evolua spre o infecție a spațiilor profunde ale gâtului și poate compromite calea aeriană în special la copii mari și la adulți.¹³ Unii autori recomandă amigdalectomia „la cald” când decolarea amigdalei bolnave se face ușor,⁴ dar există riscul diseminării septice și al hemoragiei; alții recomandă amigdalectomia numai după un al doilea abces periamigdalian.^{13,14} Conduita noastră este amigdalectomia „la rece” după patru săptămâni de la retrocedarea inflamației acute.

În ultimii ani hipertrofia amigdaliană deține o pondere tot mai mare în cadrul indicațiilor

amigdalectomiei la copil. Istoria modernă a acestei indicații a început în 1956 când Spector și Bautista au raportat două cazuri de copii mici cu obstrucție acută a căilor respiratorii superioare, secundară adeno-amigdalitei, unul necesitând traheostomie. După zece ani a apărut prima descriere a unui sindrom de hipertensiune pulmonară, cord pulmonar și insuficiență cardiacă congestivă, care a putut fi rezolvat prin adeno-amigdalectomie.² În 1966 Gastaut a observat că simptome similare precum și hipersomnolență pot fi cauzate de obstrucția intermitentă a căilor aeriene în timpul somnului, condiție denumită „obstructive sleep apnea” (OSA).

Apneea nocturnă în somn (OSA) este o obstrucție funcțională a căii aeriene superioare specific indusă de somn, care apare când forța de colaps a presiunii inspiratorii negative depășește forța dilatatoare a musculaturii orofaringiene.² Obezitatea este un factor predispozant pentru OSA la toate grupele de vârstă. Simptomatologia obstructivă în hipertrofia amigdaliană depinde mult de modul de inserție al amigdalei în loja sa⁵, de dimensiunile luetei și de distanța dintre cele două amigdale.¹⁵ În cazuistica noastră hipertrofia amigdaliană și OSA au incidența maximă în intervalul 4-6 ani, în special la băieți. Amigdalectomia sau adeno-amigdalectomia rezolvă prompt sindromul OSA la copii.

Lipsa unor criterii foarte exacte pentru indicațiile amigdalectomiei duce uneori la situația în care pacientul este nevoit să aleagă între recomandări pro și contra amigdalectomiei făcute de medici din specialități diferite. Realizarea unui consens în luarea deciziei operatorii nu poate fi făcută decât prin analizarea individuală a fiecărui caz sub toate aspectele clinice și paraclinice și printr-o colaborare activă cu alte specialități.

BIBLIOGRAFIE

- 1 CURTIN JM - *The history of tonsil and adenoid surgery*. Otolaryngol Clin North Am, 1987; 20:415-419
- 2 ROSENFELD RM, GREEN RP - *Tonsillectomy and adenoidectomy: changing trends*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990; 99:187-191
- 3 FRY J - *Are all "T's and A's" really necessary?* Br Med J 1957; 1:124-129
- 4 BLUESTONE CD - *Current indications for tonsillectomy and adenoidectomy*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101:58-64
- 5 MOLFAY V - *Profilaxia și tratamentul ORL*, Editura medicală, București 1993:159-164
- 6 OSTERLUND A, ENGSTRAND L - *An intracellular sanctuary for Streptococcus pyogenes in human tonsillar epithelium*

- lium - studies of asymptomatic carriers and cultured biopsies. Acta Otolaryngol 1997; 117:883-888
- 7 BEKER W, NAUMANN HH, PFALTZ CR - *Ear, nose and throat diseases*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York 1994:350-354
 - 8 DRASOVEANU C, MULEFAY G, SABĂU S - *Oto-rino-laringologie*, UMF Târgu-Mureș, 1993:192-212
 - 9 COLMAN BH - *Hall & Colman's Diseases of the nose, throat and ear, and head and neck*, Churchill Livingstone Edinburg 1992:95-102
 - 10 BURULANĂ M, IVANOVICI M, MUSTĂȚEA N - *Otorinolaringologie pediatrică*. Editura All București 1998:19-32
 - 11 *Otolaryngology head and neck surgery* Vol. 2, Mosby Year Book St. Louis 1993:1183 - 1198
 - 12 TOMESCU E, COSGAREA M, MANU D - *Curs elementar de oto-rino-laringologie*. UMF Cluj-Napoca 1995:48-65
 - 13 MODI P, STEINBERG J - *Modern concepts of tonsillectomy*. Can Fam Physician 1990; 36:745-747
 - 14 SENEZ B, LAUGIER J - *Indications de l'adenoidectomie et/ou de l'amygdalectomie chez l'enfant*. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1998; 115:22-45
 - 15 BRODSKY L - *Modern assessment of tonsils and adenoids*. Ped Clin North Am 1989; 36:1551-1567



Particularități ale aspectului ecografic al endometrului sub tratament cu Tamoxifen

Szabó Béla

În acest articol au fost studiate 143 de cazuri cu metroragie în pre- și postmenopauză, la care înainte de chiuretajul uterin s-a efectuat ecografie vaginală. Șapte femei din acest lot aveau în antecedente neomamărie operată și erau sub tratament cu Tamoxifen. La acest grup s-a remarcat frecvența crescută a cancerului de endometru, iar cu ocazia examenului ecografic s-a întâlnit mai frecvent existența zonelor microchistice, halou subendometrial și asimetria endometrului. În cazul pacientelor tratate cu Tamoxifen s-au găsit valori medii mai mari ale grosimii endometriale la toate tipurile de leziuni histopatologice față de lotul femeilor netratate cu Tamoxifen pentru care considerăm că screeningul ecografic este imposibil la acest grup și chiuretajul uterin trebuie efectuat la fiecare caz de metroragie.

Cuvinte cheie: tamoxifen, cancer de endometru

This paper is a retrospective study of 143 cases of women with perimenopausal bleeding, where an vaginal ultrasound was performed before the bioptic biopsy. Seven of these women had a history of surgery for breast carcinoma and had undergone Tamoxifen therapy. In this group we found a high incidence of endometrial neoplasia with the specific ultrasound image of asimetric uterine cavity, microchistic zones, subendometrial shadows. In the group with Tamoxifen therapy the mean thickness of endometrium was greater than in the non Tamoxifen therapy group regardless the histological aspects. Conclusions: the ultrasound imaging is not the choice for the screening of endometrial neoplasia in patients treated with Tamoxifen, the refrain from curettage is prohibited.

Key words: tamoxifen, endometrial neoplasia

Tamoxifenul a fost introdus în terapia cancerului de sân în 1971 de Cole,¹ iar începând din anii '80 a fost utilizat pe scară largă și în țara noastră. În 1985 a fost semnalată pentru prima oară apariția cancerului de endometru la bolnavele tratate cu Tamoxifen,² după care au apărut o serie de articole pro și contra în ceea ce privește relația dintre apariția cancerului de endometru și tratamentul cu Tamoxifen.

Anteby a descris pentru prima oară discordanța dintre aspectul ecografic și histeroscopic al endometrului la pacientele tratate cu Tamoxifen.³

Cohen⁴ și Tepper⁵ au descris discordanța dintre aspectul de endometru gros ecografic și aspectul macroscopic al endometrului obținut cu ocazia chiuretajului.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost examinate 143 femei cu metroragie în pre și postmenopauză, la care s-a efectuat ecografie vaginală pentru studiul endometrului și la care ulterior s-a efectuat chiuretaj uterin sau histerectomie, la un interval de cel mult trei zile de la examinarea ecografică. Din cele 143 femei 7

erau sub tratament cu Tamoxifen, toate având în antecedente neomamărie operată.

Examinările au fost efectuate cu un aparat ecografic Concept D (Dynamic Imaging) aflat în dotarea Clinicii de Obstetrică și Ginecologie nr. I, cu o sondă vaginală de 7,5 MHz, la care formațiunile retrouterine se proiectează în partea superioară al ecranului, ca și la majoritatea aparatelor folosite în Europa. Măsurarea grosimii endometriale s-a efectuat în secțiune sagitală, măsurând distanța dintre cele două interfețe, dintre miometru și endometru, extern-extern (Double Layer). S-a luat în considerare grosimea cea mai mare. Dacă s-a găsit acumulare de lichid intracavitar, grosimea acestuia a fost scăzută din grosimea globală. S-au mai urmărit și alte aspecte ecografice ale endometrului ca: ecogenitate, omogenitate, delimitare față de miometru, prezența lichidului intracavitar, existența haloului subendometrial, asimetria cavității uterine.

Rezultatele obținute au fost comparate cu cele ale examenului histopatologic, acesta din urmă fiind considerat "standard". Rezultatele histopatologice au fost împărțite în șase grupe: 1). cancer de endometru, 2). hiperplazie adenomatoasă, 3). hiperplazie glandulo-chistică, 4). polip endometrial, 5). endometru proliferativ, 6). endometru atrofic. În cazul în care materialul

obținut prin chiuretaj era insuficient sau necorespunzător pentru interpretarea histologică, acesta a fost inclus în categoria atrofiilor.

REZULTATE

Repartiția cazurilor în funcție de rezultatul examenului histopatologic este redată în tabelul I.

Tabelul I. Repartizarea cazurilor de metroragie în pre- și postmenopauză în funcție de rezultatul examenului histopatologic (n=14)

Nr. crt.	Rezultat EHP	Cazurile fără tratament cu Tamoxifen		Cazurile sub tratament cu Tamoxifen		Total
		Nr.	%	Nr.	%	
1.	Cc de endometru	26	19,12	2	28,57	28
2.	H adenomatoasă	12	8,82	1	14,29	13
3.	H.glandulo-chistică	42	30,88	0	0	42
4.	Polipi	10	7,35	2	28,57	12
5.	Endometru proliferativ	14	10,30	0	0	14
6.	Endometru atrofic	32	23,53	2	28,57	34
	TOTAL	136	100,00	7	100,00	143

Din cele două cazuri de cancer de endometru, unul era bine diferențiat iar celălalt slab diferențiat.

La corelarea rezultatului examenului histopatologic cu aspectul ecografic, în primul rând cu grosimea endometrului, s-au găsit diferențe semnificative între grosimea medie a diferitelor leziuni histopatologice la bolnavele care nu au urmat tratament cu Tamoxifen. Astfel, s-a găsit diferență semnificativă între grosimea medie a cancerului de endometru și hiperplazia adenomatoasă ($p < 0,05$) și între hiperplazia glandulo-chistică și endometru proliferativ ($p < 0,001$) (Tabelul II).

Tabelul II. Grosimea medie endometrială a diferitelor leziuni histopatologice la femeile care nu au urmat tratament cu Tamoxifen^a (n=136)

Nr. crt.	Rezultatul EHP	Nr. cazuri	Valori limită	Grosime medie	χ^2
1.	Cc endometru	26	8 - 29	16,6 - 7	$p < 0,05$
2.	H adenomatoasă	12	9 - 16	12,3 - 3,1	
3.	H.glandulo - chistică	42	4 - 22	10,4 - 4	
4.	Polipi	10	5 - 11	7,4 - 2,3	$p < 0,001$
5.	Endometru proliferativ	14	2 - 12	5,4 - 3,6	
6.	Endometru atrofic	32	1 - 9	3,7 - 2,3	

În cazul femeilor sub tratament cu Tamoxifen s-au găsit valori medii mult mai mari ale grosimii endometriale la toate tipurile de leziuni. Astfel, la cele două cazuri de cancer de

endometru grosimea endometrului era de 23 respectiv 19 mm. S-a găsit diferență mare între cele două loturi și în cazul endometrului atrofic. La pacientele care nu au urmat tratament cu Tamoxifen nu s-a găsit endometru atrofic la o grosime endometrială mai mare de 9 mm, iar la cele tratate cu Tamoxifen, ambele cazuri cu endometru atrofic, grosimea endometrului era mai mare de 9 mm (Tabelul III).

Tabelul III. Grosimea medie endometrială a diferitelor leziuni histopatologice la cazurile de tratament cu Tamoxifen (n=7)

Nr. crt.	Rezultatul EHP	Nr. cazuri	Valori limită	Grosimea medie
1.	Cc de endometru	2	19-23	21
2.	H adenomatoasă	1	10	10
3.	Polipi	2	11-13	12
4.	Endometru atrofic	2	10-12	11

S-au studiat și alte aspecte ecografice ale endometrului.

Haloul subendometrial reprezintă o vascularizație mai bogată a acestuia. A putut fi pus în evidență la toate cazurile sub tratament cu Tamoxifen. În cazul femeilor care nu au urmat tratament cu Tamoxifen acest halou a fost prezent în 61,53 % la cazurile de cancer de endometru și în 47,6 % respectiv 50% la cazurile de hiperplazie adenomatoasă, respectiv hiperplazie glandulo-chistică. În cazul endometrului atrofic și polipilor endometriali existența acestui halou a fost cu totul excepțională.

Zonele microchistice au fost prezente la lotul femeilor sub tratament cu Tamoxifen la toate cazurile de endometru atrofic, pe când în lotul femeilor care nu au urmat tratament cu Tamoxifen acest aspect era prezent doar într-o proporție de 6,25% în cazul atrofiilor.

Asimetria endometrului cu deformarea cavității uterine s-a găsit mai frecvent în cazul polipilor endometriali și al cancerului de endometru la ambele grupe.

Acumulare de lichid endocavitar s-a găsit la 30,77 % din cazurile de cancer de endometru și 28,57 % din cazurile de hiperplazie glandulo-chistică la pacientele care nu au urmat tratament cu Tamoxifen. La pacientele tratate cu Tamoxifen s-a găsit un singur caz de hidrometrie, la un caz de cancer de endometru.

DISCUȚII

După o primă semnalare a apariției cancerului de endometru după tratament cu Tamoxifen (în 1985) au apărut multe articole care încearcă să scoată în evidență efectul carcinogenetic al Tamoxifenului asupra endometrului.^{2,7,8,9}

În S.U.A. se raportează anual trei cazuri de cancer endometrial la 1000 de femei tratate cu Tamoxifen,² în general la femeile aflate sub tratament pe timp îndelungat - peste doi ani - cu doză de 40 mg pe zi. Mignette a găsit același fenomen în Franța în 1,6%.¹⁰ În studiul nostru toate femeile se aflau sub tratament cu Tamoxifen de peste doi ani cu doză între 20-40 mg pe zi.

Și în cazuistica noastră se remarcă incidența crescută a cancerului de endometru la lotul femeilor sub tratament cu Tamoxifen: 28,57%, față de 19,12 % întâlnit la femeile cu metroragii în pre și postmenopauză care nu au urmat tratament cu Tamoxifen. De asemenea, se remarcă incidența crescută a formelor de cancer slab diferențiate (50%) la cele tratate cu Tamoxifen asemănător observațiilor celorlalți autori.^{2,13} Incidența polipilor endometriali a fost de asemenea mult crescută la cele tratate cu Tamoxifen 28,57 %, față de 7,35 % întâlnit la celălalt lot, fapt semnalat și de Silva.¹³

Tamoxifenul poate avea și efecte estrogen agoniste într-un mediu de estradiol scăzut (estrogen-like effect).⁴ Prin aceasta se explică și apariția endometriozei în menopauză la unele cazuri tratate cu Tamoxifen descrise de Le Boudec.¹¹

Tamoxifenul formează în citosol un complex Tamoxifen-receptor care pătrunde în nucleu și amplifică sinteza receptorilor progesteronici (gestogen-like effect).¹²

Efectul progestativ induce activitatea secretorie a endometriului. Acest efect progestativ se exercită și asupra vaselor și structurilor stromale, ceea ce determină edem stromal.⁹ Prin acesta se explică probabil particularitățile: discordanța între grosimea endometriului evidențiat ecografic și aspectul atrofic evidențiat histeroscopic⁴ și alte aspecte bizare al endometriului întâlnite la examenul ecografic: incidența crescută a haloului subendometrial și a imaginilor microchistice.

Asemenea lui Tepper⁵, nici în studiul nostru nu s-a găsit o diferență semnificativă între leziunile maligne și benigne în ceea ce privește grosimea acestora.

Frecvența hidrometriei întâlnite în studiul nostru - 14,28 % este asemănătoare cu cea evidențiată de Le Boudec,¹⁵ însă nu am întâlnit aspecte de hidrometrie septată, cloazonată cu frecvența cu care au fost întâlnite de acesta.

CONCLUZII

1) Se remarcă incidența crescută a cancerului de endometru la pacientele tratate cu Tamoxifen, în special a formelor nediferențiate.

2) Este relevantă discordanța între grosimea mare a endometriului întâlnit ecografic și cantitatea redusă a materialului obținut prin chiuretaj.

3) În cazul tratamentului cu Tamoxifen nu se poate pune în evidență o diferență semnificativă

între leziunile maligne și benigne ale endometriului privind grosimea acestui.

4) Sub tratament cu Tamoxifen aspectul ecografic al endometriului prezintă multiple particularități: grosimea medie crescută a tuturor leziunilor, frecvența crescută a haloului subendometrial și a imaginii microchistice.

5) Datorită celor de mai sus, în cazul tratamentului cu Tamoxifen screeningul ecografic este aproape imposibil pentru depistarea leziunilor maligne, pentru care chiuretajul uterin trebuie efectuat la toate cazurile în care se ridică suspiciunea de cancer de endometru.

BIBLIOGRAFIE

- 1 PELINESCU O, ZAHARIA - Efecte terapiei cu Tamoxifen Obstet Ginecol 1996; 44:189-194
- 2 JORDAN VC, M MORROW - Should clinicians be concerned about the carcinogenic potential of Tamoxifen? Eur J Cancer 199; 30A:1714-1721
- 3 ANTEBY ES, YAGUE, D ZACUT - Pseudoendometrial hiperplazia in women treated with Tamoxifen Ultrasound Obstet Ginecol 1993; supl.3:64-67
- 4 COHEN I, D ROSE, R TEPPER et al - Ultrasonographic evaluation of the endometrium and correlation with endometrial sampling in postmenopausal patient treated with Tamoxifen J Ultrasound Med 1993; 12:275-281
- 5 TEPPER R, I COHEN, M ALTARAS et al - Doppler flow evaluation of pathologic endometrial conditions in postmenopausal breast cancer patients treated with Tamoxifen J of Ultrasound Med 1994; 13:648-652
- 6 SZABÓ B - Valoarea ecografiei vaginale in studiul endometriului în pre- și postmenopauză Obstet Ginecol 1997; 45:55-58
- 7 MEYNOTTE H - Les inconnues du tamoxifen, Bull Cancer 1995; 82:6-8
- 8 LIVOLSKI VA, KE SALHAY, E DOWDY - Endocervical adenocarcinoma in Tamoxifen treated patient, Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1065-1066
- 9 LE BOUDEC G, J DAUPLAT - Cancer de L'endometre du aux antiestrogenes, Rev Fr Gynecol Obstet 1992; 87:345-348
- 10 MIGNETTE H, SARCO, C LARINET et al - Traitement adjuvant du cancer du sein par tamoxifen et cancer de l'endometre, Bull Cancer 1991; 78:969-978
- 11 LE BOUDEC G, PH KAUFMAN, IM PINGEON et al - Endometriose postmenopausique developpe sous tamoxifen, Rev Fr Gynecol Obstet 1991; 86:407-409
- 12 GORODESKI GIR, BEERY B LUNENFELD et al - Tamoxifen increase plasma estrogen binding equivalents and has an estradiol agonistic effect on histologically normal premenopausal and postmenopausal endometrium. Fertil Steril 1992; 57:320-327
- 13 SILVA EG, CARMEN TORROS, MICHELE FOLLEN-MITCHELL - Malignant neoplasm of the uterine corpus in patients treated for breast carcinoma, The effect of Tamoxifen Inst J Gynecol Pathol 1994; 13:248-258
- 14 CORLEY DI ROWE, MT CURTS et al - Postmenopausal bleedings from unusual endometrial polyps in women on chronic Tamoxifen therapy, Obstet Gynecol 1992; 179:111-116
- 15 LE BOUDEC G, Y PTAK, H RONAYETTE et al - Postmenopausal hydrometrie, influence of tamoxifen, Rev Fr Gynecol Obstet, 1994; 89:597-602

Corelație între sindroamele polimalformative și malformațiile cardiace congenitale

Rodica Togănel, Ioan Muntean, Liliana Gozar, Anca Sglimbea

Lucrarea cuprinde un studiu efectuat în județul Mureș privind unele corelații între malformațiile cardiace congenitale și 265 cazuri de sindroame polimalformative cromozomiale, mendeliene, teratogene și necunoscute, apărute la noi-născuți, sugari și copii.

Cuvinte cheie: malformații cardiace, sindroame polimalformative, sfat genetic

This work is based on a study performed in Mureș county regarding some correlation between congenital heart disease and 265 cases of polymalformative, chromosomal, mendelian, teratogen and unknown syndroms encountered in newborn, infants and children.

Key words: congenital heart disease

Lucrarea cuprinde un studiu efectuat la Cabinetul de Cardiologie Pediatrică și Cabinetul de Genetică din Policlinica Județeană de Copii Târgu - Mureș (medic șef: dr. Florica Sglimbea), având drept scop evaluarea prevalenței și tipului malformațiilor cardiace congenitale asociate altor malformații majore din cadrul sindroamelor polimalformative.

Studiul a fost efectuat pe o perioadă de 13 ani (1985-1997) prin delimitarea sindroamelor polimalformative (SP) din totalitatea bolnavilor care au prezentat două sau mai multe malformații majore diferite, rezultate prin erori ale morfogenezei, excluzându-se din grupul studiat anomaliiile aparent multiple.

În perioada studiului efectuat pe cazuistica existentă în județul Mureș, zonă geografică bine definită, cu condiții nespecifice, fără zone izolate, cu o populație cu caractere medii, s-au înregistrat un număr de 265 cazuri de SP din totalul de 2797 cazuri de malformații, reprezentând 9,4 %, cifră care concordă cu datele din literatură,^{1,2} malformațiile cardiace congenitale (MCC) fiind prezente la un număr semnificativ de bolnavi, 134 cazuri cu o prevalență semnificativă (50,5%) și o structură a frecvenței tipului de MCC în consens cu datele din literatură.^{3,4,5} Este cunoscută asocierea MCC cu malformațiile extracardiace,⁶ dar corelația între ele este

lacunar definită datorită absenței unor studii documentate.⁷

Recunoașterea și diagnosticul acestor asocieri are importanță în evaluarea și prognosticul privind dezvoltarea copilului, posibilitatea apariției complicațiilor imediate și a evoluției ulterioare, precum și acordarea sfatului genetic.

Sindroamele polimalformative sunt combinații de anomalii congenitale probabil având aceeași etiologie fără a fi o consecință a unei erori singulare.

În practică se deosebesc:

SP veritabile - combinație de anomalii congenitale având probabil aceeași etiologie și care în mod curent nu sunt interpretate ca o consecință a unei erori singulare, localizate în morfogeneza.

SP de etiologie necunoscută - cu un tablou clinic plurimalformativ în care s-a determinat o etiologie specifică.

Studiile efectuate în ultimele decenii privind etiologia MCC au ajuns la concluzia că aproximativ 8% din bolnavi au o bază genetică primară, aceasta fiind în principal asociată cu un sindrom cromozomial sau mendelian. Marea majoritate a bolnavilor cu malformații cardiace congenitale au la bază o etiologie multifactorială, predispoziția genetică interacționând cu factorii mezologici în 90 %, iar în 2 % determinări predominant genetice.^{1,8}

Până în prezent nu există studii ample, concentrice privind asocierea MCC cu malformații extracardiace, astfel încât să se poată elabora măcar "speculații", dacă nu ipoteze pertinente privind etiologia acestora.

MATERIAL ȘI METODĂ

Realizarea lucrării a fost posibilă prin colaborarea Cabinetului de Cardiologie Pediatrică și a Cabinetului de Genetică din cadrul Policlinicii Județene de Copii Târgu - Mureș.

Malformațiile cardiace dispensarizate la Cabinetul de Cardiologie Pediatrică din cadrul Policlinicii de Copii cuprind întreaga patologie din teritoriul județului Mureș. Realizarea centralizării malformațiilor congenitale s-a efectuat prin colaborarea cu secțiile de pediatrie, neonatologie, dispensarele medicale și școlare din întregul județ.

Sindroamele polimalformative s-au delimitat de totalitatea cazurilor de malformații congenitale depistate, luându-se ca definiție de bază prezența la aceeași persoană a două sau mai multe malformații majore diferite, rezultate din erori diferite de morfogeneză, care apar aproximativ în același timp. Astfel, s-au exclus din materialul de studiu secvențele, defectele politope, anomaliile congenitale complexe și bolile genetice fără malformații multiple. După excluderea anomaliilor aparent multiple, a urmat analizarea individuală a fiecărui caz. Cazurile au fost dispensarizate la nivelul Cabinetului de Genetică folosindu-se "Fișa de evidență - Malformații Congenitale și Boli Genetice", fișă implementată la sugestia ministerului.

S-a încercat încadrarea cazurilor de SP după clasificarea din tabelul I.

Tabelul I. Clasificarea sindroamelor polimalformative

I. Sindroame polimalformative cunoscute (veritabile)	125 cazuri - 47 %
1. Sindroame polimalformative cromozomiale	64 cazuri - 24,1 %
2. Sindroame polimalformative mendeliene	49 cazuri - 18,5 %
3. Sindroame polimalformative teratogene	12 cazuri - 4,5 %
II. Sindroame polimalformative necunoscute	140 cazuri - 52,8 %
1. Asociații	35 cazuri - 13,2 %
2. Sindroame polimalformative cunoscute cu etiologie necunoscută	28 cazuri - 10,5 %
3. Sindroame polimalformative tip neprecizat	77 cazuri - 29 %

În cazul SP asociate cu MCC s-a analizat: epidemiologia cazurilor (prevalența la naștere, sex, greutate la naștere, vârsta gestațională), paritate, sezonabilitatea nașterilor, evoluția cazurilor, categorii de malformații congenitale, numărul malformațiilor majore, antecedentele familiale, datele teratologice și obstetricale ale cazurilor.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În perioada celor 13 ani de studiu s-au depistat 265 cazuri de sindroame poli-

malformative cu o distribuție care rezultă din tabelul II.

Tabelul II. Structura SP

Tip SP	Nr. cazuri	%
Sindroame polimalformative cromozomiale	64	24,1
Sindroame polimalformative mendeliene	49	18,5
Sindroame polimalformative teratogene	12	4,5
Sindroame polimalformative tip asociație	35	13,2
Sindroame polimalformative cunoscute	28	10,5
Sindroame polimalformative de tip neprecizat	77	29

În ceea ce privește SP cromozomiale, acestea au prezentat structura din tabelul III.

Tabelul III. Structura sindroamelor polimalformative cromozomiale

Tip SP	Nr. cazuri	%
Anomalii cromozomiale autozomiale	63	98,4
Sindrom Down (Trisomia 21)	50	79,1
Sindrom Edwards (Trisomia 18)	5	7,9
Sindrom Patau (Trisomia 13)	6	9,5
Monosomia 18q	1	1,5
Sindrom de deleție cromozom 3	1	1,5
Anomalii cromozomiale gonosomale	1	1,5
Sindrom Turner	1	1,5

Malformațiile cardiace congenitale asociate SP cromozomiale au fost prezente în 46 cazuri - 71,8 % (80 % la S. Edwards, 76,3 % la S. Down și 50 % la S. Patau). Structura MCC în SP cromozomiale, în ordinea frecvenței, este dată în tabelul IV.

Tabelul IV. MCC în cadrul SP cromozomiale.

MCC	Nr. cazuri
DSV	14
DSA	12
CAP	5
CAV*	5
CoA*	4
TAC*	2
St. A *	2
Tetr. Fallot	2

*CoA-coarctăție de aortă

*CAV-canal atrioventricular

*TAC-trunchi arterial comun

Antecedentele familiale ale sindroamelor polimalformative cromozomiale, care au avut o

prevalență generală de 0,50 %, au fost prezente în 19 (29,68%) din cazuri, astfel:

- consangvinitate;
- alte malformații;
- retard mintal;
- epilepsie.

Tabelul V. Vârsta parentală în cazul sindroamelor polimalformative cromozomiale:

Vârsta mamei	sub 30 ani	21
	peste 30 ani	29
Vârsta tatălui	sub 30 ani	17
	peste 30 ani	27
	peste 40 ani	4

Studiul celor 49 SP mendeliene au reprezentat 18,1 % din totalitatea SP și 39 % din SP veritabile, arată o structură extrem de variată, așa cum rezultă din Tabelul VI.

Tabelul VI. Structura sindroamelor polimalformative mendeliene:

Denumire		Nr. McKusick	Nr. cazuri
AD*	S. Mendeliene malformative		
	S.Holt -Dram	142 900	3
	S.Townes	189 800	2
	S.Crouzon	123 500	2
	S.Freeman-Sheldon	193 700	1
	S.Hallermann-Streif	234 100	1
	S.Waardenburg-Klein	193 500	1
	S.Eec fără despicătura labio-palatină	129 810	1
	Microsomie hemifacială cu defecte radiale	141 400	1
	S.de displazie ectodermală	305 100	1
	S.oro-facio-digital	311 200	1
AR**	S.Cofs	214 150	5
	S.Marinescu-Sjogren	248 800	4
	S.Meckel	249 000	3
	S.Jarcho-Levin	277 300	3
	S.Roberts	268 300	1
	S.Majewski	263 520	1
	S.Wartburg	236 670	1
	Leprauchianism	246 200	1
	displazie geleafizică	231 050	1
	S.Ivemark	208 530	6
	S.Smith-Lemli-Opitz	270 400	1
	S.Fanconi Tip I	227 650	1
	S.Ellis-Van-Creveld	100 800	1
	S.Beals	224 900	1
AD	S.Mendeliene metabolice		
	S.polichistic	174 050	1
AR	S.Niemann-Pick	257 220	2
	S.Hurler	252 800	1
	S.Debre-Fibiger	201 710	1

*AD=transmitere autosomal dominantă

**AR=transmitere autosomal recesivă

Malformații cardiace congenitale în sindroamele polimalformative mendeliene au fost prezente la 19 cazuri (38,7 %).

Tabelul VII. Structura MCC în SP mendeliene

MCC	Nr. cazuri
DSV	7
DSA	5
Cord trilocular	3
C AV	1
TMV	1
Atrezie de artera pulmonară	1
Stenoza pulmonară	1

Antecedentele familiale la sindroamele polimalformative mendeliene le-am întâlnit în 48,7 % cazuri: malformații identice - 8 cazuri; antecedente familiale înrudite - 5 cazuri; consangvinitate - 5 cazuri.

În ceea ce privește antecedentele teratogene -2 cazuri și cele obstetricale - 2 cazuri, acestea sunt nesemnificative.

Sindroame polimalformative teratogene alcătuiesc un grup relativ restrâns de 12 cazuri, datorită dificultăților de încadrare în această categorie cu criterii stricte. Tabelul VIII prezintă structura cazurilor în funcție de agentul teratogen.

Tabelul VIII. Structura SP teratogene

SP teratogene	Nr. cazuri
Embriopatie rubeolică	5
Embriopatie diabetică	4
Embriopatie alcoolică	1
Asociație Schizis	2

Malformațiile cardiace congenitale au fost prezente la 6 cazuri, având următoarea structură:

Tabelul IX. Structura MCC în SP teratogene

MCC	Nr. cazuri
DSV	3
Ectopia cordis	2
TAC	1
CoA	1
Tetr. Fallot	1
CAP	1

Antecedentele teratogene sunt chiar cele considerate etiologice la categoria aceasta de SP și se remarcă lipsa antecedentelor familiare; antecedente obstetricale în 3 cazuri.

Sindroamele polimalformative tip asociație cu etiologie necunoscută au cuprins un grup de 35 de cazuri, reprezentând o combinație de mai multe malformații congenitale care nu se încadrează în sindroamele polimalformative veritabile, dar nu pot fi considerate nici o asociație întâmplătoare deoarece asocierea apare mai frecvent decât frecvența malformațiilor componente. Tabelul X prezintă structura acestui grup de sindroame.

Tabelul X. Structura sindroamelor polimalformative tip asociație

SP asociație	Nr.cazuri	%
Asociația Schizis	13	37,1
Asociația VACTERL	9	25,7
Asociația Posturală	8	22,8
Asociația BD-HD	1	2,8
Asociația CHARGE	2	5,7
Asociația CK-HD	1	2,8
Asociația rahischizis-meningocel	1	2,8

Din 35 de cazuri de SP tip asociație, în 14 cazuri au fost prezente MCC, cu o frecvență mai crescută a DSV, DSA, dar s-au înregistrat și cazuri cu mai multe malformații cardiace.

Tabelul XI. Structura MCC în SP tip asociație

MCC	Nr. cazuri
DSV	6
DSA	4
CoA preductală + CAP	3
C A-V	3
TAC	1
Ectopia cordis	1
Drenaj aberant de vene pulmonare	1
Atriu unic, ventricul unic	1

Antecedentele familiale ale sindroamelor polimalformative tip asociație se remarcă prin numărul redus de alte malformații și lipsa oricărei malformații înrudite sau oricărei malformații identice: alte malformații-4 cazuri; alte antecedente (retard mintal, surdomutitate) - 3 cazuri. În antecedentele teratogene ale sindroamelor de asociere se remarcă în total 7 cazuri (două cazuri de viroză cu hipertermie la două cazuri de asociație Schizis și două cazuri de tratamente estrogenice la alte două cazuri de asociație Schizis, dar corelarea lor etiologică este puțin probabilă). Antecedentele obstetricale au fost prezente în 9 cazuri.

Sindroamele polimalformative cunoscute cu etiologie necunoscută au constituit un grup de 30 de cazuri, în care s-au inclus sindroame

cunoscute dar care prezentau de obicei apariții sporadice în familie.

Tabelul XII. Structura sindroamelor polimalformative cunoscute de etiologie necunoscută

SP cunoscute de etiologie necunoscută	Nr.cazuri
S.Klippel-Feil	7
S.Goldenhaar	8
S.Poland	2
S.Moebius	1
S.Megavezică-Microcolon	1
S.Holtzmann-Wiederman	1
S.Beckwith-Wiedermann	1
S.Williams-Beuren	2
S.Maffucci	1
S.Noonan	2
S.Cornelia De Lange	1
S.Cantrel	1
S.Laurence Moon Biedee	1
S.Potter	1

Malformațiile cardiace în cadrul sindroamelor polimalformative cunoscute de etiologie necunoscută s-au regăsit în 7 cazuri (23 %), având structura prezentată în tabelul XIII.

Tabelul XIII. Structura MCC în SP cunoscute cu etiologie necunoscută

MCC	Nr. cazuri
DSV	1
DSA	2
CAP	1
Stenoza pulmonară	1
Dextrocardie	1
TMV	1

Antecedente familiale s-au întâlnit în 57,1 % din cazuri, cel mai mare procent din grupele de studiu. De remarcat cele două cazuri de consangvinitate din S.Klippel-Feil cu cazuri în fratrie de același tip ceea ce sugerează o transmitere autosomal recesivă. Este de asemenea sugestiv la sora fetei cu S.Holtzmann -

Tabelul XIV. Structura MCC în SP de tip neprecizat.

MCC	Nr. cazuri
DSV	8
DSA	15
CAP	4
CAP+CoA	2
CoA	2
Tetralogie Fallot	2
altele*	5

*: TMV, TAC, valva Ao malformată, vene cava sinistra

Wiedemann prezența hidrocefaliei simple care indică o transmitere recesivă. În antecedentele familiare figurează două cazuri de consangvinitate, nouă malformații înrudite și trei alte antecedente. Antecedentele obstetricale și teratogene ale acestui grup sunt neglijabile.

În studiul efectuat, un număr de 77 cazuri au fost etichetate ca sindroame polimalformative de tip neprecizat (29%) dintre care 38 de cazuri prezentau malformație cardiacă congenitală (49%), structura lor fiind prezentată în tabelul XIV.

Antecedente familiale ale sindroamelor polimalformative de tip neprecizat au fost prezente în 32,2 % din cazuri din care semnificative sunt 5 % consangvinitate care sugerează sindroame recesive și 20 malformații identice sau diferite din care în 8 % originea mendeliană este certă.

Factori teratogeni posibili: viroza respiratorie cu hipertermie la 11,8%, noxe incriminabile 11,8%. Antecedente obstetricale au fost prezente în 23,3% din cazuri.

Din cercetările fiecărui grup de sindroame evoluția comparativă a sindroamelor polimalformative este prezentată în tabelul XV.

Tabelul XV. Evoluția comparativă a SP

Tipul de SP	Evoluție	Nr. cazuri
Sindroame cromozomiale	decedați	33
	născuți morți	1
	vii	30
Sindroame polimalformative mendeliene	decedați	20
	vii	21
Sindroame polimalformative teratogene	decedați	7
	născuți morți	2
	vii	3
Sindroame polimalformative tip asociatie	decedați	15
	născuți morți	14
	vii	6
Sindroame polimalformative cunoscute	decedați	5
	născuți morți	-
	vii	23
Sindroame polimalformative de tip neprecizat	decedați	37
	născuți morți	8
	vii	32

3. Importanța unei anamneze familiale corecte care să se concentreze pe anomalii particulare în cadrul familiei precum și pe existența unor factori de risc.

4. Efectuarea în fiecare caz de suspiciune - a unui diagnostic prenatal (aminocenteza, examenul vilozităților coriale, ultrasonografie, ecocardiografie fetală, analiza sângelui fetal) în timp util.

5. Acordarea unui sfat genetic competent și explicit, urmând ca decizia finală să fie luată de părinți.

6. Un studiu longitudinal, corelat, al MCC și malformațiilor extracardiace ar putea aduce în viitor date noi privind etiologia MCC.

BIBLIOGRAFIE

- JORDAN-SCOTT - *Heart disease in pediatrics. Incidence, aetiology and recurrence of congenital heart disease*. Chapter I, 3ed - London, Butterwalli, 1989
- NORA JJ, NORA AH - *Genetic epidemiology of congenital heart disease*. In *Progress in Medical Genetics Vol 5* (eds AG Steinberg, AG Bearn, AG Motulsky et al), Saunders, Philadelphia, 1983:102
- KRAMER HH, MAJEWSKI F, TRAMPISCH HJ, RAMMOS S, BOURGEOIS M - *Malformation patterns in children with congenital heart disease*, Am J Dis Child, 1987; 141:789-795
- JAMES J NORA, AUDREY H NORA - *The evolution of specific genetic and environmental counseling in congenital heart Disease*. Circulation, 1978; 57:2
- CHARLOTTE FERENCZ, JOANN A BOUGHMAN - *Teratology, genetics, and recurrence risks*. Cardiology Clinics, 1993; 11:4
- PONGIGLIONE G, MARASINI M, RIBALDONE D et al - *Extracardiac malformations and congenital heart disease: frequency and patterns of associations*. G Ital Cardiol, 1987; 17:419-25
- REINHOLD-RICHTER L, FISCHER A, SCHNEIDER-OBERMEHER J - *Congenital heart defects. Frequency at autopsy*. Zentralbl Allg Pathol, 1987; 133:253-261
- MAXIMILIAN CI - *Dicționar enciclopedic de genetică*, Editura Științifică și Enciclopedică; 1984, București
- WALTER -ROSIANU A, GEORMĂNEANU M - *Boli ereditare în pediatrie*, Editura Medicală, 1984, București
- WALTER-ROSIANU A - *Metodologia identificării sindroamelor genetice la copii*. Medicina Modernă, 1995; 2:6:304-306

CONCLUZII

1. Nu există studii ample, concentrice, privind corelația dintre malformațiile cardiace congenitale și malformațiile extracardiace astfel încât să se poată face cel puțin "speculații" asupra etiologiei.

2. Există o asociere semnificativă (peste 40%) a malformațiilor cardiace și sindroamelor genetice. De aici rezultă importanța unui screening prenatal care să cuprindă: teste genetice, alfa fetoproteina, ecocardiografie fetală.

Incidența malformațiilor cardiace congenitale în sindroamele polimalformative

Rodica Togănel, Ioan Muntean, Anca Sglimbea

Malformațiile congenitale, cauză de morbiditate și mortalitate importantă, cunosc uneori asociații în sindroame numite generic polimalformative. Obiectivul lucrării de față este de a determina prevalența și tipul sindroamelor polimalformative de pe teritoriul județului Mureș și de a aprecia ponderea și tipul malformației cardiace congenitale în cadrul malformațiilor componente ale acestor sindroame. Lotul de studiu a cuprins 2797 copii diagnosticați cu boli genetice, congenitale în cadrul Cabinetelor de Genetică și Cardiologie Pediatrică a Policlinicii Județene de Copii Târgu - Mureș pe o perioadă de 13 ani. Diagnosticul de sindrom polimalformativ, respectiv de malformație cardiacă congenitală a fost pus prin metode uzuale. Rezultatele studiului pun în evidență o pondere a sindroamelor polimalformative asemănătoare celor din literatura de specialitate (8,9) detaliând tipurile de sindroame întâlnite. Prevalența importantă a malformațiilor cardiace congenitale în cadrul SP (50,5 %) indică cordul drept unul din principalele organe afectate de anomaliile de dezvoltare, de asemenea studiul ne-a permis evidențierea celor mai frecvent apărute MCC în diversele tipuri de SP.

Cuvinte cheie: malformații cardiace congenitale, sindroame polimalformative

Congenital abnormalities, cause of important mortality and morbidity, are sometimes grouped in syndromes, generically known as polimalformative syndromes (PS). The objective of our study is to determine the prevalence and type of PS encountered on the territory of Mureș county and to appreciate the importance and type of congenital heart diseases (CHD) in the general frame of PS. The studied group had 2797 children diagnosed by a cardiologist and genetician as having genetic or congenital diseases in the outpatient clinic of Târgu - Mureș. They were observed over a period of 13 years. The diagnosis of PS, CHD respectively and was established by usual methods. The results of our study showed a prevalence of PS almost similar to present that reported in the literature, offering details on the type of syndromes encountered. The important percentage of CHD that appears in PS (50,5 %) indicates the heart as one of the most important organs affected by developmental abnormalities; the study also allowed us to evaluate the most frequent CHD that are present in different PS types.

Key words: congenital heart abnormalities, polimalformative syndromes

Malformațiile cardiace congenitale (MCC), capitol de importanță covârșitoare al patologiei neonatale, pediatrie dar și a adultului tânăr, reprezintă și la ora actuală, sau mai ales în această eră a "noxelor", o cauză importantă de morbiditate și mortalitate.

Din acest grup al malformațiilor congenitale se detașează prin pondere, importanță și prognostic anomaliile congenitale ale cordului, reprezentând 30% din totalul malformațiilor congenitale.¹

Când afectarea dezvoltării normale vizează mai multe organe iau naștere sindroamele polimalformative, determinând adevărate tragedii în familiile copiilor afectați.

De aceea, principala modalitate de tratament în acest tip de sindroame este decelarea lor

precoce, intrauterin, în vederea luării unei decizii corecte și competente asupra viitorului fătului afectat.²

Pornind de la concluzia rezultată din numeroase studii, cum că există o asocieră semnificativă a MCC în cadrul sindroamelor polimalformative (SP), MCC-uri ce devin element de prognostic în supraviețuirea copiilor afectați, studiul de față și-a propus următoarele:

1. Diagnosticarea corectă a SP de pe teritoriul județului Mureș și încadrarea acestora în tipul de sindrom;

2. Evaluarea prevalenței MCC-urilor asociate altor malformații în cadrul SP;

3. Stabilirea importanței diagnosticului prenatal și a acordării unui sfat genetic competent.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am luat în studiu 2797 de malformații congenitale și boli genetice diagnosticate ca atare între 01.01.1985 și 31.12.1997 în cadrul

Cabinetului de Genetică și a Cabinetului de Cardiologie Pediatrică din Policlinica Județeană de Copii Târgu - Mureș.

Metodologia de lucru a constat în delimitarea SP din totalul cazurilor de malformații congenitale și boli genetice luate în studiu (excluzându-se anomaliile aparent multiple), precum și diagnosticarea MCC-urilor asociate altor malformații în cadrul SP (pe baza examenului clinic ECG, radiografie pulmonară, ecocardiografie și, în cazuri selecționate, explorarea hemodinamică). În cazul feților morți și a copiilor decedați am apelat la protocoalele de necropsie și/sau la foile de observație, aceste date constituind baza pentru completarea "Fișei speciale de evoluție-malformații congenitale", ce a inclus:

- date personale;
- examen clinic cu consemnarea malformațiilor majore și a variantelor morfogenetice;
- antecedente heredocolaterale (părinți, frați);
- antecedente personale fiziologice.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În baza acestor date am putut stabili diagnosticul de SP în 265 de cazuri. SP (9,4%-265 de cazuri) au fost împărțite în 6 categorii după cum urmează (conform criteriilor de definiție ale lui OPITZ):³

Tabelul I. Clasificarea sindroamelor polimalformative

Nr. crt	Denumire	Număr	Procentaj
I.	<i>Sindroame polimalformative cunoscute(veritabile)</i>	125	47 %
1.	Sindroame polimalformative cromozomiale	64	24,1 %
2.	Sindroame polimalformative mendeliene	49	18,5 %
3.	Sindroame polimalformative teratogene	12	4,5 %
II.	<i>Sindroame polimalformative necunoscute</i>	140	52,8 %
1.	Asociații	35	13,2 %
2.	Sindroame polimalformative cunoscute cu etiologie necunoscută	28	10,5 %
3.	Sindroame polimalformative de tip neprecizat	77	29 %

Din totalul SP, 134 (50,5%) au asociat MCC.

I. Sindroamele polimalformative cunoscute (veritabile), în număr de 125 (47,1% din totalul SP), au inclus:

- SP cromozomiale;
- SP mendeliene;
- SP teratogene.

I.1. Sindroamele polimalformative cromozomiale totalizând 64 de cazuri, au reprezentat 24,1% din totalul SP și 51,2% din SP veritabile. Structura lor este prezentată în tabelul II cu sublinierea că marea majoritate (78,1%) sunt reprezentate de sindromul Down:

Tabelul II. Structura sindroamelor polimalformative cromozomiale

I. Anomalii cromozomiale autozomiale	63	98,4 %
a. Anomalii numerice	56	
=S. DOWN (Trisomie 21)	50	79,1 %
-prin trizomie liberă	49	79,3 %
-prin translocăție	1	
=S. EDWARDS (Trisomie 18)	5	7,9 %
=S. PATAU (Trisomie 13)	6	9,5 %
b. Anomalii structurale	2	3,1 %
=Monozomie 18q-	1	
=Sdr. de deleție cr.3	1	
II. Anomalii cromozomiale gonosomale	1	1,56 %
=S. TURNER (Monozomie X)		

În ceea ce privește categoriile de malformații întâlnite, MCC-urile au fost diagnosticate în 71,8% din cazuri (respectiv 46 de cazuri). Ordinea frecvenței leziunii cardiace asociate diferă față de observațiile din literatură, în studiile lui Roussau și colab. (5) și Park și colab. (4), 40% din MCC asociate SP cromozomiale au fost reprezentate de CA-V comun, iar în studiul lui Greenwood și Nadas (12) 25% din bolnavii cu CA-V comun au avut sindrom Down. Discordanța este explicabilă prin limitele posibilităților diagnostice în prima perioadă a studiului. În lucrarea noastră prevalența în ordinea descrescândă a MCC-urilor asociate SP cromozomiale a fost: DSV 14 cazuri - 30%, DSA 12 cazuri - 26%, CAP 5 cazuri - 10,5%, CA-V comun 5 cazuri - 10,5%, Co.A. +/- CAP 6 cazuri - 13%, TAC 2 cazuri - 4,3%, Tetralogie Fallot 2 cazuri - 4,3%, restul MCC-urilor fiind reprezentate de câte un caz (2,1%).^{4,5}

I.2. Sindroamele polimalformative mendeliene (18% din cadrul SP, cu structura prezentată în tabelul III) au asociat MCC în 19 cazuri (38,7%), majoritatea fiind DSV 7 cazuri, urmate de DSA 5 cazuri - 26%, cord trilocular 3 cazuri - 15,7%, atrezie pulmonară 2 cazuri - 10,5%, CA-V comun și TMV 1 caz - 5,2%.

Sindroamele mendeliene asociază într-un procent scăzut MCC, însă diagnosticarea afectării cardiace este vitală. Se remarcă faptul că MCC produsă de o singură genă mutantă este de obicei partea unui sindrom. Etiologia

Tabelul III. Structura sindroamelor polimalformative mendeliene

Denumire	Nr. Mckusick	Nr. caz
I. Sindroame mendeliene malformative		
A.d. S.Holt-Oram	142 900	3
S.Townes	189 800	2
S.Crouzon	123 500	2
S.Freeman-Sheldon	193 700	1
S.Halermann-Streif	234 100	1
S.Waardenburg-Klein	193 500	1
S.Ec fără despicătură labio-palatină	129 810	1
Microsomie hemifacială cu defecte radiale	141 400	1
S.Beals	224 900	1
Total		13
A.R. S.Cofs	214 150	5
Marinescu-Sjogren	248 800	4
S.Meckel	249 000	3
S.Jarcho-Levin	277 300	3
S.Roberts	268 300	1
S.Majewski	263 520	1
S.Wartburg	236 670	1
Leprauchianism	246 200	1
Displazie Geleofizică	231 050	1
S.Ivemark	208 530	6
S.Smith-Lemli-Opitz	270 400	1
S.Fanconi tip I	227 650	1
S.Ellis-Van-Crefveld	110 800	1
S.Oro-Facio-Digital	311 200	1
Displazie ectodermală	305 100	1
Total		30
II Sindroame Mendeliene Metabolice		
A.D. S.Polichistică	174 050	1
A.R. B.Niemann-Pick	257 220	2
B.Hurler	252 800	1
S.Debre-Fibiger	201 710	1
Total general		49

Tabelul IV. Asocierea MCC în SP mendeliene tip AD și AR

AD Sindrom	Nr. cazuri	MCC
Holt Oram	3	cord trilocular DSA DSV
Crouzon	1	DSA
Beals	1	DSV+atrezie pulmonară
AR Sindrom		
Ivemark	5	DSV DSA, dextrocardie cord trilocular CA-V TMV, CAP
Jarcho-Levis	1	DSA
Smith-Lemli-Opitz	1	DSV
Displazie ectodermală	1	SP
Oro-facio-digital	1	DSV
Displazie ectodermală	1	DSV

Tabelul V. Structura sindroamelor polimalformative teratogene

1. Embriopatia diabetică	4 cazuri
2. Embriopatia alcoolică	1 caz
3. Embriopatie rubeolică	5 cazuri
4. Asociația Schizis teratogenă	2 cazuri

II.1. Sindroamele polimalformative tip asociație cuprind 35 de cazuri reprezentând o combinație de mai multe malformații congenitale care nu se încadrează în SP veritabile, dar nu pot fi considerate nici asociații întâmplătoare. Structura lor este reprezentată în tabelul VI, din care rezultă că majoritatea cazurilor au fost reprezentate de asociația Schizis (37%) și VACTERL (25,7%)

Tabelul VI. Structura sindroamelor polimalformative tip asociație

1. Asociația Schizis	13	37,0 %
2. Asociația VACTERL	9	25,7 %
3. Asociația Posturală	8	22,8 %
4. Asociația BD-HD	1	2,8 %
5. Asociația CHARGE	2	5,7 %
6. Asociația CK-HD	1	2,8 %
7. Asociația Rahischizis-Meningocel	1	2,8 %

În acest grup MCC-urile au fost prezente în 40% din cazuri (Tabelul VII).

II.2. Sindroame polimalformative cunoscute cu etiologie necunoscută, au inclus 30 de

legată de o singură genă mutantă prezintă un risc crescut al recurenței în sindroamele mendeliene, aceasta fiind explicația importanței diagnosticării corecte a MCC în acest tip de sindroame.⁶

I.3. Sindroamele polimalformative teratogene alcătuiesc un grup restrâns de 12 cazuri, datorită dificultăților de încadrare în această categorie cu criterii stricte. Din aceste 12 cazuri, 7, respectiv 58% au asociat MCC (în ordinea descrescândă a frecvenței: DSV 3 cazuri, ectopia cordis 2 cazuri, TAC, Co.A., CAP, Tetr.Fallot - câte un caz).

II. Sindroamele polimalformative necunoscute (140 de cazuri, 52,8%) cuprind 3 categorii:

- asociații;
- sindroame polimalformative cunoscute cu etiologie necunoscută;
- sindroame polimalformative de tip neprecizat.

Tabelul VII. MCC asociate în SP tip asociație

1. Malformații cardiace la 14 cazuri	- 40 %
=HD -DSA	4
-DSV	6
-CoA preductală + CAP	3
-Drenaj anormal al vv pulm.	1
-Canal atrio-ventricular	3
-Ectopia cordis	1
-Trunchi art. comun	1
-Atriu unic+ventricul unic	1
TOTAL	20 malformații

cazuri reprezentate în tabelul 8. Este de fapt un grup heterogen, din care o parte din cazuri recunosc o transmitere mendeliană, o parte ^{sunt} posibile secvențe iar sindromul Holter-Muller-Wiedermann poate apărea în mai multe entități cu hidrocefalie.

Tabelul VIII. Structura sindroamelor polimalformative cunoscute cu etiologie necunoscută

1.S. Klippel-Feil	- 7 cazuri
2.S. Goldenhaar	- 8 cazuri
3.S. Poland	- 2 cazuri
4.S. Moebius	- 1 caz
5. S.megavezică-microcolon	- 1 caz
6.S. Holtermuller-Wiedermann	- 1 caz
7.S. Beckwith-Wiedermann	- 1 caz
8.S.Williams-Beuren	- 2 cazuri
9.S. Noonan	- 2 cazuri
10.S. Mafuci	- 1 caz
11.S. Potter	- 1 caz
12.S. Cantrel	- 1 caz
13.S. Cornelia De Lange	- 1 caz
14.S. Laurence-Moon-Biedee	- 1 caz

În acest grup MCC au reprezentat 23% - 7 cazuri, după cum urmează: DSA 2 cazuri, dextrocărdie, stenoză pulmonară, TMV, CAP, DSV este 1 caz.

II.3. Sindroame polimalformative de tip neprecizat. Această categorie cuprinde din păcate cel mare număr de cazuri (77 cazuri-29% din totalitatea SP), fapt explicabil prin lipsa de accesibilitate la datele pacienților din acest grup. Din totalul cazurilor, MCC au fost diagnosticate la 38 de pacienți - 49%, după cum urmează: DSA 15 cazuri, DSV 8 cazuri, CAP 4 cazuri, Co.A. 2 cazuri, Co.A. preductală + CAP 2 cazuri, Tetralogie Fallot 2 cazuri, cardiopatie hipertrofică, venă cavă stânga, transpoziție de vase mari + stenoză pulmonară, valvă aortică malformată, FOP câte 1 caz, 3 cazuri de MCC neprecizată.

CONCLUZII

1.MCC reprezintă 30% din totalul malformațiilor congenitale, procent nedorit de mare, dar care arată importanță diagnosticării lor corecte și la timp.

2.În cadrul sindroamelor polimalformative MCC reprezintă principala malformație congenitală (50,5%), cu o structură a tipului de MCC identică cu cea înregistrată în cazul MCC izolate și în consens cu datele din literatură.^{8,9,11}

3.Malformațiile cardiace congenitale au fost prezente în procentaj de 71,8% în sindroamele polimalformative cromozomiale, defectul septal ventricular având incidența cea mai crescută (30%).

4.În sindroamele polimalformative mendeliene, malformațiile cardiace congenitale au fost prezente în procentaj mai mic decât în tipurile cromozomiale, respectiv un procentaj de 38,7% din cazuri; defectul septal ventricular și cel atrial au prevalență de peste 50 %.

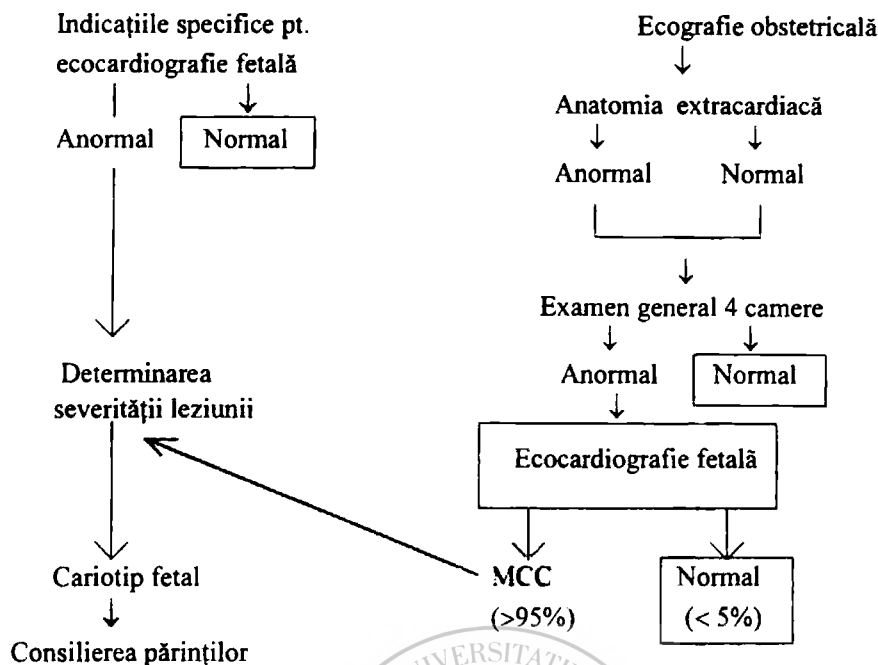
Surprinde existența în arealul nostru geografic a unor malformații cu transmitere mendeliană foarte rare (cu foarte puține cazuri referente în literatura de specialitate) cum sunt sindroamele Townes, Freemann-Sheldon, Waanderburg-Klein, Roberts, Warburg, Beals și displazia geleofizică.

5.Sindroamele polimalformative teratogene, deși pe un lot mai restrâns, prezentau malformații cardiace congenitale în procentaj de 58 %. Dispersia lotului, lipsa unor analize de finețe nu au permis corelații pertinente cu embriopatia alcoolică, diabetică, rubeolică și nici cu unele medicamente.

6.Sindroamele polimalformative tip asociație cu etiologie necunoscută includ o combinație de malformații care nu pot fi considerate asociații întâmplătoare deoarece asocierea lor apare mai frecvent în populația generală decât malformațiile componente. Astfel, în "tipurile asociație" VACTERL, Schizis sau posturală, malformațiile cardiace congenitale au fost prezente în 40% din cazuri sub forma unei malformații majore.

7.La sindroamele polimalformative tip neprecizat, în procentaj de 49% din cazuri s-au asociat malformații cardiace, defectul septal atrial fiind cel mai frecvent.

În condițiile acestei prevalențe importante a MCC în cadrul SP, diagnosticul prenatal este o metodă nu doar recomandabilă, dar, în anumite situații (familii cu risc crescut) chiar obligatorie, următorul algoritm de diagnostic fiind orientativ în acest sens.^{6,7}



BIBLIOGRAFIE

- JORDAN SCOTT - *Heart disease in Pediatrics*, 3 ed, London 1984: Incidence, aetiology and recurrence of congenital heart disease.
- CHALOTTE FERENCZ, JOANN A BOUGHMAN - *Teratology, Genetics and Recurrence Risk*, In: Congenital heart disease in adolescents and adults, 20/93; 8733-8751
- CZEIZEL A - *Additive congenital anomaly patterns*, Am J Med Genet, 1988; 29:727-738
- PARK SC, MATHEWS RA, ZUBERBUHLER JB și col - *Down syndrome with congenital heart malformation*. Am J Dis Child, 1977; 131:29-33
- ROUSSAY M, DUCLAUT AM, ALMANGE C et al - *Les cardiopathies congenitales des trisomies 21*. Pediatrie, 1978; 33:437-447
- JAMES C, HUHTA MD - *Fetal echocardiography* Curr Op Cardiol, 1990; 5:17-19
- CRAWFORD DC, CHITA SK, ALLAN LD - *Prenatal detection of congenital heart disease factor affecting obstetric management and survival*. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:352-356
- PONGIGLIONE G, MARASINI M, RIBALDONE D - *Extracardiac malformations and congenital heart disease: frequency and patterns of associations*. G Ital Cardiol, 1987; 17:419-425
- KRAMER H, MAJEWSKI F, TRAMPISCH HJ - *Malformations patterns in children with congenital heart disease*. AM J Dis Child, 1987; 141:789-795
- MAXIMILIAN CI - *Genetică Medicală*, Ed Med 1984, București
- MUNTEAN I, TOGANEL R, GRUN M - *Câteva considerațiuni privind corelația dintre malformațiile cardiace și cele extracardiac* Sesiunea Științifică UMF Tg. Mureș, 1993
- GREENWOOD RD, NADASA AS - *The clinical course of cardiac disease in Down's syndrome*. Pediatrics, Springfield, 1976; 58:893-897

Purtătorii asimptomatici de germeni - surse potențiale de infecții nosocomiale

Felicia Toma¹, Nicoleta Pătrulescu², Florin Brezan²

Pe prim plan în epidemiologia infecțiilor nosocomiale se înscriu ca izvoare epidemiogene purtătorii asimptomatici de germeni proveniți din rândul personalului medico-sanitar și al asistaților. Scopul acestui studiu a fost acela de a aprecia starea de portaj nazal, faringian și tegumentar a personalului și a asistaților din unele unități sanitare cu profil de pediatrie, oncologie și chirurgie. S-au recoltat câte 38 secreții nazale, faringiene și probe de pe mâna a 38 persoane internate, iar de la 87 membri ai personalului medico-sanitar s-au recoltat câte 45 secreții nazale și faringiene și 87 probe de pe mână. În urma prelucrării bacteriologice au fost depistați 51,1% purtători nazali (23 din 45) și 26,6% purtători faringieni (12 din 45) printre membrii personalului medico-sanitar. Persoanele internate au prezentat un procent de 52,6% purtători nazali (20 din 38) și 13,1% (5 din 38) purtători faringieni. Contaminarea tegumentului mâinii a fost evidențiată la 52,8% membri ai personalului și la 94,7% dintre asistați. Cuvinte cheie: infecții nosocomiale, purtători asimptomatici, personal medical, asistați

The state of nasal, pharyngeal and digital carriage of hospital staff and inpatients from oncological, pediatric and surgical units was evaluate. 38 nasal, 38 pharyngeal and 38 digital samples from 38 patients, and 45 nasal, 45 pharyngeal and 87 digital samples from 87 hospital staff members were cultured. The results were as follows: The nasal carrier status was 23 in 45 medical staff members (51,1%) and 20 in 38 inpatients (52,6%). The pharyngeal carrier status was 12 in 45 medical staff members (26,6%) and 5 in 38 inpatients (13,1%). Primary and opportunistic pathogens were detected in digital samples of 52,8% medical staffs and 94,7% of inpatients.

Key words: nosocomial infections, hospital staff, inpatients

Se atribuie astăzi infecțiilor nosocomiale un caracter universal, ele fiind considerate ca una din problemele majore de sănătate publică datorită costului lor legat de morbiditate și de suferința umană.^{2,3,8,9}

Pe prim plan în epidemiologia infecțiilor nosocomiale se înscriu, ca izvoare epidemiogene, bolnavii cu variate forme clinice de boală, la care se alătură personalul medical și vizitatorii. Omul, ca sursă de infecție, mai poate interveni și în situația de purtător de germeni.^{4,13,14,15,**}

O mare parte din contactul pe care personalul medical îl are cu pacientul este realizat prin intermediul mâinilor. Mâinile sunt un mijloc de îngrijire și contact, dar și un mijloc de răspândire a infecției.^{1,2,15} Mâinile pot fi

purtătoare a milioane de microorganisme care pot fi transmise dacă nu sunt înlăturate.

Laboratorul de microbiologie aduce un aport substanțial în prevenirea și combaterea infecțiilor nosocomiale prin semnalarea din timp a unor izvoare epidemiogene, mai ales a purtătorilor asimptomatici de germeni.^{4,7}

În lucrarea de față ne-am propus să evidențiem starea de purtător asimptomatic de germeni în rândul personalului medical și al asistaților, precum și încărcătura bacteriană a mâinilor acestor categorii de persoane, în unități sanitare cu profil chirurgical, de pediatrie și de oncologie.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au recoltat probe de pe tegumentul mâinii și secreții nazo-faringiene de la personalul medico-sanitar și de la persoanele internate în unitățile sanitare investigate, după cum urmează:

- 177 probe de la personalul medico-sanitar:
- 87 probe de pe tegumentul mâinii

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

²Studenți anul VI, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Primit la redacție 14.05.1997

Adresa pentru corespondență: Felicia Toma, Disciplina de Microbiologie, UMF Târgu-Mureș

- 45 secreții faringiene
- 45 secreții nazale
- 114 probe de la persoane internate:
 - 38 probe de pe tegumentul mâinii
 - 38 secreții faringiene
 - 38 secreții nazale

Identificarea tulpinilor bacteriene izolate s-a efectuat pe baza caracterelor morfotinctoriale, de cultură și biochimice, conform normelor cuprinse în Ordinul M.S. 984/1994.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

I. Spre deosebire de literatura de specialitate, unde procentul de purtători asimptomatici de germeni în faringe este cuprins între 4,3-23,5% pentru personalul medico-sanitar^{3,11,16} noi am găsit o proporție de 51,1% secreții nazale și 26,6% secreții faringiene pozitive pentru germeni patogeni și condiționat patogeni (Figura 1).

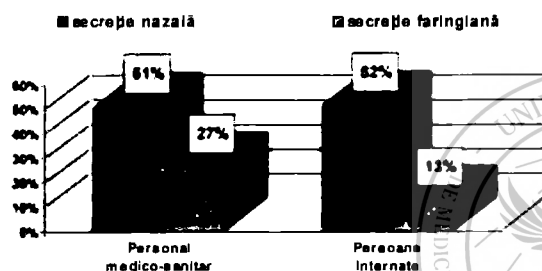


Figura 1. Ponderea probelor pozitive

II. Ponderea purtătorilor asimptomatici în rândul asistaților este de 52,6% purtători nazali și 13,1% purtători faringieni de germeni patogeni și condiționat patogeni (Figura 1), mai scăzută față de cea comunicată de alți autori: 9,5%-23,5%, respectiv 7-10%.^{10,12,16} Din grafic se observă că procentul de purtători nazali este aproape identic pentru personalul medico-sanitar și pentru asistați.

III. Standardele admise pentru încărcătura bacteriană tegumentară (40 germeni/mână, fără germeni patogeni) au fost depășite pentru 52,8% din probele recoltate de pe mâna personalului medico-sanitar și în proporție de 94,7% pentru cei internați (Figura 2).

IV. Cel mai frecvent s-au izolat următorii germeni:

-în secreția nazo-faringiană a personalului medico-sanitar: *Staphylococcus aureus* (S.aureus), stafilococi coagulazo-negativi (SCN) hemolitici, *Pseudomonas aeruginosa* (P.aeruginosa) (Figura 3);

-în secreția nazală a persoanelor internate: SCN hemolitici, S.aureus, P.aeruginosa;

-în secreția faringiană a persoanelor internate: S.aureus. Nu am depistat nici un purtător faringian de P.aeruginosa (Figura 3);

-pe tegumentul mâinii personalului medico-sanitar (Figura 4): S.aureus, E.coli, *Klebsiella* spp., P.aeruginosa;

-pe tegumentul mâinii persoanelor internate: E.coli, *Klebsiella* spp., S.aureus, P.aeruginosa.

V. Repartiția pe vârste a tulpinilor bacteriene izolate de pe tegumentul asistaților (Figura 5) arată procentul mare de probe pozitive cu *Klebsiella* spp. (100%), stafilococi patogeni (71,5%), E.coli (53,5%) pentru copii. La adulți, pe tegumentul mâinii predomină P.aeruginosa (100%), urmat de E.coli (46,5%) și stafilococi patogeni (28,5%). Nu s-au izolat specii de *Klebsiella* de pe tegumentul persoanelor adulte.

VI. Repartiția, pe categorii de personal medico-sanitar, a probelor pozitive nazo-faringiene și de pe tegument: ponderea cea mai mare de purtători faringieni (57,1%) și nazali (28,5%) de S.aureus o reprezintă personalul îngrijitor, urmat de studenți (45% respectiv 30%). Nu am depistat purtători de S.aureus în nas și în faringe la personalul angajat la bucătărie și nici

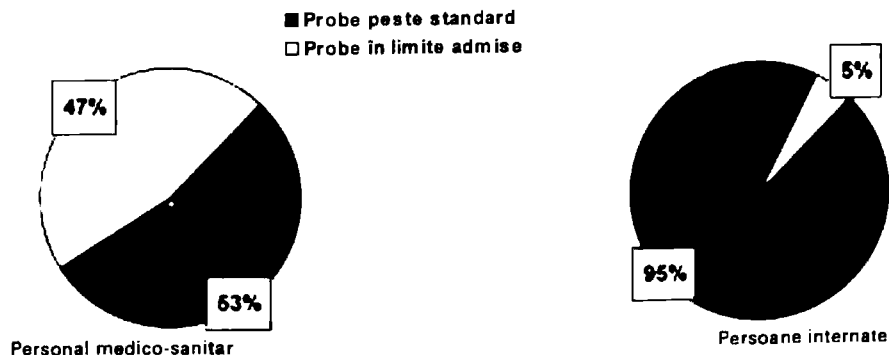


Figura 2. Încărcătura bacteriană tegumentară

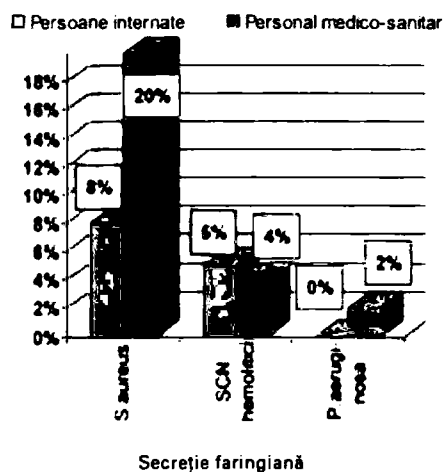
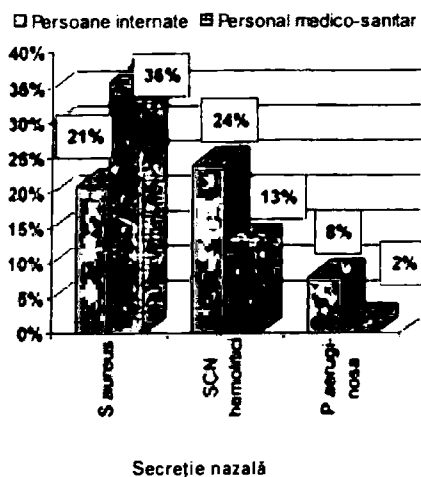


Figura 3. Ponderea purtătorilor sănătoși de germeni în rândul cadrelor medico-sanitare și a persoanelor internate

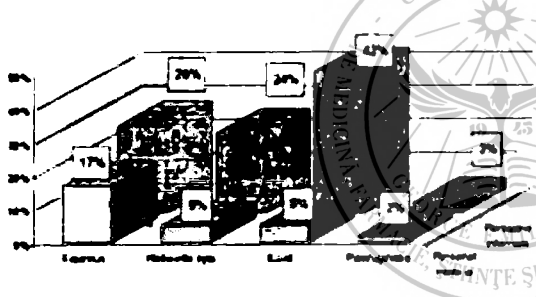


Figura 4. Ponderea tulpinilor bacteriene în probele recoltate de pe tegument

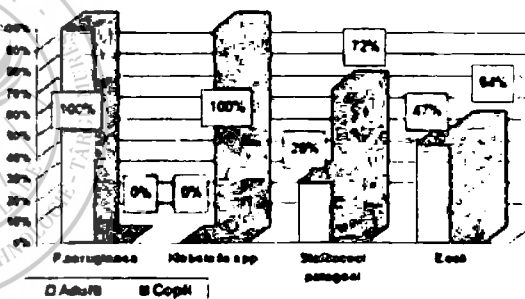


Figura 5. Repartiția procentuală, pe vârste, a speciilor bacteriene izolate de pe mâna persoanelor internate

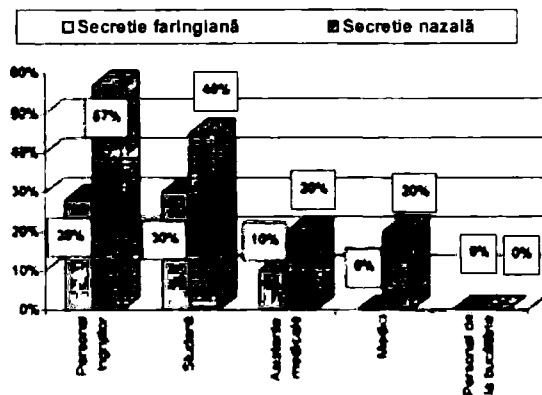


Figura 6. Ponderea purtătorilor sănătoși de *S. aureus* pe categorii de personal medico-sanitar

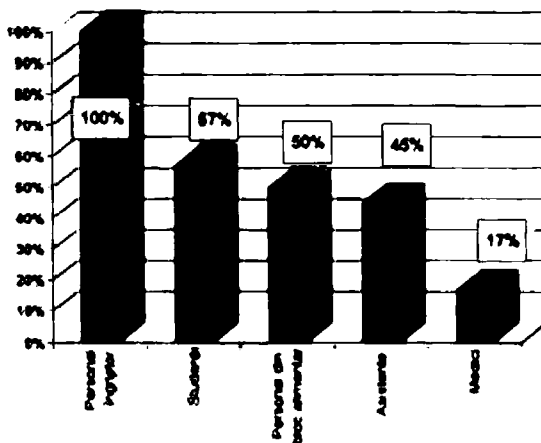


Figura 7. Ponderea probelor pozitive de pe mâna diferitelor categorii de personal medico-sanitar

purtători faringieni printre medici (Figura 6). Procentul cel mai mare de probe pozitive recoltate de pe tegumentul mâinii este întâlnit la personalul îngrijitor (100%), urmat de studenți (57,1%) și personalul din blocul alimentar (50%), (Figura 7).

CONCLUZII

1. Numărul de purtători de germeni este mare, atât pentru personalul medico-sanitar cât și pentru cei internați, ceea ce reprezintă un factor de risc pentru apariția infecțiilor nosocomiale.

2. Contaminarea tegumentelor personalului medico-sanitar și mai ales a persoanelor internate, demonstrează absența responsabilității medicale în problema infecțiilor nosocomiale, nerespectarea igienei instituționale și individuale.

Recomandări:

1. Este necesar un control bacteriologic susținut pentru depistarea purtătorilor nazo-faringieni de germeni din rândul personalului medico-sanitar, insistându-se și asupra personalului îngrijitor.

2. Propunem controlul stării de purtător nazo-faringian de germeni a bolnavilor la internare și al studenților la intrarea în stagiul clinic.

3. Propunem efectuarea educației sanitare a celor internați și urmărirea modului de respectare a igienei individuale. Considerăm acest lucru necesar întrucât numărul mare de probe pozitive de pe mâna asistaților și prezența de germeni patogeni la acest nivel reflectă lipsa unor deprinderi igienice din partea acestora.

4. Propunem stabilirea unor ore de educație pentru sănătate destinate conștientizării, mai ales în rândul studenților și al personalului îngrijitor, a pericolului pe care îl reprezintă tulpinile de spital și a importanței pe care o are respectarea regulilor de igienă, mai ales spălarea mâinilor.

BIBLIOGRAFIE

- 1 AVRIL JL, DONNI OP - *La surveillance des infections nosocomiales*; Rev Prat, 1991; 25:1381-1385
- 2 BENNETT JV, BRACHMAB PHS - *Hospital Infections*; Little Brown and Company, Boston, 1979

- 3 BERGOGNE-BÉREZIN E - *Les infections nosocomiales: nouveaux agents, incidence, prévention*; Presse Medicale, 1995; 24:89-97
- 4 CHIDIAC C, LEROY D, MOUTON I - *Can nosocomial infections be prevented?* Rev Prat, 1989; 25:1409-1412
- 5 DAI L, XIANG Y - *Nosocomial infections of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and their detection*; Chung Hua J Hsueh Tsa Chin, 1992; 72:465-467, 509
- 6 ETIENE J, BRUN Y, BICLARD M, FLEURETTE J - *Hospital dispersion of Staphylococcus epidermidis isolates resistant to a fluoroquinolone, pefloxacin*; Epidemiol Infect, 1989; 103: 459-464
- 7 EB F - *Role du laboratoire de bacteriologie dans l'etude epidemiologique des infections nosocomiales*; Agresologie, 1989; 3015:279-281
- 8 HARLE A - *The importance of nosocomial infections from patients and socio-political representatives*; Z Orthop, 1989; 127:163-166
- 9 NANCY BC, SHELL RS - *Nosocomial infections in American Family Physician*; ed Copyright, London, 1987
- 10 OMORI A, TAKAHASHI A, WATANABE K et al - *Isolation of MRSA from inpatients, staff, and environment in the hospital*; Kansenshogaku Zasshi, 1992; 66:1396-1403
- 11 RODRIGUEZ JN, AMARAL IL et al - *Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility testing. Testing of quinolone-resistant Staphylococcus aureus strains isolated in Brasil*; Diagn Microbiol Infect Dis, 1993; 16:9-16
- 12 TAKAHASHI M, SATO Y, ASANUMA Y et al - *Experiences of postoperative staphylococcal enteritis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus and the state of the isolation of MRSA*; Nippon Geka Zasshi, 1989; 90: 517-523
- 13 TEODOROVICI GR, BERCOVICI C, VIRGINIA ZVORISTEANU - *Aspecte epidemiologice în infecțiile de spital produse de bacterii cu patogenitate condiționată*; Microbiol Parazitol Epidemiol, 1972; 17:31-38
- 14 TEODOROVICI GR, BERCOVICI C, VIRGINIA ZVORISTEANU - *Epidemiologia și profilaxia infecțiilor cu bacterii potențial patogene*; Rev Med Chir Iași, 1970; 3:777-783
- 15 TEODOROVICI GR - *Orientări în epidemiologia contemporană*; Ed Junimea, 1981:61-106
- 16 TRILLA A, MARCO F, MORENO A ET AL - *Epidemiologia clinica de un brote de infección nosocomial por Staphylococcus aureus a meticilina y aminoglicosidos: eficacia de las medidas de control*. Comité de Control de Infecciones; Med Clin, 1993; 100:205-209
- * Ordinul MS 984/1994
- ** CDC Atlanta USA - *Guidelines Nosocomial Infections*, 1983, 7-22.

Formarea perechilor de ioni - factor de influență al biodisponibilității tiaminei hidroclorice

Dudutz Gyöngyi¹, Kincses Ajtay Mária²

Resorbția tiaminei din intestin are loc prin transport activ, care în cazul dozelor mari se completează cu un proces de difuziune. În terapia bolilor infecțioase tratamentul antibiotic este deseori asociat cu administrarea preparatelor polivitaminice. Farmacocinetica și prin urmare biodisponibilitatea medicamentului este mult influențată de interacțiunile farmacologice și fizico-chimice ale substanțelor active în asociere și cu bioliganzi. Interacțiunea deoxicolatului de sodiu (DC), respectiv benzilpenicilinei de potasiu (BP) cu tiamină hidroclorică (Ti) s-a urmărit în soluții apoase diluate ($1 \times 10^{-3} \text{M}$) cu ajutorul metodelor fizico-chimice, determinând rapoartele molare de combinare și constantele de formare ale compuşilor rezultați. Efectuând măsurătorile conductometrice și potențio-metrice, aplicând metoda variațiilor continue a lui Job și metoda formării compuşilor în trepte a lui Bjerrum, determinând și constantele de protonare ale BP ($k_1 = 5,01 \times 10^9$) și DC ($k_1 = 2,50 \times 10^9$) necesare calculelor, am obținut în intervalul de pH 4-10 compuşii cu rapoarte molare de combinare 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 2:1, având constante de formare cu ordin de mărime 10^3 în cazul DC-lui și 10^7 în cazul BP-ei. Raportul de combinare respectiv stabilitatea compuşilor rezultați este influențată de pH și de excesul mare de reactanți. Formarea perechilor de ioni BP-Ti, respectiv DC-Ti favorizează liposolubilitatea produsului față de formele ionizate și prin aceasta înlesnește trecerea lor prin membrane, iar stabilitatea mare a combinației BP-Ti influențează reciproc biodisponibilitatea compuşilor asociați.

Cuvinte cheie: tiamină, acid deoxicolic, benzilpenicilină, interacțiuni fizico-chimice

The absorption of thiamine from the intestines takes place by active transport which in the case of greater doses completes with a process of diffusion. In the therapy of infectious diseases the antibiotic treatment is often associated with the administration of polyvitamines. Pharmacokinetics and the biodisponibility of the drug is much influenced by pharmacological and physicochemical interactions of active principles with the substances of the organism and the association between them. We have followed the interaction of desoxycolic acid (DC) and Benzylpenicillin K (BP) with thiamine (Ti) in diluted aqueous solutions, applying physico-chemical methods, determining the molar ratios and the forming constants of the resulted compounds. Carrying out conductometrical and potentiometrical measurements, applying Job's continuous variation method and Bjerrum's complex-forming in steps method, determining the protonation constants of BP ($k_1 = 5,01 \cdot 10^9$) and DC ($k_1 = 2,50 \cdot 10^9$) necessary for the calculations, we have obtained compounds at pH interval of 4-10, with combination molar ratios of 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 2:1, having forming constants of 10^3 in the case of DC and 10^7 for BP. The stability and combination molar ratios of the resulting compounds are influenced by the pH and the great excess of reactants. The formation of the ion pairs BP-Ti and DC-Ti enhances the liposolubility of the product and according to this their transport through the membrane and the great stability of the BP-Ti combination influences their mutual biodisponibility.

Key words thiamine, desoxycolic acid, benzylpenicillin, physico-chemical interaction

Tiamina, larg răspândită în regnul animal și vegetal, nu este sintetizată de organismul uman, se resorbe din intestin prin transport activ dependent de sodiu, iar în cazul dozelor mari și prin

difuzie pasivă. Pirofosfatul de tiamină este grupul prostetic al enzimei decarboxilază și prin urmare stimulează transformarea glucidelor în lipide, acidului piruvic și α -cetoglutamic în aminoacizi, favorizează depunerea glicogenului în ficat, crește toleranța la glucide, intervine în sinteza acetilcolinei, participă la formarea hormonului tireotrop și la inactivarea estrogenilor în ficat.⁴

Tiamina este recomandată în neurologie (polinevrite, pareze, paralizii, accidente vasculare,

¹Disciplina de Industria medicamentului și biotehnologii farmaceutice, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

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

Primit la redacție: 21.07.1998

Adresa pentru corespondență: Dudutz Gyöngyi, Disciplina de Industria medicamentului și biotehnologii farmaceutice, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr 38

boli infecțioase ale sistemului nervos), în medicina internă (insuficiență cardiacă, miocardită, miocardoze ale gravidelor, alcoolicii, diabeticii, afecțiuni hepatice și ale căilor biliare), în chirurgie (durerile postoperatorii, periartrite, șoc, boală postoperatorie, reanimare), în pediatrie (anorexii, tulburări de creștere, toxicoze, dispepsii, boli infecțioase), în dermatologie (dermatoze, zona zoster, pelagră).

Farmacocinetica și biodisponibilitatea tiaminei și a medicamentelor administrate în asociere este mult influențată de interacțiunile farmacologice și chimice intervenite între acestea, respectiv între tiamină și diferiți bioliganzi.^{2,3}

În lucrarea de față am urmărit interacțiunea tiaminei hidroclorice (Ti) cu acidul dezoxicolic (DC) și cu benzilpenicilina (BP) în soluții apoase diluate prin metode fizico-chimice, determinând raporturile molare de combinare și constantele de formare ale compuşilor rezultați.¹

MATERIAL ȘI METODĂ

Aplicând studiul lui Job (metoda variațiilor continue) am măsurat conductibilitatea și pH-ul amestecurilor preparate din soluții izomolare de Ti și DC ($2 \cdot 10^{-3}$ M), respectiv BP ($1 \cdot 10^{-3}$ M). Din reprezentările grafice am determinat rapoartele molare de combinare între reactanți.¹

Pornind din teoria lui Bjerrum extinsă și în domeniul formării perechilor de ioni în trepte am efectuat titrările potențiometrice ale soluțiilor de DC, respectiv BP $1 \cdot 10^{-3}$ M cu soluție de HCL sau NaOH $1 \cdot 10^{-3}$ M. Măsurătorile le-am repetat în prezența Ti-ei în rapoarte molare de 10 DC (BP):1 Ti și 5DC (BP):1 Ti. Forța ionică constantă am asigurat-o cu KCl $1 \cdot 10^{-2}$ M.

Pentru determinări am utilizat un potențiomteru Radelkis OP-204 prevăzut cu electrozi de sticlă și calomel etalonat pe scara de pH 0-14 la temperatura 20°C și un conductometru universal Radelkis OK-102 prevăzut cu celulă de conductibilitate de imersie cu capacitate 0,7433 cm¹.

Reactivii:

Tiamină hidroclorică	M=355,3
pur, din farmacie	
Acid dezoxicolic	M=392,58
Budapest, Hungary, 04018	
Benzilpenicilină	M=372,5
Antibiotice Iași	
NaOH	M=39,99
Merk Darmstadt	
KCl	M=74,563
Reactivul București	

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din datele măsurătorilor conductometrice și potențiometrice efectuate conform studiului Job

pentru abaterile maxime de la aditivitate, respectiv la punctele de inflexiune ale curbelor reprezentate (Figurile 1-4), am dedus rapoartele molare de combinare cuprinse în tabelul I.

În cazul determinării variației conductibilității în funcție de fracțiile molare descrescând ale Ti (Figura 1) am trasat și curba diferențelor de la aditivitate care permite calcularea produsului complex (β_2) luând în considerare conductibilitatea reală (λ_r) și extrapolată (λ_e) utilizând formula:

$$\beta_2 = \frac{\lambda_r \times C_x}{\lambda_e} \times \left(C_{DC} - \frac{\lambda_r}{\lambda_e} C_x \right) \left(C_{Ti} - n \frac{\lambda_r}{\lambda_e} C_x \right)^n \quad (1)$$

$$\text{unde } C_x = \frac{C_{Ti}}{2} \quad (2)$$

Datele furnizate de curbele de titrare efectuate conform studiului formării combinațiilor în trepte s-au utilizat la calcularea concentrației anionului liber neangajat în compuşii ([DC], [BP]) și a numărului mediu de anion angajat în perechi de ioni obținuți ($\bar{n}$) în condițiile noastre de lucru pe baza formulelor:

$$[A^-] = \frac{(n_A - n_{\text{sol.titr.}}) \times 1000}{(K[H^+] + 1)(V + \Delta V)} \quad (3)$$

unde $[A^-]$ este concentrația anionului liber

K constanta de protonare a ligandului studiat ($K_{DC} = 2,5 \cdot 10^6$ și $K_{BP} = 5,01 \cdot 10^9$)

$$\bar{n} = \frac{n_{\text{sol.titr.}}}{n_{Ti}} \quad (4)$$

Reprezentând grafic logaritmul negativ al concentrațiilor anionului liber (pDC, pBP) în funcție de numărul mediu de anion angajat în perechi de ioni ($\bar{n}$), calculat la diferite valori de pH, am obținut curbele de formare (Figurile 5 și 6). De pe curbele de formare la valorile de $n = 0,5; 1,5; 2,5$, etc. am citit direct logaritmul constantelor de stabilitate ale perechilor de ioni formați în domeniile de pH determinate (Tabelul II).

Tabelul I. Rapoarte molare de combinare

Sistem	Raport molar de combinare	β	Metodă
Ti - DC	2:1	$\beta_2 = 1,27 \cdot 10^7$	conductometric
Ti - DC	1:2		potențiometric
Ti - BP	1:2		conductometric
Ti - BP	1:4		potențiometric

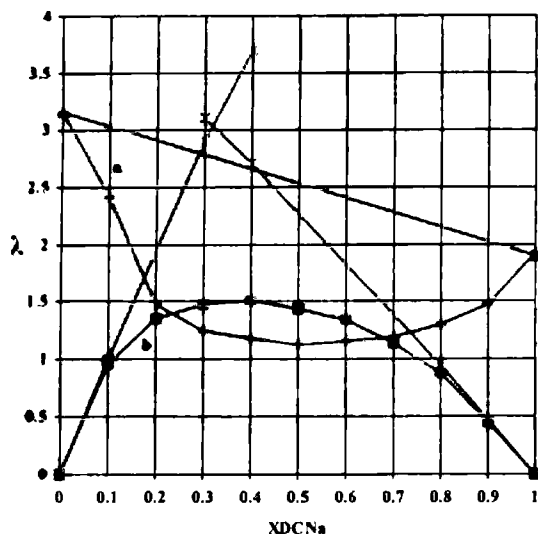


Figura 1. Variația conductibilității în amestecurile DCNa - TiHCl amestecate conform studiului Job: a. conductibilitatea amestecurilor; b. curba diferențelor de la aditivitate

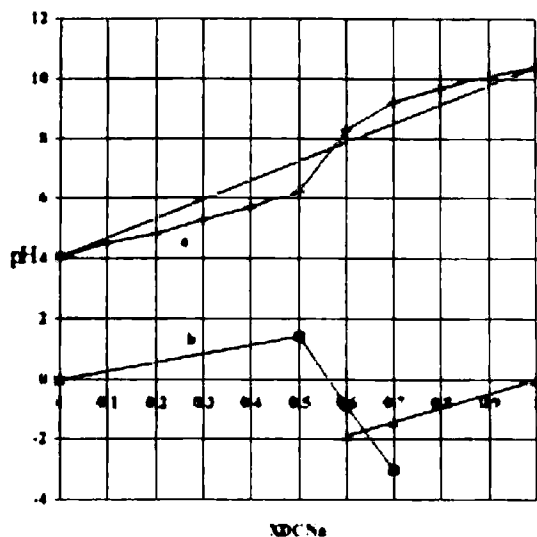


Figura 3. Variația pH-ului soluțiilor DCNa-TiHCl amestecate conform studiului lui Job: a. pH-ul amestecurilor, b. curba diferențelor de la aditivitate

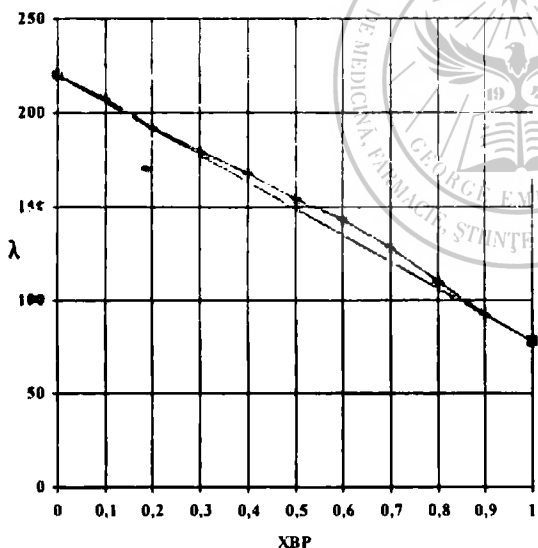


Figura 2. Variația conductibilității soluțiilor BP+TiHCl amestecate conform studiului Job

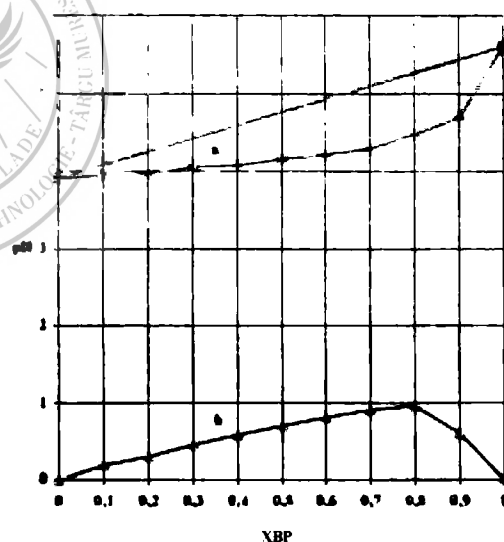


Figura 4. Variația pH-ului soluțiilor BP+TiHCl amestecate conform studiului Job: a. variația pH-ului; b. curba diferențelor de la aditivitate

Tabelul II. Constantele de formare ale perechilor de ioni rezultați în interacțiunea Ti - DC respectiv Ti - BP

Sistem	Domeniul de pH	Raport molar de combinare	K
Ti - DC	4 - 10	1:1	$3,17 \cdot 10^3$
Ti - BP	5,75 - 6,25	1:2	$1,90 \cdot 10^{10}$
Ti - BP	6,75 - 8	1:3	$9,11 \cdot 10^7$

CONCLUZII

Prin metode fizico-chimice am pus în evidență în soluții apoase diluate interacțiunea între tiamină hidroclorică și acid dezoxicolic, respectiv între tiamină hidroclorică și benzilpenicilină.

Conform teoriei dezvoltate a lui Bjerrum în interacțiunea substanțelor pe lângă legături ionice, existența legăturilor de hidrogen și dipol-dipol

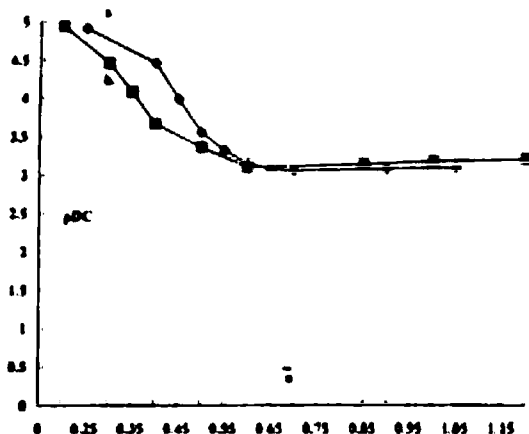


Figura 5. Curbă de formare în sisteme: a. 10DC: 1 Ti, b. 5 DC: 1 Ti

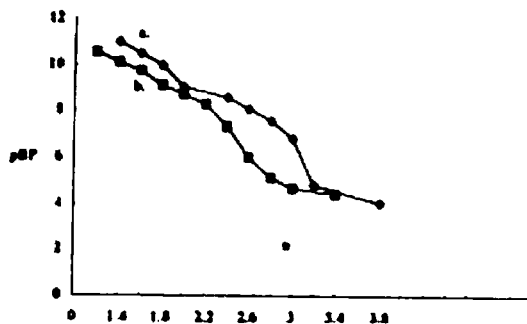


Figura 6. Curbă de formare în sisteme: a. 10BP: 1 Ti, b. 5BP: 1 Ti

contribuie la formarea asociațiilor moleculare cu sau fără sarcini. Ordinul de mărime relativ mic al constantelor de formare (10^3) în cazul combinației Ti-DC 1:1 presupune rolul acestor legături secundare în interacțiune.

În interacțiunea Ti cu BP valorile relativ mari ale constantelor de formare ($1,9 \times 10^{10}$ și $9,11 \times 10^7$) indică formarea unor săruri în domeniul de pH 5-8. Formarea perechilor de ioni Ti-BP crește lipofilitatea produsului în comparație cu ioni liberi (neasociați), ceea ce este în concordanță cu informațiile noastre referitoare la sărurile BP-ei cu baze organice cu efect terapeutic prelungit.

Stabilitatea compușilor rezultați și lipofilitatea lor modificată influențează transporturile prin membrane, resorbția și eliminarea, deci biodisponibilitatea ionilor participanți.

BIBLIOGRAFIE

1. BECK M - *Komplex eigensüyük kemiája*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1965:81-92, 102-129
2. NEUBERT R, AMLACHER R - *Ionenpaarbildung*, Deutsche Apotheker Zeitung, 1991; 131:2225-2230
3. PERENYI T, GRABER H - *Über die Wechselwirkungen der Penicilin und Aminoglykosid Antibiotika*, Int J Clin Pharmacol, 1974; 10:50-85
4. STROESCU V - *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ed Medicală, București, 1995:1060-1080
5. LAMCHARFI E, et al - *Determination of molecular associations of some hydrophobic and hydrophilic bile acids by infrared and Raman spectroscopy*, Eur Biophys J, 1997; 25:285-291

A dezoxikólsav és az acetilszalicilsav kölcsönhatásának fizikai-kémiai vizsgálata

Dudutz Gyöngyi¹, Kincses Ajtay Mária², Máté Enikő³

Studiind interacțiunea acidului dezoxicolic (ADC) cu acidul acetilsalicilic (AS) prin măsurători fizico-chimice, aplicând metode de calcul bazate pe echilibrele formate în soluții apoase diluate am constatat următoarele: la amestecarea soluțiilor apoase de acid dezoxicolic și acid acetilsalicilic are loc interacțiune chimică între valori de pH 4 - 10,5. Rapoartele molare de combinare între reactanți depind de concentrațiile lor și sunt: 1:1, respectiv 1:2. Studiind echilibrele pH-metric, utilizând exces de acid dezoxicolic, am găsit compuși cu rapoarte molare de combinare 1:1 și 1:2 având constante de formare $K_1=1,21 \cdot 10^3$ și $K_2=2,14 \cdot 10^5$ ($\beta_2=2,59 \cdot 10^8$). În cazul unui exces mare de acid dezoxicolic față de acid acetilsalicilic (10:1), $K_1=2,35 \cdot 10^5$. Aplicând metoda tangentelor în cazul măsurătorilor conductometrice, am dedus valoarea produsului complex $\beta_2=1,75 \cdot 10^9$, care este în bună corelație cu valoarea determinată prin metoda formării complexelor în trepte. Din rezultatele obținute reiese că stabilitatea combinațiilor formate se datorește în primul rând forțelor moleculare slabe de tip van der Waals, ele însă se stabilizează ulterior prin legături de valență, legături de hidrogen și legături dipolare, fapt dovedit în cazul excesului mare de acid dezoxicolic de valoarea relativ ridicată a constantei K_1 , respectiv K_2 .
Cuvinte cheie: acid dezoxicolic, acid acetilsalicilic

Studying the interaction of ADC and AS by physico-chemical determination and using calculation methods based on the equilibrium formed in aqueous diluted solutions we have seen the following: chemical interaction takes place between pH 4 - 10,5 during the mixing of the aqueous solution of ADC and AS. The combining molar ratios of the reactants depend on their concentrations 1:1 and 1:2 respectively. Studying pH-metrically the states of equilibrium using ADC in excess, we have found compounds with combining molar ratios of 1:1 and 1:2 with stability constants $K_1=1,21 \cdot 10^3$ and $K_2=2,14 \cdot 10^5$ ($\beta_2=2,59 \cdot 10^8$); in the case of high ADC excess (10:1) $K_1=2,35 \cdot 10^5$. Applying the method of tangents to conductometrical determinations we have deduced the value of the complex product $\beta_2=1,75 \cdot 10^9$, which is in good correlation with the value determined by the method of complex forming in steps. It can be seen from the obtained results that the stability of the so formed combinations is due mainly to the weak van der Waals molecular forces: however these are stabilized later through valence, Hydrogen and dipolar bindings, fact proved by the great excess of ADC and the relatively high value of K_1 and K_2 respectively.

Key words: dezoxicolic acid, acetilsalicilic acid

Gyógyszerkészítmények előállítására napjainkban mintegy 6000 szerves vagy szervesen természetes, szintetikus vagy felszintetikus segédanyagot használnak fel. A dezoxikólsav egyike a természetes epesavaknak, emulgeáló tulajdonsága folytán a gyógyszerészeti gyakorlatban, mint segédanyag használatos.^{1,2,6} Sajátos szerkezetének^{2,3,6} tulajdonítható zárványkomplex képzésre való hajlama.

Kratky és Giacomello² szerint a dezoxikólsav molekulák felköröszen helyezkednek el oly

módon, hogy közöttük csatorna formájú üregek képződnek, amelyek idegen ún. „vendég” molekula befogadására alkalmasak. Újabb kutatások⁵ szerint ezeknek a molekula-zárványoknak a képződése oldatban is kimutatható.

A „gazda” molekula és a „vendég” molekula interakciója elsődlegesen ún. mellékvegyerték kötések - van der Waals erők, és hidrogénhidak - kialakulásának tulajdonítható⁵, utolag viszont a molekulák kémiai és térbeli szerkezetének a függvényében a kialakult képződmények kovalens kötésekkel stabilizálódhatnak. Ezen kölcsönhatások kialakulása és mértéke a gyógyszer hatóanyagának biohasznélhatósága szempontjából nem közömbös.⁴

Ezekből a megfontolásokból kiindulva fizikai-kémiai mérések segítségével tanulmányoztuk

¹Gyógyszeripar és Biotechnológia Tanszék, Marosvásárhely-i Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem

²Toxicológiai Tanszék, Marosvásárhely-i Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem

³Gyógyszerár

Szerkesztősege érkezett: 1998 02 11

Levélcím: Dudutz Gyöngyi, Gyógyszeripar és Biotechnológia Tanszék, Marosvásárhely-i OGYE, Gh. Marinescu utca, 38 szám

a dezoxikólsav (DKS) - acetilszalicilsav (ASZ) elegyét, a kölcsönhatás mennyiségi jellemzésére meghatároztuk a keletkező kombinációk moláris vegyülési arányait és stabilitási állandóit.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A moláris vegyülési arányokat potenciometriásan és konduktometriásan a Job folytonos variációk módszerével, valamint a potenciometriás titrálások adatainak matematikai feldolgozásával határoztuk meg.³

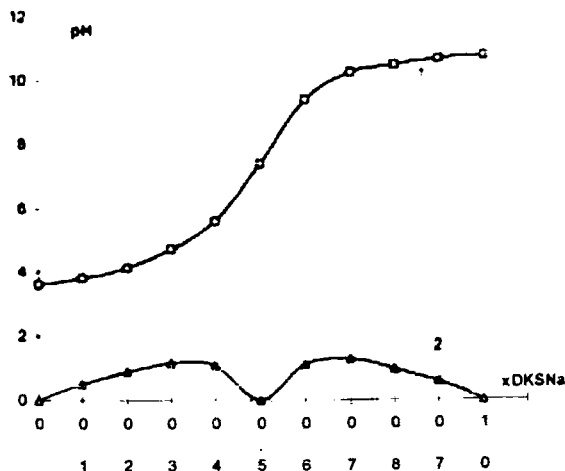
A keletkező kombinációk képződési állandóit a potenciometriás titrálások adataiból a lépcsőzetes komplexképződés elmélete alapján, valamint a potenciometriás és konduktometriás mérések eredményeiből az „érintők” módszerével számítottuk ki, figyelembe véve a vizes oldatban kialakuló egyensúlyokat.³

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

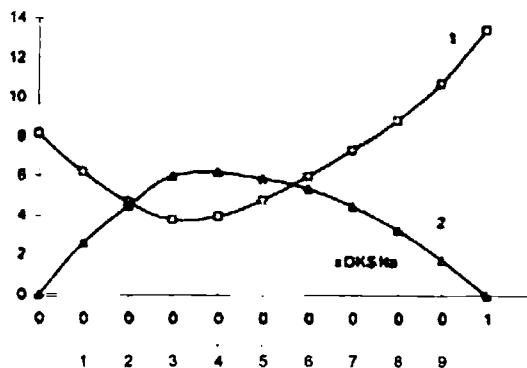
A $2 \cdot 10^{-3}$ M DKS és $4 \cdot 10^{-3}$ NaOH elegyét $2 \cdot 10^{-3}$ M-os ASZ oldatával kevertük össze oly módon, hogy az egyes próbákban a keverék terfoga 25 ml legyen, a DKS mólortje 0 és 1, az ASZ mólortje pedig 1 és 0 között változzon. Mertük a próbák vezetőképességét és pH-ját.

Az 1-es és 2-es ábrán a vizsgált tulajdonságot a mólort változásának függvényében ábrázoltuk megszerkesztve az additív értéktől való eltérések görbéjét is. Az ábrákról közvetlenül leolvasható vegyülési arányokat az I. Táblázatban foglaltuk össze.

A mólort függvényében ábrázolt $\Delta\lambda$ értékek alapján nyert görbe kezdeti és befejező szakaszához húzott érintők szolgáltatta adatok felhasználásával az (1) képlet segítségével kiszámoltuk a β_n komplexszorzat értékét.



1. ábra. A folytonos variációk módszere alapján kevert 2.10 MDKSNa és acetilszalicilsav oldatok pH változása a mólort függvényében (1) és az additív értéktől való eltérés görbéje (2)



2. ábra. A folytonos variációk módszere alapján kevert 2.10 M DKSNa és acetilszalicilsav oldatok vezetőképesség változása a mólort függvényében (1) és az additív értéktől való eltérés görbéje (2)

I. Táblázat - Vegyülési molarányok DKS - ASZ hig vizes oldatában

DKS mólort	ASZ mólort	Vegyülési molarány	Módszer
0,33	0,66	1:2	konduktometria
0,33	0,66	1:2	potenciometria
0,50	0,50	1:1	potenciometria
0,66	0,33	2:1	potenciometria

$$\beta_n = \frac{[ML_n]}{[M][L]^n} = \frac{\frac{\lambda_v}{\lambda_e} C_x}{C_{DKS} - \frac{\lambda_v}{\lambda_e} C_x} \left| \frac{\lambda_v}{\lambda_e} C_x \right| C_{ASZ} - n \frac{\lambda_v}{\lambda_e} C_x \quad (1)$$

ahol λ_v a mert valós vezetőképesség
 λ_e extrapolált vezetőképesség
 C_{DKS} a dezoxikólsav koncentrációja
 C_{ASZ} az acetyl-szalicilsav koncentrációja

$$C_x = \frac{C_{ASZ}}{2}$$

DKS - ASZ elegy esetében az így számított $\beta_1 = k_1 \cdot k_2 = 1,75 \cdot 10^8$, ahol K_1 és K_2 az 1:1 és 1:2 kombinációk a képződési állandói.

A képződési állandókat a $2 \cdot 10^{-3}$ M DKS + $4 \cdot 10^{-3}$ M NaOH + $2 \cdot 10^{-2}$ M KCl oldat ASZ jelenlétében és hiányában $2 \cdot 10^{-3}$ M HCl-val történő titrálásakor nyert adatok segítségével a lépcsőzetes komplex képződés elmélete alapján is meghatároztuk.³

A DKS protonálási állandójának, valamint az ASZ jelenlétében titrált DKS oldat feles sósav fogyasztásának figyelembevételével a (2) képlet segítségével különböző pH értékeknél kiszámítottuk a szabad dezoxikólsav koncentrációt.

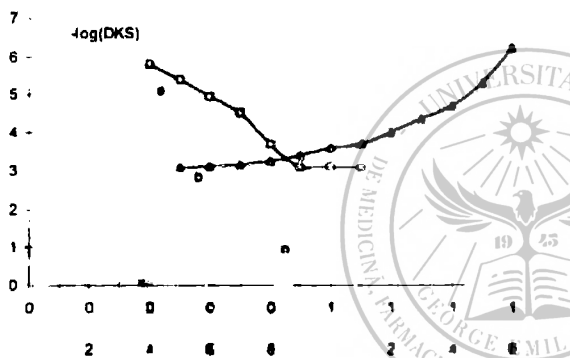
$$[DKS^-] = \frac{(n_{DKS} - n_{HCl}) \cdot 1000}{(k_1 [H^+] + 1) (V + \Delta V)} \quad (2)$$

ahol $K_1 = 2,5 \cdot 10^6$

A keletkező vegyületekben résztvevő DKS molekulák átlagos száma a (3) összefüggéssel számítható ki.

$$\bar{n} = \frac{n_{HCl}}{n_{ASZ}} \quad (3)$$

Grafikusan ábrázolva az $\bar{n}$ értékeket a $-\lg[DKS^-]$ függvényében a képződési görbék nyerjük, amelyekről a félértékpontoknál a képződési állandók logaritmusai közvetlenül leolvashatók (3. ábra).



3. ábra. A DKS - ASZ híg vizes oldataiban számított képződési görbék: a görbe. DKS - ASZ elegy molaránya 10:1; b. görbe. DKS - ASZ elegy molaránya 5:1

A II. Táblázat összefoglalja a DKS és ASZ kölcsönhatása során híg vizes oldatban keletkező vegyületek képződési állandóit és vegyületi arányait a megfelelő pH tartományban potenciometriás meghatározása alapján.

II. Táblázat - A DKS - ASZ kombinációk potenciometriásan meghatározott vegyületi molarányai és képződési állandói

DKS - ASZ molarány az oldatban	pH tartomány	Vegyületi arány	IGK	K
10:1	4-4,5	1:1	5,37	$2,35 \cdot 10^3$
5:1	4 - 4,5	1:2	5,33	$2,14 \cdot 10^3$
5:1	10,5	1:1	3,08	$1,21 \cdot 10^3$

$$\beta_2 = 2,59 \cdot 10^4$$

KÖVETKEZTETÉSEK

DKS - ASZ elegyekben fizikai-kémiai mérések segítségével a híg vizes oldatokban beálló egyensúlyokra alapozott számítási módszerek alkalmazásával a következőket állapítottuk meg:

-a DKS és az ASZ vizes oldatainak elegyítésekor 4 - 10,5 pH tartományban kölcsönhatás észlelhető;

-a reagensek koncentrációitól függően, konduktometriásan és potenciometriásan kimutatott vegyületi molarányok 1:2, 1:1 és 2:1;

-potenciometriás titrálással DKS főleg jelenlétében 1:1 és 1:2 molarányú kombinációk mutatják ki, amelyek képződési állandói $K_1 = 1,21 \cdot 10^3$ és $K_2 = 2,14 \cdot 10^3$ ($\beta_2 = 2,59 \cdot 10^4$);

-a konduktometriás mérések esetében alkalmazott „érintők” módszerével kiszámított komplexsorozat $\beta_2 = 1,75 \cdot 10^8$, jó egyezést mutat a lépcsőzetes komplexképződés módszerével számított értékekkel;

-az ASZ-hoz viszonyított nagyobb DKS főleg =1:10) esetében 1:1, ugyanilyen körülmények között kisebb DKS főleg (5:1) mellett pedig 1:2 molarányú termék keletkezését észleltük, ami rámutat a koncentrációnak a kölcsönhatás természetére gyakorolt hatására;

-a 10,5 pH-nál képződő 1:1 arányú kapcsolódás valószínű a DKS - OH csoportjainak és a kölcsönhatás során kialakuló hidrogén híd kötésének tulajdonítható ($K = 1,21 \cdot 10^3$);

-A 4,25 körüli pH értéken képződő 1:1 és 1:2 molarányú vegyületek nagyobb stabilitása észterkötesek kialakulására vezethető vissza.

IRODALOM

- CARELLI V, DI COLO G, NANNIPERI E, SERAFINI MF - *Bile acids as enhancers of steroid penetration through excised hairless mouse skin*, Int J Pharm, 1993; 89:81-89
- GRECU I, CUREA ELENA - *Interacțiuni între substanțele macromoleculare și medicamentoză*, Ed Dacia, Cluj, 1976:46-58
- INCZÉDEY J - *Komplex egyensúlyok analitikai alkalmazása*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1970:81-92, 125-127
- LACHMANN L, LIEBERMANN HA, KANING JL - *The theory and practice of industrial pharmacy*, Second Edition, Lea - Febiger Philadelphia, 1976; 92, 102
- POPA ANGELICA, LUCA C, GHEORGHE M - *Compuși de incluziune*, Ed Științifică, București, 1992:10-16, 99-100
- VOLONTE MG, MARANO CG, REINOSO MI - *Determination of micellar concentration (CMC) of biliary salts by the surface tension method*, Acta Pharm, Bonaerense, 1989; 8:31-35, ref PC-Spurs 3.30 B2 ERL IPA 1970-12/95

Studiul interacțiunii verapamilului cu analgezice opioide și neopioide în testul antinociceptiv cu formalină

Gheorghe Feszt, Sorina Cucuiet, Monica Lătează, Marioara Monea

În cercetări anterioare efectuate prin metoda plăcii încălzite și testul de contorsionare am studiat influența blocaților de calciu asupra efectului unor analgezice. În continuare am folosit testul antinociceptiv cu formalină, o metodă în care reacția nociceptivă prezintă o mare asemănare cu durerea patologică. În experiențe efectuate pe 424 șoareci albi am studiat acțiunea unor analgezice opioide și neopioide și interacțiunea lor cu verapamil. Rezultatele arată că în testul analgezimetric cu formalină petidina, pentazocina și metamizolul atenuează ambele faze ale reacției nociceptive, iar verapamilul numai faza a doua a răspunsului. Verapamilul în asociere cu analgezice a intensificat efectul petidinei, pentazocinei și metamizolului tot numai în faza a doua. Kebuzonul, diclofenacul și piroxicamul în dozele folosite nu au prezentat efect antinociceptiv și interacțiuni sinergice cu verapamilul. Prin urmare, în cadrul medicației antialgice asocierea verapamilului cu opioide sau metamizol ni se pare judicioasă, nefiind însă indicată combinarea cu antiinflamatoarele nesteroidice.

Cuvinte cheie: analgezice, blocați ai canalelor de calciu, verapamil, testul cu formalină

In previous experiments with the hot plate test and writhing test we have studied the influence of calcium channel blockers on analgesics. We have continued these investigations using the formalin test. In this method the nociceptive reaction seems to be similar to pathological pain. In experiments performed on 424 mice we studied opioid and nonopioid analgesics comparatively with placebo and in association with verapamil. The results show that in formalin test pethidine, pentazocine and metamizole reduced significantly both phases of the reaction, while verapamil influenced only the second phase. Verapamil associated with analgesics increased significantly the antinociceptive effect of pethidine, pentazocine and metamizole only in the second phase. Kebuzon, diclofenac and piroxicam had neither antinociceptive effect nor synergic interaction with verapamil. In conclusion, the association of verapamil with opioids or metamizole seems to be justified as analgesic medication, but the combination of verapamil with nonsteroidal anti-inflammatory drugs is useless.

Key words: formalin test, analgesics, calcium channel blockers, verapamil

Blocații canalelor de calciu (BCC) se utilizează în primul rând pentru efecte cardiovasculare. În ultimul deceniu au apărut date bibliografice care susțin că unii antagoniști ai calciului exercită o oarecare acțiune antinociceptivă și mai ales intensifică semnificativ efectul unor analgezice propriu-zise. Sub acest aspect s-a studiat interacțiunea verapamilului și a altor BCC mai ales cu opioidele. Referitor la interacțiunea cu analgezicele neopioide există doar date sporadice în literatura de specialitate.

Cercetările experimentale referitoare la efectul antinociceptiv al BCC și la interacțiunea

lor cu analgezice au fost efectuate îndeosebi prin metoda plăcii încălzite și testul de contorsionare. În bibliografia accesibilă nu am găsit date referitoare la studiul acestei probleme cu testul analgezimetric cu formalină. Ori, un astfel de studiu ni s-a părut interesant și justificat pentru faptul că reacția nociceptivă declanșată în acest test prezintă o mai mare asemănare cu durerea patologică. Pe de altă parte, testul cu formalină este un model propice pentru studiul nociceptiei și al acțiunii diferitelor clase de analgezice, permițând reproducerea durerii continue (tonice) de tipul celei întâlnite clinic.^{1,2} În această metodă răspunsul bifazic oferă posibilitatea diferențierii între analgezicele cu mecanism de acțiune neural și a celor care atenuează numai nociceptia provocată pe cale umorală de agenți eliberați în cursul procesului inflamator.^{3,4}

Tabelul III. Interacțiunea verapamilului cu antiinflamatoarele nesteroidice

Nr. crt	TRATAMENT DOZA (mg/kgc)	Nr animale	Durata lingerii laei (sec)		Modificarea (%) în raport cu placebo		p	
			Peak I M $\pm$ ES	PeakII M $\pm$ ES	PeakI	Peak II	Peak I	Peak II
1.	Ser fiziologic 0,1 ml/10 gcorp	25	67,0 $\pm$ 5,1	18,7 $\pm$ 5,2	-	-	-	-
2.	Verapamil 10	20	57,8 $\pm$ 6,1	6,3 $\pm$ 2,8	13,77	66,11	NS	0,05*
3.	Ketazon 50	20	62,6 $\pm$ 4,3	22,8 $\pm$ 4,6	6,5	-21,7	NS	NS*
4.	Verapamil 10 + Ketazon 50	20	56,3 $\pm$ 5,7	7,6 $\pm$ 2,3	15,91	59,54	NS	0,01**
5.	Diclofenac 20	20	68,2 $\pm$ 8,8	19,26 $\pm$ 3,8	-1,7	-8,2	NS	NS*
6.	Verapamil 10 + Diclofenac 20	20	56,3 $\pm$ 5,8	11,1 $\pm$ 3,1	15,89	40,56	NS	0,05**
7.	Piroxicam 4	20	67,5 $\pm$ 5,6	16,1 $\pm$ 3,7	-0,8	13,89	NS	NS*
8.	Verapamil 10 + Piroxicam 4	20	65,6 $\pm$ 7,3	10,4 $\pm$ 2,5	2,04	44,30	NS	NS**

Substanțele cercetate au fost injectate subcutanat în volum de 0,1 ml/10gcorp animal în următoarele doze : verapamil 10 mg/kgcorp, petidină (Mialgin) 15 mg/kgcorp, pentazocină (Fortral) 30 mg/kgcorp, metamizol (Algocalmin) 50 mg/kgcorp și 150 mg/kgcorp, kebazon (Ketazon) 50 mg/kgcorp, diclofenac (Vurdon) 20 mg/kgcorp, piroxicam (Feldene) 4 mg/kgcorp.

REZULTATE

Rezultatele experiențelor sunt prezentate în tabelele I, II și III. Din acestea reiese că Mialginul și Algocalminul în dozele folosite au diminuat semnificativ nociceptia în ambele faze ale reacției, în timp ce Fortralul și verapamilul au influențat-o numai în faza a doua. Asocierea cu verapamil a intensificat efectul opioidelor asupra răspunsului în faza a doua, respectiv a Algocalminului administrat în doză mică. Efectul antinociceptiv al antiinflamatoarelor nesteroidice - nesemnificativ în sine - s-a accentuat doar în faza a doua a reacției nociceptive în cazul asocierii verapamilului cu ketazon, respectiv diclofenac.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

După cum reiese din datele cuprinse în tabelul I, la lotul martor prima fază a reacției nociceptive a însumat 67,0 $\pm$ 5,1 sec, iar faza a doua 18,7 $\pm$ 5,2 sec. Verapamilul a exercitat o acțiune antinociceptivă, reducând numai faza a doua a răspunsului cu 66,1 % față de valoarea consemnată la lotul martor. Această observație completează datele acelor autori care susțin că BCC au efect analgetic la rozătoare.³ Totodată, experiențele au precizat că substanța nu afectează prima fază a răspunsului antinociceptiv.

Dintre opioide, Mialginul a redus durata ambelor faze și mai marcat a fazei a doua. Fortralul a avut un efect asemănător, deși de intensitate mai slabă. În legătură cu efectul antinociceptiv al opioidelor în testul cu formalină, se cunoaște faptul că morfina, buprenorfina, etc. inhibă răspunsul în ambele faze ale reacției dureroase.⁶ După cum se observă, numai Mialginul a redus statistic semnificativ ambele faze ale reacției dureroase, în timp ce Fortralul a fost activ în măsură semnificativă numai în faza a doua. Această deosebire o putem eventual interpreta prin faptul că în timp ce Mialginul este un agonist opioid plin, asemănător morfinei, Fortralul este un agonist antagonist, activând receptorii k și blocând receptorii u.

În asociere cu opioidele studiate, verapamilul a mărit semnificativ efectul Mialginului și Fortralului în faza a doua a reacției dureroase. Această constatare este în concordanță cu datele bibliografice referitoare la potențarea acțiunii analgezicelor opioide de către BCC.^{1,2,3,6}

Din rezultatele aflate în tabelul II reiese că Algocalminul a avut, atât în doză de 50 cât și în doză de 150 mg/kgc un efect antinociceptiv statistic semnificativ în ambele faze ale testului, dar de intensitate mai mare în faza a doua. Algocalminul, după cum se cunoaște este un compus neacid al cărui efect antinociceptiv poate avea o componentă periferică și una centrală. Constatările noastre seamănă cu datele lui Shibata și colab. (1989) referitoare la amidopirină, un medicament făcând parte, de asemenea, din grupa compușilor pirazolonici.

Asocierea Algocalminului în doză de 150 mg/kgc cu verapamil a intensificat efectul

antinociceptiv față de tratamentul în sine, însă fără semnificație statistică, întrucât în faza a doua efectul Algocalminului în sine atinge o valoare apropiată de intensitatea maximă. După doza de 50 mg/kgc s-a înregistrat o intensificare statistic semnificativă a efectului antinociceptiv în faza a doua a reacției dureroase. În literatură există doar relatări sporadice privind interacțiunea BCC cu analgezice neopioide. În acest context Vlaskovska și colab. (1989) au semnalat că administrarea concomitentă a metamizolului cu verapamilul duce la prelungirea efectului analgetic. În ce privește efectul acestei asocieri în testul cu formalină nu deținem date bibliografice.

Din datele cuprinse în tabelul III reiese că în cazul tratamentului cu Ketazon, diclofenac și piroxicam modificarea timpului de reacție a fost statistic nesemnificativă față de placebo în ambele faze. În literatură există date care susțin că medicamentele cu acțiune periferică ca acidul acetilsalicilic, oxifenilbutazona, inhibă numai faza a doua a reacției dureroase.⁸ Însă, substanțele cercetate în dozele folosite de noi nu au avut efect antinociceptiv nici în faza a doua testului. În urma asocierii cu verapamil a Ketazonului și diclofenacului s-a constatat în faza a doua a răspunsului o modificare statistic semnificativă față de tratamentele simple, aceasta datorându-se acțiunii antinociceptive proprii a verapamilului. În cazul asocierii piroxicamului cu verapamil nu s-a constatat nici o modificare statistic semnificativă.

În concluzie, putem afirma că în testul analgezimetric cu formalină :

1. Petidina (Mialgin), pentazocina (Fortral) și metamizolul (Algocalmin) atenuează semnificativ atât prima fază (neurală) cât și a doua (umorală) a reacției nociceptive.

2. Verapamilul exercită efect antinociceptiv, dar numai în faza a doua a reacției nociceptive.

3. Ketazonul, diclofenacul și piroxicamul nu exercită efect antinociceptiv la doza utilizată în experiență.

4. Verapamilul asociat la analgezice a intensificat semnificativ efectul petidinei, pentazocinei și metamizolului în doză de 50 mg/kgc, îndeosebi în faza a doua a reacției.

5. Asocierea cu verapamil a dus la intensificarea acțiunii Ketazonului și diclofenacului tot numai în faza a doua a reacției în măsură corespunzătoare acțiunii proprii a blocantului de calciu.

6. Interacțiunile observate sunt asemănătoare cu cele constatate anterior în testul plăcii încălzite.

BIBLIOGRAFIE

- 1 BEN SRETI MM, GONZALES JP, SEWELL RDE - *Effects of elevated calcium and calcium antagonists on 6,7 - benzomorphin - induced analgesia*. Eur J Pharmacol 1983; 90:385-391
- 2 BENEDEK G, SZIKSZAY M - *Potentiation of thermoregulatory and analgesic effects of morphine by calcium antagonists*. Pharmacol. Res Commun 1984; 16:1009-1018
- 3 DEL POZO E, CARO G, BAEYENS JM - *Analgesic effects of several calcium channel blockers in mice*. Eur J Pharmacol 1987; 137:155 - 160
- 4 DUBUISSON D, DENNIS S - *The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats*. Pain, 1977; 4:161 - 174
- 5 FESZT GH, LUPSA 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
- 6 HOFFMEISTER F, TETTENBORN D - *Calcium agonists and antagonists of the dihydropyridine type : antinociceptive effects, interference with opiate - mu - receptor agonists and neuropharmacological actions in rodents*. Psychopharmacology, 1986; 90:299 - 307
- 7 HUNSKAAR S, HOLE K - *The formalin test in mice : dissociation between inflammatory and non - inflammatory pain*. Pain, 1987; 30:103 - 114
- 8 SHIBATA M, OHKUBO T, TAKAHASHI H, INOKI R - *Modified formalin test : biphasic characteristic response*, Pain, 1989; 38:347 - 352
- 9 TAKAHASHI H, OHKUBO T, SHIBATA M, NARUSE S - *A modified formalin test for measuring analgesia in mice*. Japanese Journal of oral biology, 1984; 26:543 - 548
- 10 VLASKOVSKA M, SURCHEVA S, OVCHAROV S - *Effects of analgine (methamizole) and verapamil on endogenous opioids and prostaglandins*. Farmakol. i toxiol. 1989; 53:25 - 29
- 11 WHEELER - ACETO H, PORRECA F, COWAN A - *The rat paw formalin test : comparison of noxious agents*. Pain, 1990; 40:229 - 238

Illóolajok β -ciklodextrinnel képezett zárványkomplexeinek vizsgálata termofraktográfiás és gázkromatográfiás módszerrel

Kakasy András Zoltán, Gyéresi Árpád

Lucrarea de față prezintă câteva posibilități analitice în cadrul studiului complexului de incluziune format între β -ciklodextrină și uleiul volatil de eucalipt. În scopul evidențierii caracterului de complex de incluziune al produsului obținut în urma procesului de complexare, s-au efectuat analize termofractografice utilizând aparatul „TAS” cuplat cu cromatografia pe strat subțire. Compoziția uleiului volatil inclus în complex a fost analizată prin metoda cromatografiei de gaze în urma acestor analize, autorii au ajuns la concluzia că substanța ce rezultă din procesul complexării uleiului de eucalipt cu β -ciklodextrină are caracter de complex de incluziune. S-a dovedit de asemenea că în decursul procesului de complexare nu intervin modificări semnificative în compoziția uleiului volatil de eucalipt.

Cuvinte cheie: complex de incluziune, β -ciklodextrină, ulei volatil de eucalipt, termofractografie, cromatografia de gaze

The authors present two analytical methods of the β -cyclodextrin and eucalyptus-oil containing inclusion complexes. To demonstrate that the product of the complex formation process is an inclusion complex, this product was analysed by termofractionation using the “TAS” - technique coupled with thin-layer chromatography. The composition of the eucalyptus-oil included in the structure of the inclusion complex was researched by gas-chromatography. The result of these investigations enables the authors to affirm that by the complex formation process between β -cyclodextrin and eucalyptus-oil, results an inclusion complex. By this process the composition of the volatile oil does not suffer any remarkable change

Key words: inclusion complex, β -cyclodextrin, eucalyptus-oil, termofractionation, gas-chromatography

Gyógyszerformulálás során napjainkban elsődleges szempont a hatóanyag egységességének, jó biodisponibilitásának és stabilitásának a biztosítása. Az illóolajok - nagyfokú fizikai-kémiai labilitásuk miatt (illekonyság, oxidáció, polimerizáció) - készítményekben nehezen tarthatók állandó koncentrációértéken. Rogzításukra a gyógyszerészeti technológia nagy fajlagos felületű, kozmókos adsorbenseket javasol; stabilizálásukat rendszerint anti-oxidánsokkal oldja meg.

Illóolaj tartalmú vizes oldatok előállítása alkohol, vagy felületaktív anyagok hozzáadásával valósítható meg; ezek az adalekanyagok azonban nem kozmóbosek az emberi szervezetre nézve.¹

A ciklodextrinek - elsősorban a β -ciklodextrin (β -CD) és a vegyileg módosított származékai - sajátos szerkezetük és az ebből

adódó tulajdonságaik révén az illóolajok stabilizálására és szolubilizálására egyaránt alkalmas anyagoknak bizonyultak.²

A β -CD (USP XXIII) 7 glükózegységből álló gyűrű alakú molekula, belső üregének átmérője 0,62 nm. A gyűrű peremén elhelyezkedő szabad hidroxilcsoportok miatt a β -CD vízoldékony. A gyűrű belseje apoláros jellegű.^{3,4} Ha a β -CD vizes oldatához a víznél kevesebb poláros jellegű anyag oldatát adagoljuk és ezen anyag molekulái alak és méret szerint beférnek a β -CD gyűrű belső üregébe, zárványkomplex kepződik, amely általában kristályos formában kiválik az oldatból. Az illóolajok komponenseinek többsége alkalmas vendégmolekula β -CD-el képezett zárványkomplexek kialakítására.

Zárványkomplexben a bezárt anyag bomlása, illekonysága és oxidabilitása nagy-mértékben csökken.^{5,6} A zárványkomplex víz-oldékonysága jóval nagyobb mint a szabad illóolajé. Ha az elerendő technológiai cél az illóolaj oldása vízben, a zárványkomplex létrehozására a β -CD-nél jobban oldódó ciklodextrinszármazékok (hidroxipropil- β -CD) használata célszerű.

A komplexáláskor képződő kristályos anyag nem csak kizárólag zárványkomplex lehet, hanem vagy a két kiinduló anyag egyszerű elegye (fizikai keverék) vagy a szabadon maradt vendégmolekula anyagával szennyezett zárványkomplex.

A nyert termék zárványkomplex-jellegének igazolására és hőstabilitásának vizsgálatára jól bevált a termofraktográfiás „TAS” módszerrel társított vékonyrétegekromatográfia (VRK).^{7,8,9}

A β -CD és az illóolaj között lejátszódó folyamat során az illóolaj komponensei eltérő affinitást mutatnak a β -CD gyűrű apoláros üregével szemben: ebből adódóan zárványkomplexképzéssel megváltozhat az illóolaj összetétele. E jelenség követésére gyakran alkalmazott módszer a komplexből kinyert illóolaj és a komplexképzésre felhasznált illóolaj párhuzamos gázkromatográfiás vizsgálata.¹⁰

Jelen dolgozat célja az általunk előállított β -CD – eukaliptuszolaj zárványkomplex minőségi vizsgálata a fent vázolt jelenségek követése által.

ANYAG ÉS MÓDSZER. EREDMÉNYEK ÉS KIÉRTÉKELÉSÜK

A zárványkomplex előállítása

-eukaliptuszolaj (Aetheroleum Eucalypti) „Natura Medicatrix” Torda

- β -ciklodextrin („Cyclolab” Budapest) $M_n=1135$

A β -CD 20° C-on telített vízes oldatához állandó, erőteljes keverés közben adagoltuk az illóolajat. A komplexképzéshez felhasznált β -CD és illóolaj tomegaránya 9:1 volt. 24 órás hűtés után (5° C) a rendszerből lazán ülepedő kristályos anyag vált ki, amelyet szűrtünk, majd többször mostunk desztillált vízzel, végül eterral az esetleges illóolaj-felesleg eltávolítása végett. A kristályos anyagot szobahőmérsékleten állandó súlyig szárítottuk.

Termofraktográfiás „TAS” vizsgálat

- TAS - Ofen „Desaga” készülék

- 1,8 cineol (eukaliptol) „Merck” (DAB 6.)

0,5%-os koncentrált alkoholos oldata

- β -ciklodextrin

- Kiesegel-G SIL-N-HR vékonyrétegekromatográfiás lemezek

- kifejesztőelegy: benzol – kloroform 95:5 v/v

- foszfomolibdénsav 20%-os hidroalkoholos oldata

A vizsgált anyagot a „TAS” felszerelés fűtőblokkjába illő, egyik végén kapillárisra kiképzett üvegcsőbe (mintacső) helyeztük. A mintacső nem kapillárizált véget üveggyapottal tömtük el. Fűtés hatására a mintából elillanó anyagok a mintacső kapillárizált végétől 1-5 mm-re elhelyezett kromatográfiás lemez startvonalára kondenzálnak. A fűtőblokk hőmérséklete állítható; adott hőmérséklet-intervallumonként a

lemezt eltoltuk, így a vizsgált anyag különböző hőfokon nyert frakcióit a kromatográfiás lemez startvonalának más-más pontján fogtuk fel.¹¹

A vizsgálatához 25 mg zárványkomplext használtunk fel; a fűtőblokk hőmérsékletét 10 percenként 20° C-al noveltük.

A kromatográfiás lemez startvonalának szélétől 1 cm-re referenciaanyagként 5 ml 0,5%-os 1,8 cineololdatot vittünk fel, ugyanis az eukaliptuszolaj 70-90%-át ez a komponens képezi.¹²

Elvégeztük a β -CD – eukaliptuszolaj egyszerű elegyének a termofrakcionálását

a 40° C-tól 300° C-ig terjedő hőmérsékleti intervallumban, végül a tiszta β -ciklodextrint is hőbontásnak vetettük alá 260° C-tól 320° C-ig.

Az így nyert lemezeket benzol – kloroform 95:5 v/v kifejesztőelegyet használva, oldószer-gőzzel nem telített légtérű kádban kifejeszt-tettük (kifejesztési távolság mindhárom esetben 13 cm). A kifejesztett és szobahőmérsékleten szárított lemezeket foszfomolibdénsav 20%-os oldattal permetetiztük be, majd szárító-szekrényben tartottuk 110° C-on a foltok megjelenéséig.^{13,14,15}

A kísérlet eredményeit az 1. ábra szemlélteti.

A zárványkomplex termofrakcionálásával és a lemez kifejesztésével nyert kromatogramm arra utal, hogy az illó komponens a zárványkomplext csak 200° C feletti hőmérsékleten kezdi elhagyni (1.a ábra). A 200–300° C közötti hőmérsékleti tartományban a zárványkomplexből eltávozó illó anyag a kromatogrammon a referenciaanyagként alkalmazott 1,8 cineollal azonos színű és ugyanazzal az $R_f=0,45$ -el jellemezhető foltot ad. Az a tény, hogy a vizsgálatnak alávetett anyag az illó komponens csak 200° C-ot is meghaladó hőmérséklet hatására teszi szabaddá, arra enged következtetni, hogy az általunk előállított és megvizsgált anyag zárványkomplex jellegű.

Összehasonlításként elvégeztük a β -CD – eukaliptuszolaj 9:1 m/m arányú egyszerű elegyének a hőbontását is. Ebben az esetben az illó komponens már a 40° C és 80° C közötti hőmérsékleti tartományban elhagyja a rendszert, a zárványkomplex esetében ez a folyamat viszont csak 200° C felett zajlik le (1.c ábra).

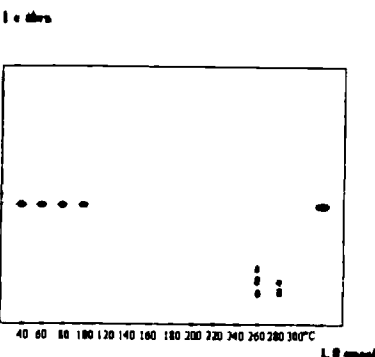
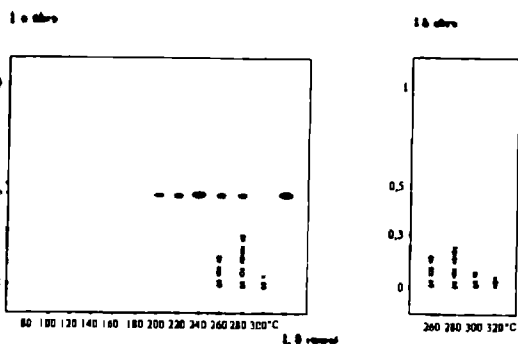
260–280° C között a zárványkomplexből olyan anyagok is eltávoztak, amelyek a kromatogrammon több apró foltot eredményeztek a startvonalától $R_f = 0,3$ -al jellemezhető magasságig. Feltételeztük, hogy ezek a foltok a zárványkomplex összetételében szereplő β -CD hőbomlásából származnak: ennek igazolása végett elvégeztük a β -CD hőbontását is 260 és 320° C között. Az így nyert lemez kifejesztésével kapott kromatogramm feltetelezésünket igazolta: 260° C felett a β -CD makromolekula elbomlik (1.b ábra).

1. ábra. Termofrakcionálással kapcsolt vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatok

1 a. ábra. A zárványkomplex vizsgálata

1 b. ábra. A β -ciklodextrin vizsgálata

1 c. ábra. A β -ciklodextrin és eukaliptuszolaj egyszerű elegyének vizsgálata



ml metanolban, ebből az oldatból használtunk fel megfelelő mennyiséget a vizsgálatok elvégzésére.

A referenciaanyagként használt illóolaj és a zárványkomplexből vízgőzdesztillációval visszanyert illóolaj gázkromatogramjai között az egyezés igen jó: úgy a komponenseket, mint azok retenciósi idejét (t_R) és csúcs alatti területet illetően (2.a és 2.b ábra illetve I. táblázat).

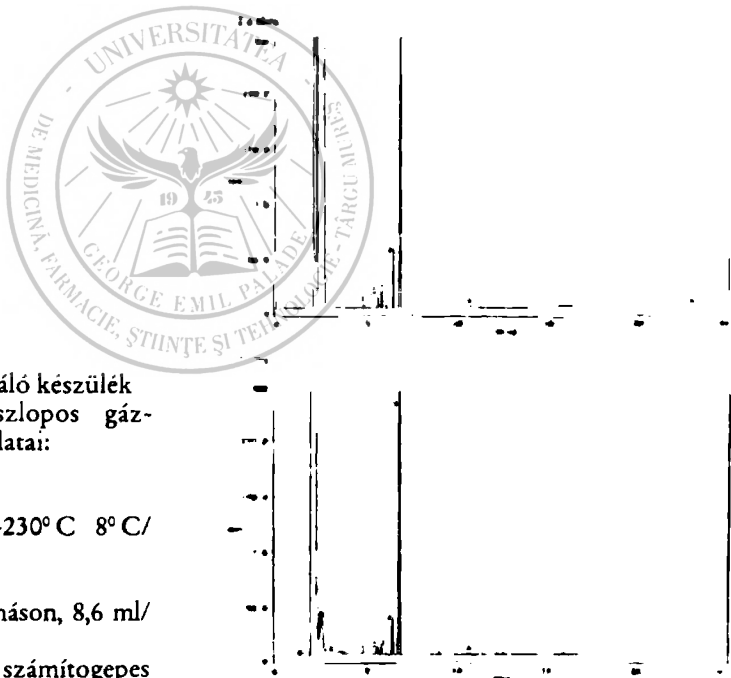
Mindez arra utal, hogy az eukaliptuszolaj β -CD - el végzett komplexálás során nem ment át figyelemreméltó összetételbeli változáson.¹⁶

A gázkromatográfiás vizsgálatból kitűnik továbbá az is, hogy a zárványkomplex előállítására illetve referenciaanyagként használt eukaliptuszolaj 1,8 cineoltartalma alapján megfelel a FR. X.; a F. Ital. IX. követelményeinek és összetétele alapján egyezik más irodalmi adatokkal is.^{12,17,18}

2. ábra. Gázkromatográfiás vizsgálatok

2 a. ábra. A standard eukaliptuszolaj gázkromatogramja

2 b. ábra. A zárványkomplexből vízgőzdesztillációval visszanyert eukaliptuszolaj gázkromatogramja



Gázkromatográfiás vizsgálat¹

-Neo - Clevenger vízgőzdesztilláló készülék

-„Fisons 8000” kapillár oszlopos gáz-folyadék kromatográf. Technikai adatai:

- kolonna: 30 m x 0,32 mm

- állófázis: DB 1700

- a kolonna hőmérséklete: 60-230°C 8°C/perc; 230°C-on 3 perc

- detektor: F.I.D.

- hordozógáz: N₂ 50 kPa nyomáson, 8,6 ml/perc áramlási sebességgel

- kiértékelés: „Chrom-Card” számítógépes program segítségével

A zárványkomplexből zárt illóolajat a komplex 180 percig végzett vízgőzdesztillációjával nyertük ki. 1,0 g komplexből 0,8 ml illóolajat nyertünk vissza, ebből hígításokat készítettünk, majd megfelelő mennyiséget juttattunk a gép injektorába. A referencia-anyagként használt eukaliptuszolajból 2 ml mennyiséget oldottunk 3

I. Táblázat. A gázkromatográfiás vizsgálatok eredményei

Osszetevő	csúcs	név	Eukaliptuszolaj			
			eredeti	visszanyert		
			t_R (min)	csúcs ter. %	t_R (min)	csúcs ter. %
1		L-pinén	4,86	0,496	4,07	0,405
2		β -pinen	5,64	1,293	5,64	1,126
3		mirécán	5,84	1,317	5,84	1,025
4		limonen	6,47	4,519	6,48	4,550
5		1,8 cineol	6,86	91,79	6,87	90,331
6		borneol	10,64	0,21	10,65	0,224

¹A GC vizsgálatokat a budapesti Semmelweis Orvostudományi Egyetemen végeztük el, kivitelezésükben Prof. Dr. Lemberkovics Éva (Gyógynövény- és Drogamerati Intézet) és Dr. Papp Ottó (Gyógyszerészeti Kémia Intézet) nyújtottak segítséget

KÖVETKEZTETÉSEK

A „TAS” vizsgálat eredménye azt bizonyítja, hogy az általunk előállított termék a β -CD és az eukaliptuszlaj között végbement zárványkomplexe képzés eredménye.

A gázkromatográfiás vizsgálatok eredményeit figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy az eukaliptuszlaj a zárványkomplexe képzés folyamata során nem ment át olyan jellegű összetételbeli változáson, ami kihatással lenne az illóolaj terápiás hatására vagy ízére, illetve illatára.

IRODALOM

1. APOSTOL I - *Ciklodextrinek és származékaik felhasználása gyógyszer technológiai problémák megoldásában*. Gyógyszerészet, 1990; 34:177-179
2. SZEJTLI J - *Cyclodextrins and their inclusion complexes*. Akadémiai kiadó, Budapest, 1982
3. xxx USP XXIII, The US Pharmacopoeial Convention, Int. Rockville 1995
4. SZEJTLI J, OSA - *Comprehensive supramolecular chemistry* Elsevier Science, U K London, 1995
5. LINDLER K, SZENTE L, SZEJTLI J - *Food flavouring with β -CD - complexed flavour substances*, Acta alim, 1981; 10 (3):175-286
6. B DÓSA ÉVA, SZEJTLI J - *A molekuláris kapszulázás és a mikrokapszulázás összehasonlítása*. Magyar Kemikusok Lapja, 1981; 36 (6):314-318
7. KERNÓCZI LAJOSNÉ, TÉTENYI P, MINCSOVICS E et al - *Application of the "TAS" procedure to the testing of volatile oil - cyclodextrin complexes*. Quart J Crude Drug Res, 1978; 16 (4):153-157
8. KERNÓCZI LAJOSNÉ, TÉTENYI P, SZEJTLI J - *TAS - módszer alkalmazása illóolaj - ciklodextrin komplexek rutin vizsgálatára*. Herba Hung, 1980; 10 (2):63-69
9. PATAKYNÉ-KODER TÜNDE - *Antimikrobás illóolajok stabilizálása zárványkomplexe képzéssel és mikrobiológiai értékelésük*. Gyógyszerészdoktori értekezés, SOTE Budapest, 1991; Gyógynövény és Drogismereti Intézet
10. HARANGI J, NÁNASI P - *Measurement of the essential oil in inclusion complexes with cyclodextrins by means of capillary gas chromatography*. Analytica Chimica Acta 1984; 156:103-109
11. xxx: Pharmacopoea Hungarica Editio VII. Medicina könyvkiadó Budapest, 1992
12. xxx: Farmacopea Română Ediția a X-a, Editura Medicală București, 1993
13. PETRI GIZELLA et al - *Fitokémia. Drogok és hatóanyagok vizsgáló módszerei*. Egyetemi jegyzet SOTE Gyógyszerésztudományi Kar Budapest 1981
14. WAGNER H, BLADT SABINE - *Plant Drug Analysis. A TLC Atlas 2nd edition*. Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1996
15. TYIHÁK E - *A retgekromatográfia zsebkönyve*. Műszaki Könyvkiadó Budapest, 1979
16. KAKASY ANDRÁS ZOLTÁN - *Studiu privind interacțiunea unor aromatizante cu ciclodextrine*. Államvizsgadolgozat Marosvásárhely, 1997
17. xxx: Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, Ed. IX. Droghe vegetali e preparazione. Istituto poligrafico e zecca stato P.V. Roma, 1991
18. MASADA Y - *Analysis of essential oils by gas - chromatography and mass spectrometry*. John Wiley & Sons Inc New York - London - Sydney - Toronto, 1976

Determinarea constantelor de formare a complexelor unor flavonoide cu ioni metalici de importanță bioanorganică

Daniela Micu¹, Tökés Béla², Gabriela Suciu²

Formarea de combinații complexe între moleculele de origine vegetală cu structură polifenolică și diverși ioni metalici reprezintă o modalitate de prospectare și modelare a unor noi medicamente sau forme farmaceutice cu proprietăți favorabile din punct de vedere fizico-chimic, biologic și farmacologic. Stabilitatea complexelor formați este unul din factorii cei mai importanți din punct de vedere al scopului urmărit. În cazurile în care cel puțin unul din reactanți este activ din punct de vedere electrochimic apare posibilitatea de a evalua matematic echilibrul stabilit între ei din modificarea potențialelor lor de descărcare, respectiv din parametrii polarografici ($E_{1/2}$, i). Am studiat prin această metodă complexii formați între polifenoli și ioni metalici de importanță bioanorganică. Constantele de formare obținute de noi concordă cu cele determinate prin alte metode și cunoscute din literatura de specialitate

Cuvinte cheie: polifenoli, complexare, constante de stabilitate, polarografie, zinc

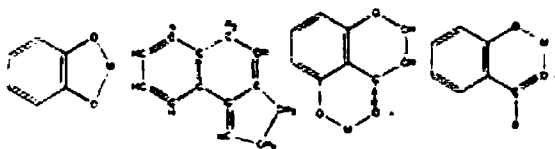
The formation of complexes between plant polyphenol molecules and varied partners represents a way of prospectation and modelling of new drugs or pharmaceutical forms with favorable physico-chemical, biological and pharmacological properties. From this point of view the stability of the formed complexes is one of the most important factors. If at least one of the reactants is electrochemically active appears the possibility of mathematical evaluation of the stabilized equilibrium between them, considering the modification of their discharging potentials or the polarographic parameters ($E_{1/2}$, i). By this method we have examined the complexes formed between the polyphenols and several bioinorganically important metal ions. These obtained formation constants of these compounds are in good agreement with those measured by other methods known from literature.

Key words: plant polyphenols, formation constants, polarographic, zinc

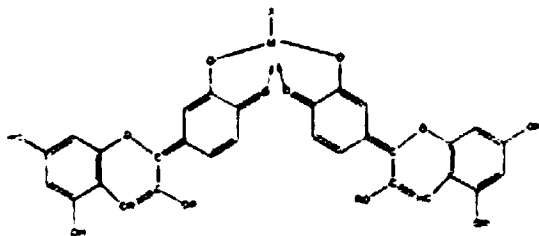
În literatura de specialitate se găsesc relativ multe date cu privire la utilizarea complexelor metalici ai polifenolilor, dar foarte puține referințe despre mecanismul formării lor (despre tipul reacțiilor de complexare).

Cele mai documentate lucrări în acest sens sunt cele ale lui GEISMANN și colab.¹, care au remarcat că numeroși polifenoli au grupe structurale susceptibile să formeze complexe cu metalele: o-dihidroxifenolii, 3-hidroxi, 5-hidroxicromonele sau o-hidroxiacetofenonele.

Structurile posibile ale acestor complexe pot fi redată prin formulele de mai jos, când ionul metalic se leagă la grupările hidroxil ale aceleiași molecule:



sau după BAYER, două molecule de polifenol pot fi legate la același ion.



JURD și GEISMANN au reprezentat ionul metalic care intervine în formarea complexelor ca fiind bivalent chiar dacă în reacții utilizați el avea valența "3".

¹Disciplina de Control Analitic și Biologic al Medicamentului, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina de Chimie Fizică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Primit la redacție 17.07.1998

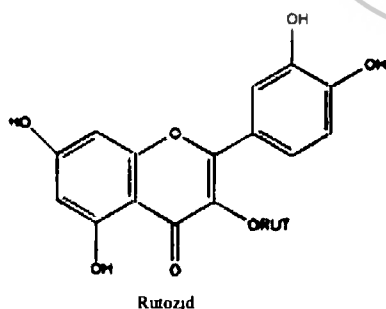
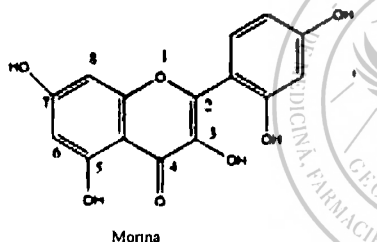
Adresa pentru corespondență: Daniela Micu, Disciplina de Control Analitic și Biologic al Medicamentului, UMF Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

Stabilitatea complexelor formați depinde de natura grupărilor structurale implicate și de ionul metalic.

În această lucrare prezentăm rezultatele noastre privind cercetarea polarografică a reacțiilor de complexare dintre flavonoide și ioni metalici bioactivi, rezultate ce fac parte dintr-un studiu fizico-chimic mai amplu^{2,3} având ca obiectiv evaluarea cantitativă a diverselor tipuri de reacții de complexare, de la formarea de chelați la cea a complexelor de incluziune (ex. cu ciclodextrine). Evaluarea rezultatelor experimentale se bazează fie pe interpretarea modificărilor survenite în polarogramele polifenolului în urma complexării, fie din datele caracteristice ionului metalic. Practic se alege varianta cea mai avantajoasă în condițiile de lucru.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am ales pentru studiu dintre flavonoide MORINA (3,5,7,2',4' pentahidroxiflavona) și RUTOZIDUL (2 rutinozida-cvercitolului), cu structuri asemănătoare. Reactivii utilizați provin de la firma MERCK și au calitatea p.a.



Determinările au fost efectuate cu un polarograf LP7e, folosind un înregistrator TZ-213S.

Soluția de bază: K_2SO_4 , 0,1 n.

Potențialele de semiundă au fost măsurate față de un electrod de sulfat mercurios normal (ENS).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Toți reactanții cuprinși în planul de cercetare sunt polarografic activi,^{4,5} dar nu toate polarogramele se pretează la evaluarea cantitativă cu precizia dorită (treapta morinei este greu reproducibilă), de aceea am urmărit parametrii polarografici pentru:

- ionul de zinc liber
- rutozid
- rutozid + Zn^{2+}
- morină + Zn^{2+}

Rezultatele obținute, prelucrate statistic, au fost concentrate în ecuațiile de regresie corespunzătoare și trecute în tabelul I.

Tabelul I

Sistemul studiat	Parametrii urmăriți	Ecuația corespunzătoare
Zn^{2+}	$\bar{i}_l$	$\bar{i}_l = (8,09 \pm 0,50)C - (3,18 \pm 0,76) \mu A$ $r=0,990; n=6; s_0 = \pm 1,4 \mu A$
	lg	$lg = (0,48 \pm 0,8) lg h_{Hg} - (0,20 \pm 0,02)$ $r = 0,960; n = 6; s_0 = \pm 0,12$
	$lg (\bar{i}_l - i)/i$	$lg (\bar{i}_l - i)/i = (6,07 \pm 0,44) E - (7,92 \pm 0,6)$ $r = 0,990; n = 7; s_0 = \pm 0,72$
	$lg (\bar{i}_l - i)/i$	$lg (\bar{i}_l - i)/i = (6,07 \pm 0,44) E - (7,92 \pm 0,6)$ $r = 0,990; n = 7; s_0 = \pm 0,72$
Rutozid	$\bar{i}_l$	$\bar{i}_l = (8,26 \pm 0,50)C - (1,30 \pm 0,19)$ $r = 0,967; n = 6; s_0 = \pm 1,12 \mu A$
	lg $\bar{i}_l$	$lg \bar{i}_l = (0,67 \pm 0,04) lg h_{Hg} - (0,56 \pm 0,1)$ $r = 0,975; n = 6; s_0 = \pm 0,08$
	$\bar{i}_l$	$\bar{i}_l = (6,26 \pm 0,49)C + (0,30 \pm 0,06) \mu A$ $r = 0,97; n = 6; s_0 = \pm 2,66 \mu A$
	lg $\bar{i}_l$	$lg \bar{i}_l = (0,54 \pm 0,07) lg h_{Hg} - (0,18 \pm 0,1)$ $r = 0,97; n = 6; s_0 = \pm 0,11$
Zn^{2+} + Rutozid	$lg (\bar{i}_l - i)/i$	$lg (\bar{i}_l - i)/i = (4,66 \pm 0,76) E - (6,37 \pm 1,2)$ $r = 0,990; n = 7; s_0 = \pm 0,59$
	$\bar{i}_l$	$\bar{i}_l = (5,91 \pm 0,49)C - (1,17 \pm 0,88) \mu A$ $r = 0,991; n = 6; s_0 = \pm 1,46 \mu A$
	lg $\bar{i}_l$	$lg \bar{i}_l = (0,58 \pm 0,08) lg h_{Hg} - (0,44 \pm 0,1)$ $r = 0,9997; n = 6; s_0 = \pm 0,13$
	$lg (\bar{i}_l - i)/i$	$lg (\bar{i}_l - i)/i = (4,95 \pm 0,41) E - (6,72 \pm 0,6)$ $r = 0,988; n = 8; s_0 = \pm 0,6$
Morină	$\bar{i}_l$	$\bar{i}_l = (5,91 \pm 0,49)C - (1,17 \pm 0,88) \mu A$ $r = 0,991; n = 6; s_0 = \pm 1,46 \mu A$
	lg $\bar{i}_l$	$lg \bar{i}_l = (0,58 \pm 0,08) lg h_{Hg} - (0,44 \pm 0,1)$ $r = 0,9997; n = 6; s_0 = \pm 0,13$
	$lg (\bar{i}_l - i)/i$	$lg (\bar{i}_l - i)/i = (4,95 \pm 0,41) E - (6,72 \pm 0,6)$ $r = 0,988; n = 8; s_0 = \pm 0,6$
	$lg (\bar{i}_l - i)/i$	$lg (\bar{i}_l - i)/i = (4,95 \pm 0,41) E - (6,72 \pm 0,6)$ $r = 0,988; n = 8; s_0 = \pm 0,6$

Se constată că în toate cazurile corelațiile sunt excelent liniare în acord cu ecuația lui Ilkovič, observându-se o modificare în panta drepte reprezentative și anume o scădere de la 8,09 în cazul ionului de zinc la 6,26, respectiv 5,91 în cazul combinațiilor zinc-morină, zinc-rutozid, ceea ce denotă formarea unui complex între cele două particule, în concordanță cu faptul că depolarizantul rezultat (având dimensiuni și masă moleculară mai mari) se transportă mai greu și furnizează o treaptă polarografică mai mică.

Această concluzie poate fi corelată cu variațiile potențialului de semiundă $E_{1/2}$. În timp

ce în cadrul aceleiași serii $E_{1/2}$ se schimbă doar într-o mică măsură, acest parametru, la compararea celor trei serii prezintă o deplasare incontestabilă:

$$\begin{aligned} E_{1/2}^{Zn^{2+}} &= -1,3031 \text{ V} \\ E_{1/2}^{Zn^{2+}}_{\text{morina}} &= -1,3575 \text{ V} \\ E_{1/2}^{Zn^{2+}}_{\text{rutozid}} &= -1,3670 \text{ V} \end{aligned}$$

de unde rezultă $\Delta E_{1/2} = -54,4 \text{ mV}$ în primul caz și $\Delta E_{1/2} = -63,9 \text{ mV}$ în cel de-al doilea caz.

Mărirea deplasării se explică prin transferul de electroni impedimentat în cazul ionului complexat.

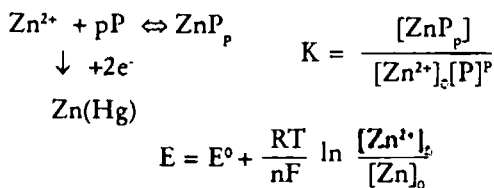
Din studiul dependenței curentului limită de înălțimea coloanei de mercur s-a desprins concluzia că pentru toate cele 3 cazuri corelațiile sunt excelent liniare, însă prezintă o ușoară deplasare paralelă una față de alta, fenomen explicat prin constantele de difuziune diferite.

Comparând pantele dreptelor în acest caz (0,48 pentru Zn^{2+} , 0,54 pentru complexul Zn-rutozid și 0,58 pentru complexul Zn-morina) constatăm că în timp ce zincul furnizează o treaptă de difuziune practic pură în prezența polifenolului această valoare este rezultanta mai multor efecte ce acționează simultan:

- a) un transport prin difuziune
- b) adsorbția complexului pe suprafața electrodului
- c) o contribuție cinetică datorită disocierii și recombinației complexului format.

În ceea ce privește stabilitatea complexelor formați, aceste date permit calcularea în limitele unor aproximări, a constantelor de formare corespunzătoare.

Aplicând următorul raționament (pentru simplificare am omis sarcina complexului) și uzând de metoda polarografică rezultă:



unde

P = ligandul (morina respectiv rutozidul în cazul nostru)

p = indicele de coordinare

K = constanta de formare a complexului, iar cu indicele "0" am notat concentrațiile respective pe suprafața electrodului.

Valoarea potențialelor de electrod în cazul reducerii reversibile a ionului complex și respectiv a celui simplu vor fi:

$$E_{(c)} = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{i_c - i}{i} \sqrt{\frac{D_c}{D_s}} - \frac{RT}{nF} \ln K - \frac{RT}{nF} \ln [P]^p$$

$$E_{(s)} = E_n + \frac{RT}{nF} \ln \frac{i_s - i}{i} \sqrt{\frac{D}{D_s}}$$

Deoarece $D \approx D_s \approx D_c$, valoarea deplasării potențialului de semiundă la formarea de complex va fi:

$$\Delta E_{1/2} = -\frac{0,059}{n} \lg K - \frac{0,058}{n} p \lg [P]$$

Folosind datele obținute, rezultă pentru cei doi ioni complecși:

$$\begin{aligned} Zn^{2+} - \text{morina} & \quad Zn^{2+} + \text{rutozid} \\ K=1,46 \cdot 10^5 \text{ dacă } p=1 & \quad K=2,91 \cdot 10^5 \text{ dacă } p=1 \\ K=2,92 \cdot 10^8 \text{ dacă } p=2 & \quad K=5,89 \cdot 10^8 \text{ dacă } p=2 \end{aligned}$$

CONCLUZII

Datele obținute din studiile polarografice efectuate pledează pentru formarea de complecși între flavonoidele studiate și zincul luat ca generator de complex.

Cei doi complecși au practic aceeași stabilitate, ceea ce sugerează că pentru formarea lor răspund elemente structurale identice sau apropiate: gruparea carbonilică din poziția 4 și cea hidroxică din poziția 5 (precizăm că în cazul determinărilor polarografice hidroxicul glicozidat în poziția 3 în cazul Rutozidului nu deranjează).

Valorile obținute concordă în limitele erorilor experimentale cu cele determinate prin alte metode și cunoscute din literatura de specialitate.^{6,7}

BIBLIOGRAFIE

- GEISMANN TA, HIRNER E - *Jurde*, Bot Rev 1952;19:77
- CSEDŐ K, FÜLÖP L, TÖKES B, SZANTHÓ CLAUDIA - *Date referitoare la stabilitatea polifenolilor de zmc de origine vegetală* - Sesiunea de Comunicări științifice IMF Târgu - Mureș, 26 sept 1986
- MICU DANIELA, BENCZE SZUSZÁNNÁ, TÖKES B, SUCIU GABRIELA - *Studiul polarografic al compușilor polifenolici*, Revista de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș, 1996; 42(1): 187
- BREZINA M, ZUMAN P - *Die Polarographie in der Medizin, Biochemie und Pharmazie*. Akademische Verlagsgesellschaft Geesg Porting k.G. Leipzig, 1956:30-34, 271-281
- VAN SUMERE CF, LEA PJ - *The biochemistry of plant phenolics*. Methods in Plant Biochemistry, Academic Press, London, 1993:29-73
- BREZEANU MARIA, SPACU P - *Chimia combinațiilor complexe*. Ed didactică și pedagogică, București, 1974
- BABKO AK, PILIPENKO AT - *Photometrie analysis*, MIR Publishers, MOSCOW, 1971:197-201

Studiul interacțiunii unor metilxantine cu analgezice

Marioara Monea, Gheorghe Feszt, Dianamaria Mistra, Sorina Cucuiet

Metilxantinele naturale: cofeina, teofilina și teobromina, ca și derivații lor semisintetici, se utilizează în terapie pentru efectele lor stimulante la nivelul sistemului nervos central, acțiunile vasodilatatoare, bronhodilatatoare și cardiostimulatoare. În terapie, cofeina intră și în compoziția unor preparate cu efect analgezic. Lucrarea se ocupă cu studiul unei eventuale interacțiuni dintre celelalte metilxantine - derivați ai teofilinei - cu analgezice opioide și neopioide. Substanțele studiate au fost următoarele: aminofilina (Miofilin), pentoxifilina, atât în sine cât și în asociere cu petidina (Mialgin), pentazocina (Fortral) și metamizol (Algocalmin). Pentru studiul efectului analgezic s-a folosit testul plăcii încălzite. Din analiza rezultatelor obținute se constată că metilxantinele testate prezintă efect analgezic propriu, semnificativ comparativ cu placebo, iar asocierile dintre metilxantine și analgezicele opioide și neopioide prezintă un mecanism aditiv privind efectul analgezic. Efectul cel mai puternic se observă în cazul asocierii dintre mialgin și miofilin, respectiv dintre algocalmin și miofilin. În concluzie, interacțiunea sinergică a celor două metilxantine cu analgezicele respective ni se pare utilă din punct de vedere terapeutic în tratamentul unor stări algice, mai ales de natură vasculară.

Cuvinte cheie: testul plăcii încălzite, metilxantine, analgezice opioide și neopioide

The natural methylxanthines : caffeine, theophylline and theobromine and their semisynthetic analogues are used in therapy for their stimulating effects on central nervous system as vasodilators, bronchodilators and inotropic agents. Caffeine is also used in analgesia, in so called "antineuralgia" combination. Our study evaluated some possible interactions between theophylline analogues and opioid and nonopioid analgesics. In experiences performed on mice with hot plate test we studied the substances: aminophylline (Miofilin), pentoxiphylline, as monotherapy and in association with pethidine (Mialgin), pentazocine (Fortral) and methamizole (Algocalmin). The results proved that methylxanthines have their own analgesic effect, significant in comparison with placebo, and the association with analgesics had an additive mechanism concerning the analgesic effect. The most powerful effect was obtained in these combinations: Mialgin-Miofilin and Algocalmin-Miofilin. In conclusion, the synergic interaction of both methylxanthines with these analgesic drugs seems to be useful in the therapy of pain, especially in the treatment of artheriopathies.

Key words: hot plate test, methylxanthines, opioid and nonopioid analgesic drugs

Metilxantinele naturale: cafeina, teofilina, teobromina sunt alcaloizi naturali prezenți în multe specii de plante (*Coffea arabica*, *Thea sinensis*, *Theobroma cacao*), fiind utilizate terapeutic, ca și derivații lor naturali, pentru efectele lor stimulante la nivelul sistemului nervos central, vasodilatatoare, bronhodilatatoare și cardiostimulatoare, cofeina intrând și în compoziția unor preparate cu efect analgezic.

Dintre medicamentele care conțin teofilina și derivați putem aminti: Miofilin - comprimate și fiole, Eufilin - comprimate, Pentoxifilin - comprimate, Xantinolnicotinat (Complamin) - un derivat de teofilină în asociere cu acid nico-

tinic. Teobromina se utilizează sub formă de pentifilină, respectiv Cosaldon, un preparat în asociere cu acid nicotinic.

Mecanismul intim de acțiune al metilxantinelor nu este suficient cunoscut. Astfel, au fost descrise acțiuni directe precum și acțiuni indirecte, cum ar fi cele consecutive eliberării de catecolamine. Concentrații mari de metilxantine provoacă o creștere a cantității de AMPc intracelular ca urmare a inhibării fosfodiesterazei. În concentrații apropiate de cele terapeutice cafeina și teofilina antagonizează competitiv acțiunea adenozinei. Cafeina acționează, de asemenea, prin eliberarea de calciu din reticulul sarcoplasmic favorizând contracția musculară.

Literatura de specialitate cuprinde date privind interacțiunea cafeinei cu analgezice, antiinflamatoare, unele deprimante centrale (benzodiazepine), diuretice, bronhodilatatoare și

cardiostimulante. Noi ne-am pus problema unei posibile interacțiuni benefice între celelalte metilxantine utilizate terapeutic (teofilina și derivații săi) și unele analgezice opioide și neopioide având în vedere că aceste metilxantine (utilizate în scop vasodilatator periferic și bronhodilatator) se asociază uneori cu analgezice.

Scopul lucrării a fost cercetarea unei posibile interacțiuni între doi derivați ai teofilinei: aminofilina (Miofilin) și pentoxifilina și unele analgezice opioide (petidina - Mialgin și pentazocina - Fortral) și neopioide (metamizol - Algocalmin).

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele au fost efectuate pe 325 de șoareci albi, masculi și femele proveniți de la Biobaza U.M.F. Tg. Mureș. Ca metodă analgezimetrică am folosit testul plăcii încălzite (hot plate test), în care se folosește un stimul

termic, reacția nociceptivă manifestându-se prin lîngarea labei șoricelului iar efectul analgezic se măsoară prin prelungirea timpului de latență a acestei reacții la 30 și 60 de minute după administrarea analgezicelor, exprimat în secunde și procentual față de valoarea inițială. Cu testul t-Student s-a realizat evaluarea statistică a rezultatelor calculându-se semnificația statistică a diferențelor dintre efectul placebo și tratamentele simple pe de o parte și cea a diferențelor dintre efectul asocierilor cu analgezice a metilxantinelor față de tratamentele simple, pe de altă parte.

Substanțele cercetate au fost administrate subcutanat în volum de 0,1ml/10g corp animal în următoarele doze :

- petidină (Mialgin) 15 mg/kgc,
- pentazocină (Fortral) 30mg/kgc,
- metamizol (Algocalmin) 200mg/kgc,
- aminofilină (Miofilin) 100mg/kgc,
- pentoxifilina 100mg/kgc.

Tabelul I. Interacțiunea metilxantinelor cu analgezice opioide în testul plăcii încălzite

Nr. crt.	TRATAMENT DOZA (mg/kgc)	Nr. animale	TRI (sec) M ± ES	Diferența TR (sec) la 30 min M ± ES	Diferența TR (sec) la 60 min M ± ES	Efect antinociceptiv %		Semnificația diferenței la 30' 60' p	
						la 30'	la 60'	30'	60'
1.	Ser fiziologic 0,1 ml/10 gc	25	17,0±1,0	5,6 ± 1,8	8,8 ± 2,7	8,2	16,5	0,01	0,01*
2.	Miofilin 100	35	17,8±0,9		15,7 ± 3,7	28,1	30,1	0,001	0,001*
3.	Pentoxifilin 100	30	16,7±0,7	7,0 ± 1,5	9,0 ± 2,2	13,1	16,8	0,001	0,001*
4.	Mialgin 15	30	19,8±0,9	8,2 ± 1,6	4,6 ± 2,1	16,4	9,2	0,001	0,05*
5.	Miofilin 100	20	16,6±1,0	29,3 ± 4,7	30,6 ± 7,3	53,5	57,3	0,001	0,01*
6.	+ Mialgin 15							0,001	0,01**
7.	Pentoxifilin 100	20	17,6±1,2	16,5 ± 3,3	7,3 ± 2,5	31,9	13,4	0,001	0,02*
8.	+ Mialgin 15							0,01	NS**
9.	Fortral 30	20	18,7±1,0	7,8 ± 2,4	10,0 ± 2,0	15,9	19,2	0,01	0,001*
10.	Miofilin 100	20	18,5±0,8	24,4 ± 4,4	12,7 ± 3,7	47,7	24,7	0,001	0,01*
11.	+ Fortral 30							0,001	NS**
12.	Pentoxifilin 100	20	17,7±0,7	25,1 ± 3,1	12,0 ± 2,7	47,3	22,5	0,001	0,001*
13.	+ Fortral 30							0,001	NS**
14.	Algocalmin 200	20	18,0±0,7	13,8 ± 3,0	11,2 ± 3,1	26,5	21,5	0,001	0,01*
15.	Miofilin 100	20	17,0±0,7	29,7 ± 3,8	28,5 ± 3,8	57,0	54,9	0,001	0,001*
16.	+ Algocalmin 200							0,001	0,001**
17.	Pentoxifilin 200	20	16,4±0,9	24,5 ± 3,8	15,1 ± 2,8	45,7	28,2	0,01	0,02**
18.	+ Algocalmin 200							0,001	0,001*
19.								0,001	NS**
20.								0,001	0,05***

Legenda TRI = timpul de reacție inițial; TR = timpul de reacție, * = test "t" calculat versus TRI, ** = test "t" calculat versus placebo
*** = test "t" calculat versus tratamentul numai cu analgezicul respectiv; NS = nesemnificativ, p = probabilitatea

REZULTATE

După cum reiese din datele cuprinse în tabel, în experiența efectuată cu ser fiziologic, timpul de reacție s-a prelungit semnificativ (p sub 0,01) la 30, cât și la 60 de minute după tratament, corespunzând unui efect analgezic de 8,2%, respectiv 16,5 % produs de placebo.

Miofilinul în doza utilizată a produs prelungirea semnificativă (p sub 0,001) a timpului de reacție atât la 30 cât și la 60 de minute, corespunzător unui efect analgezic de 28,6%, respectiv de 30,1%.

Pentoxifilina în doza utilizată a avut efect mai slab decât miofilinul prelungind totuși semnificativ (p sub 0,001) timpul de reacție, corespunzând unui efect analgezic de 13,1% la 30 de minute, respectiv 19,6% la 60 de minute după tratament.

Modificările în raport cu efectul placebo sunt ne semnificative.

Mialginul în doza utilizată a produs un efect antinociceptiv de 16,4%, respectiv de 9,2%, modificările fiind ne semnificative în raport cu efectul placebo.

Asocierea mialginului cu miofilin a produs intensificarea marcată a efectului realizând un efect antinociceptiv de 53,5% la 30 de minute, statistic foarte semnificativ față de efectul placebo (p sub 0,001); la 60 de minute acest efect fiind de 57,3%.

Fortralul a prelungit semnificativ timpul de reacție corespunzător unui efect antinociceptiv de 15,9%, respectiv de 19,2%, modificările fiind ne semnificative față de placebo.

Asocierea fortalului cu miofilin prelungeste timpul de reacție la 30 de minute în măsură puternic semnificativă în raport cu placebo (p sub 0,001), corespunzând unui efect antinociceptiv de 47,4%. Prolungirea timpului de reacție la 60 de minute corespunde unui efect antinociceptiv de 24,7% ce nu diferă semnificativ de efectul placebo.

Rezultate asemănătoare se observă și în urma asocierii fortalului cu pentoxifilină constatându-se un efect antinociceptiv de 47,3% la 30 minute după tratament, valori ce diferă semnificativ (p sub 0,001) în raport cu placebo. Efectul antinociceptiv (22,5%) consemnat la 60 de minute nu diferă semnificativ față de efectul placebo.

Algocalminul în doza utilizată a prelungit semnificativ (p sub 0,01) timpul de reacție la 30 de minute, respectiv la 60 de minute, corespunzător unui efect antinociceptiv de 26,5%, respectiv 21,5%, diferența față de placebo fiind statistic semnificativă (p sub 0,01) numai la 30 de minute după tratament.

Asocierea algocalminului cu miofilin a produs intensificarea marcată a efectului

corespunzător unui efect antinociceptiv de 57,0% și respectiv 54,8%. Efectul asocierii este mult superior în raport cu placebo.

Asocierea algocalminului cu pentoxifilină a prelungit semnificativ (p sub 0,001) timpul de reacție, corespunzător unui efect antinociceptiv de 45,7%, respectiv de 28,2%, valori care sunt semnificativ superioare față de placebo numai la 30 de minute după administrare.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

În literatura de specialitate există date referitoare la o oarecare acțiune analgezică a cafeinei și mai ales la sinergismul manifestat cu analgezice propriu-zise. Mult mai puține relatări se referă la proprietăți asemănătoare ale teofilinei. Nu avem la dispoziție însă astfel de referiri la alți derivați de metilxantine, printre care pentoxifilina.

Experiențele cuprinse în lucrarea de față confirmă efectul antinociceptiv propriu al miofilinului și totodată pun în evidență că pentoxifilina are o activitate asemănătoare dar mult mai slabă, care nu se deosebește semnificativ față de analgezia indusă prin placebo.

Studiind interacțiunea celor două metilxantine cu unele opioide am constatat că ambele metilxantine influențează în mod sinergic efectul antinociceptiv al mialginului administrat într-o doză care a avut efect propriu ce nu depășea efectul placebo.

Efectul fortalului a fost de asemenea intensificat prin asociere cu metilxantine, îndeosebi cu pentoxifilina, sinergismul manifestându-se însă numai la 30 de minute după administrare.

Efectul antinociceptiv al algocalminului s-a intensificat de asemenea în măsură semnificativă în urma asocierii cu miofilinul respectiv pentoxifilina.

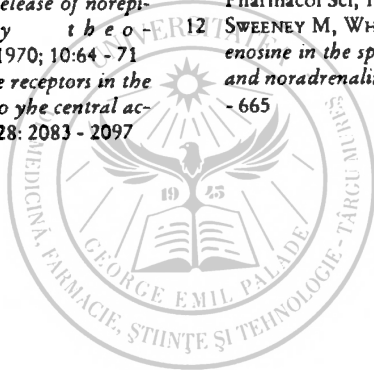
În ce privește mecanismul acțiunii antinociceptive al metilxantinelor, pe baza datelor din literatură se poate presupune rolul legării lor de receptorii purinergici (adenozinici) din neuroni deși participarea neurotransmisiei purinergice în nocicepție și modularea durerii este mult mai puțin cunoscută decât participarea sistemelor monoaminergice, serotoninergice. Ca alte posibilități pentru mecanismul de acțiune se poate invoca o eventuală eliberare de endorfine respectiv de noradrenalină în SNC de către metilxantinele studiate (Berkowits și colab.1976, Arnold și colab.1982). Aceste mecanisme pot fi amintite și în ce privește producerea sinergismului între metilxantine și opioide, cunoscut fiind faptul că în efectul antialgic al opioidelor intervine, printre altele modularea neurotransmisiei noradrenalinei în sistemul

nervos central. Sinergismul observat între metilxantine și metamizol poate avea la bază de asemenea o interacțiune centrală și anume influența neurotransmisiei purinergice și adrenergice asupra activității inhibitoare a metamizolului la nivelul sintezei prostaglandinelor prin blocarea enzimei ciclooxygenază.

Ca și aplicație practică, interacțiunea sinergică a celor două metilxantine studiate cu analgezicele opioide și cu algocalminul ni se pare utilă din punct de vedere terapeutic în tratamentul unor stări algice mai ales de natură vasculară.

BIBLIOGRAFIE

- 1 ARNAUD MJ - *The pharmacology of caffeine*. Prog Drug Res 1987; 31:273 - 313
- 2 BERKOWITZ B, SPECTOR S, TARVER J - *Release of norepinephrine in the central nervous system by theophylline and caffeine*. Eur J Pharmacol, 1970; 10:64 - 71
- 3 DALY J, BRUNS R, SNYDER S - *Adenosine receptors in the Central Nervous System: relationship to the central actions of methylxanthines*. LifeSci 1981; 28: 2083 - 2097
- 4 DELANDER G, HOPKINS C - *Interdependence of spinal adenosinergic, serotonergic and noradrenergic system mediating antinociception*. Neuropharmacology, 1987; 26:1791 - 1794
- 5 GROTTO M, DIKSTEIN S, SULMAN F - *Additive and augmentative synergism between analgesic drugs*. Arch Int Pharmacodyn. 1965; 155: 365 - 372
- 6 HERRICK - DAVIS K, CHIPPORI S, LUTTINGER D, WARD S - *Evaluation of adenosine agonists as a potential analgesics*. Eur J Pharmacol 1989; 162:365 - 369
- 7 MALEC D, MICHALSKA E - *The effect of methylxanthines on morphine analgesia in mice and rats*. Pol J Pharmacol Pharm 1988; 40:223 - 232
- 8 MISRA A, PONTANI R, VADLAMANI N - *Potentiation of morphine analgesia by caffeine*. Br J Pharmacol 1985; 84:789 - 791
- 9 PAALZOW G, PAALZOW L - *The effects of caffeine and theophylline on nociceptive stimulation in the rat*. Acta Pharmacol Toxicol, 1973; 32:22 - 32
- 10 SAWYNOK J, SWEENEY M - *The role of purines in nociception*. Neuroscience. 1989; 32:557-569
- 11 SAWYNOK J, SWEENEY M, WHITE T - *Adenosine release may mediate spinal analgesia by morphine*. Trends Pharmacol Sci, 1989; 10:186 - 189
- 12 SWEENEY M, WHITE T, SAWYNOK J - *Involvement of adenosine in the spinal antinociceptive effects of morphine and noradrenaline*. J Pharmacol Exp Ther, 1987; 243:657 - 665



Dibenzilidén-ciklohexanon származékok polarográfiás görbéinek kinetikus jellege és mennyiségi értelmezése

Tökés Béla¹, Sipos Emese²

Deși este demult cunoscut faptul că la reducerea electrochimică a grupării carbonil, procesul complex de electrod poate îngloba și deshidratarea anterioară transferului de electron, reacție chimică ce-i conferă un caracter cinetic, asemenea fenomene sunt rareori semnalate și studiate sistematic în literatura de specialitate. Raritatea manifestării acestui caracter se explică prin necesitatea îndeplinirii simultane a unor condiții structurale chimice complexe, atât a celor legate de factorii electronici, cât și a celor sterice. Autorii au demonstrat că, în cazul derivaților benziliden-ciclohexanonei, reducerea polarografică a grupării carbonil este controlată de o etapă cinetică, fapt ce rezultă din probele "diagnostice" uzuale cum sunt dependența de temperatură a curentului limită, respectiv energia de activare (surprinzător de mare) a procesului de transport (16-20 kcal/mol). Au fost calculate constantele de echilibru și constantele vitezei de hidratare ale compuşilor studiați. S-au interpretat efectele structurale ale substituenților asupra curentului cinetic. Concluziile rezultate pot fi extinse și asupra reactivității chimice și biologice a combinațiilor carbonilice.

Cuvinte cheie: polarografie, derivați carbonilici, curenți cinetici

Though it is long known that at the electrochemical reduction of the carbonyl group the complex electrode process may include a previous dehydration too before the electron transfer, that is a chemical reaction conferring it a kinetic character, such phenomena are rarely described and studied in literature. The rarity of the manifestation of this character may be explained by the necessity of simultaneous fulfilment of some complex chemical structural - both electronic and steric - conditions. The authors demonstrated that in the case of benzylidene-cyclohexanone derivatives the polarographic reduction of the carbonyl group is controlled by a kinetic step, fact resulting from the common "diagnostic" tests such as the temperature dependence of the limiting current, and the activation energy (surprisingly great) of the transport process (16-20 kcal/mol). The equilibrium constants and the hydration rate constants of the studied compounds were calculated. The substituent structural effects on the kinetic current were interpreted. The final conclusions may be extended upon the chemical and biological reactivity of the carbonylic compounds.

Key words: polarography, carbonyl derivatives, kinetic currents

A polarográfiás szempontból aktív, nagyszámú és változatos szerkezetű szerves vegyület közül a keton-származékok, mint a gyógyszergyártási technológiák kiinduló anyagai, közti- vagy végtermékei, meglepően gyakoriak.^{1,2,3,4} Ezek közé tartoznak a ciklohexanon származékai is, amelyek kémiai szerkezete lehetővé teszi célszerű addíciós és kondenzációs reakciók elvégzését a karbonil-funkció, illetve a két α -metilén csoport részvételével.^{5,6} A kémiai szerkezet és a biológiai hatás, illetve a kémiai szerkezet és a

polarográfiás jellemzők között fennálló elvi összefüggések ismerete, amelyek érvényességét gazdag tényanyag is alátámasztja,^{7,8,9,10,11,12} felveti az említett alapvegyület - főleg kondenzációs - származékai polarográfiás vizsgálatának fontosságát, mivel ezek a merések jelentős mértékben gazdagíthatják a tanulmányozott vegyületek biológiai hatására vonatkozó ismereteinket, illetve lehetővé teszik változásainak előrelátását. Ismeretes, például, hogy az egyes ciklohexanon-származékok az epekiválasztásra hatnak, és az utóbbi évtizedekben ennek a vegyületosztálynak számos képviselőjét, közöttük dibenzilidén-származékokat is, vezettek be a gyógyászatba.^{1,2,5,13}

Habár régóta ismeretes, hogy a karbonil-csoport elektrokémiai redukciója során a bonyolult elektród-folyamatban megjelenhet

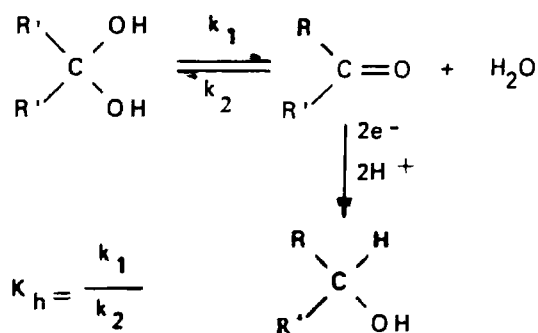
¹Fizikai Kémiai Tanszék, Marosvásárhely-i Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem

²Gyógyszertechnológia Tanszék, Marosvásárhely-i Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem

Szerkeztőszegbe érkezett 1998.06.23

Levél cím: Tökés Béla, Fizikai Kémiai Tanszék, Marosvásárhelyi OGYE, Gh. Marinescu 38 szám

egy, az elektronátlépést megelőző dehidratációs szakasz is, amely az egész jelenségnek kinetikai jelleget ad:^{4,14}



Hasonló folyamatokat a szakirodalom aránylag ritkán jelez, illetve részletes tárgyalásuk csaknem teljesen hiányzik. Ez avval is magyarázható, hogy a hidratációs-dehidratációs egyensúly beálltának összetett szerkezeti feltételei vannak.

Dolgozatunkban bebizonyítjuk, hogy a benzilidén-ciklohexanon-származékok esetében ezek a feltételek biztosítottak, és a karbonil-csoport polarográfiás redukcióját egy kémiai szakasz, a reakció-centrum dehidratációja ellenőrzi; ennek kinetikája határozza meg a depolarizátor bruttotranszportjának sebességét és jellegét.

KÍSÉRLETI RÉSZ

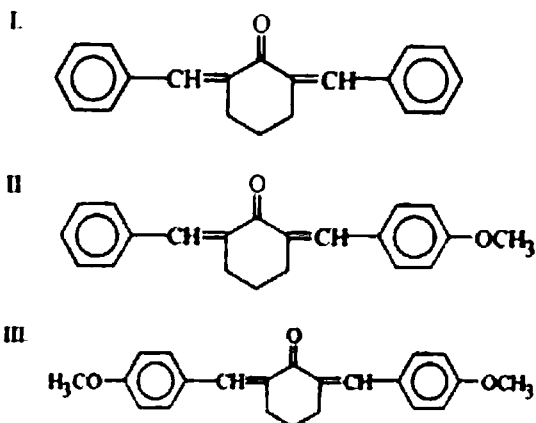
Anyagok és eszközök. A ciklohexanon-származékokat a Gyógyszerészeti Kar Szerves Kémia Tanszékén szintetizálták.⁵ A többi vegyszer ismert (Chinoin, Merck) cégek p.a. terméke.

A méréseket LP-7e polarográfával, H-típusú termosztátálható cellában végeztük. Az áram-potenciál-görbéket TZ 213 S írószerkezet rajzolta ki. Az állandó hőmérsékletet ($\pm 0,1^\circ\text{C}$) U-10 ultratermosztát biztosította. A féllépcső-potenciálokat telített kalomelektrodához (TKE) viszonyítva mértük.

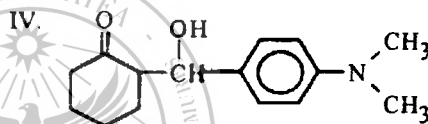
A mérés menete. A reakciósorozat tagjainak közös oldószereként 70 %-os etanol-víz keverék bizonyult a legmegfelelőbbnek. Ez ugyanis a lehető legkisebb alkoholtartalom, amely a legkevesbé oldódó depolarizátor oldatbavitelet is már lehetővé teszi, és ugyanakkor még jól kiértékelhető, csaknem ideális alaku polarográfiás lépcsők megjelenéséhez vezet. Alapoldatként 0,1 M ammónium-kloridot használtunk, az említett oldószerekben.

EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELESÜK

A vizsgált reakciósorozat tagjai az alábbiak:

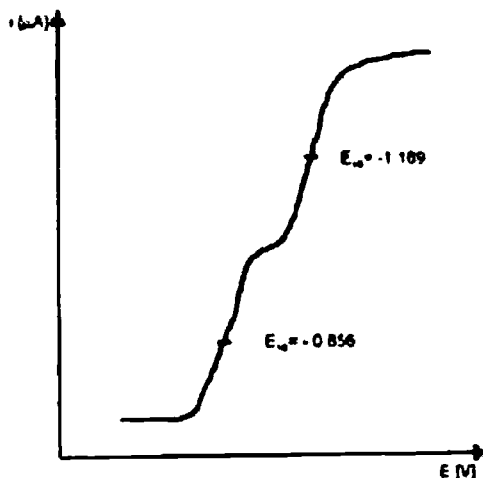


Kiegészítőleg, összehasonlításképpen tanulmányoztuk a 2-(α -hidroxil-4-dimetilamino-benzil)-ciklohexanon polarográfiás viselkedését is:



Ezek a vegyületek belátható szerkezeti okokból könnyebben (kevésbé negatív katódos potenciálokon) redukálhatók, mint a ciklohexanon.

A kiválasztott munkakörülmények között az I, II, III vegyület két lépésben redukálódik (1. ábra), míg a IV. depolarizátor egyetlen



1. ábra A dibenzilidén-ciklohexanon polarogramja
Alapoldat 0,1 m NH_4Cl 75 %-os etanol-víz
keverékoldószerben. $C = 1 \text{ mM}$.



2 ábra. A 2-(a-hidroxi-4-dimetilamino-benzil)-ciklohexanon polarogramja. Alapoldat: 0,1 M NH_4Cl 75 %-os etanol-víz keverékoldószerben. $C = 1 \text{ mM}$.

Elvégezve a polarográfias kutatásban ismert "diagnosztikai" próbákat,¹⁵ a következő válaszokhoz jutottunk ($C = \text{mM}$):

a) a határáram koncentrációfüggése (az I/1 és I/2 jelölések az adott vegyület első, illetve második lépcsőjére utalnak):

$$\text{I/1: } \bar{i}_h = (0,848 \pm 0,038)c + (0,127 \pm 0,110) \mu\text{A} \\ n=7; r=0,995; s_0 = \pm 0,155 \mu\text{A}$$

$$\text{I/2: } \bar{i}_h = 1,080 c^{0,156} \mu\text{A} \\ n=7; r=0,987; s_0 = \pm 0,045 \mu\text{A}$$

$$\text{IV: } \bar{i}_h = (6,58 \pm 0,24)c + (0,06 \pm 0,70) \mu\text{A} \\ n=7; r=0,997; s_0 = \pm 0,98 \mu\text{A}$$

b) a határáram függése a higanyoszlop nyomásától ($C = \text{cm}$):

$$\text{I/1: } \bar{i}_h = 58,08 h^{1,19} \mu\text{A} \\ n=7; r=0,992; s_0 = \pm 0,015 \mu\text{A}$$

$$\text{I/2: } \bar{i}_h = 18,66 h^{0,912} \mu\text{A} \\ n=7; r=0,995; s_0 = \pm 0,028 \mu\text{A}$$

$$\text{IV: } \bar{i}_h = 0,47 h^{0,76} \mu\text{A} \\ n=6; r=0,967; s_0 = \pm 0,012 \mu\text{A}$$

c) a határáram hőmérsékleti együtthatója és a transzport-folyamat aktiválási energiája:

$$\frac{\Delta \bar{i}_h}{\bar{i}_h \Delta T} \cdot 100 (\%K) \quad E^*_{tr} (\text{kcal/mol})$$

$$\text{I/1} \approx 5 \quad \approx 19,9 \pm 2,9$$

$$\text{I/2} \approx 4 \quad \approx 16,8 \pm 4,6$$

$$\text{IV} \approx 1,5 \quad \approx 4,7 \pm 0,1$$

Az aktiválási energiákat az

$$i_h = K \exp\left(-\frac{E_{tr}^*}{RT}\right)$$

összefüggés alapján számítottuk ki.¹⁵

A fellepcsőpotenciálok látszólag szokatlan módon viselkednek, egyetlen szokványos korrelációt sem teljesítenek. Például, a hőmérséklet növekedésével mindkét lépcső $E_{1/2}$ -potenciálja maximumon halad át, míg a depolarizátor koncentrációjától, illetve az ionerősségtől - a várakozással ellentétben - csaknem független.

Várható volt, természetesen, hogy a depolarizátorok kémiai szerkezetének változásai, azonos reakcióközpont (a karbonil-csoport) mellett, jól érzékelhetően tükröződjének fellepcsőpotenciáljaikban is. Zuman⁷ szerint:

$$\Delta E_{1/2} = P + M + S,$$

ahol P a poláros, M a mezomér és S a szterikus szerkezeti hatásokat fejezi ki. Reakció-sorozatunkban a fellepcsőpotenciálok szerkezettől való függése a következő táblázatba tömöríthető:

I. táblázat. Dibenziliden-ciklohexanon-származékok fellepcsőpotenciáljai ($-E_{1/2}$ V, TKE) és eltolódásai (mV) 0,1 M NH_4Cl 75%-os etanol-víz alapoldatban. $C = 1 \text{ mM}$.

Lépcső	I	II	III	II-I	III-II
1	0,780	0,835	0,850	55	15
2	1,070	1,185	1,225	115	40

Az eltolódások nem additívek, a lineáris szabadenergia-összefüggések nem teljesülnek.

Az eddig felsorolt eredmények közvetlenül értékesíthetők a minőségi és mennyiségi műszeres analitikában. Azonban a bennük sűrített információmennyiség ennel lényegesen több, és támpontot ad a felvetett kérdés megoldásához.

Az Ilkovič-egyenletből az I-III vegyületek esetén számított összelektroncsere, lépcsőnként, jó közelítéssel 0,5 az elméletileg elvárható 2 helyett, a többi kísérleti adattal és a depolarizátorok kémiai szerkezetével összhangban, úgy értelmezhető, hogy a lépcsők két geometriai izomér redukciójából származnak, míg az elméletileg számított határáramig hiányzó kb. 50% különbség polarográfiasan inaktív hidratált alakban van jelen az oldatban. A két alak között kialakuló egyensúly a felelős a határáram szokatlanul nagyfokú hőmérsékleti függéséért, illetve a transzportfolyamat szembeötlően nagy aktiválási energiájáért. Ezt a következtetést

alátámasztja a IV vegyület egylépcsős, kételektronos redukciója, amellyel az előbbi szerkezeti feltételek hiányoznak, sőt, a benzilgyököbe bevitt OH-csoport intramolekuláris hidrogénhid-kötéssel gátolja a reakciócentrum hidratációját. Észrevehető, hogy ebben az esetben a hőmérsékleti egyúttérítő és az aktiválási energia a diffúziós transzportra jellemző értéksávba esik, sőt, valamivel kisebb.

A bemutatott mechanizmust tovább bonyolítja a depolarizátorok adszorpciója az elektród felületén az elektronátvételt megelőző szakaszban. Ezt a megállapítást alátámasztja a határáramnak a higanytartály magasságától való függése, beleértve a IV depolarizátort is, amellyel kinetikus hatás nem lép fel. A határáram és a fellépcsőpotenciál említett hőmérsékleti függései tükrözik a ketfele (kinetikus és adszorpciós) hatás közötti kompetíciót: előbb a kinetikus hatás a meghatározó, majd a hőmérséklet növekedésével a deszorpció kerül előtérbe.

Ilyen bonyolult elektrokémiai reakcióban - ahol még a hidratációfok is változik - el sem várható, hogy a szerkezeti hatások additive jelentkezzenek a fellépcsőpotenciálokban.

A hidratációs egyensúlyi állandó és a sebességállandó értékek közelítő kiszámítása Koutecky elmelete alapján végezhető el,⁴ az alábbi összefüggés segítségével:

$$\frac{i_l}{i_d - i_l} = 0,81 \sqrt{K_h k_1 t_1}$$

Itt i_l a kísérleti (kinetikus) határáram, i_d pedig a feltételes diffúziós határáram, amelyet akkor észlelnének, ha a karbonilcsoport hidratációja nem lépne fel. Az elmondottakból következik, hogy az I eseten ($t_1 = 3,0$ s) $i_l/i_d \approx 0,5$, tehát $K_h \approx 1$ M és $k_1 \approx 0,5$ M⁻¹s⁻¹.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. A dibenzilidén-ciklohexanon-származékok alkoholos-vizes oldataiban a karbonil-csoport hidratált állapotban van. Ez meghatározza mind kémiai, mind pedig elektrokémiai viselkedését.

2. A polarográfias paramétereiből ki-számíthatók a hidratáció egyensúlyi és kinetikai jellemzői.

3. A vizsgált vegyületcsoport polarográfias viselkedéséből következtetni lehet az elektrokémiai reakció kémiai részfolyamatainak a mechanizmusára.

IRODALOM

1. KNOLL J - *Gyógyszertan*. 1,2 k, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1990
2. *** *Farmacopeea Română*. ed a X-a, Editura Medicală, București, 1993
3. BREZINA M, ZUMAN P - *Die Polarographie in der Medizin, Biochemie und Pharmazie*. Akad. Verlag, Leipzig, 1956
4. HEYROVSKY J, KUTA J - *Osnovy polarografii*. Mir, Moskva, 1965
5. BENCZE I - *Sinteza și studiul unor produși de condensare ai ciclohexanonei cu acțiune coleretică*. Lucrare de diplomă, IMF Târgu - Mureș, 1987
6. *** *Organikum, Organisch-Chemisches Grundpraktikum*. 3. Auflage, VEB, Berlin, 1964
7. ZUMAN P - *Substituent Effects in Organic Polarography*. Plenum Press, New York, 1967
8. TÖKÉS B - *Polarografia și posibilitățile ei de aplicare în practică și cercetarea farmaceutică*. Revista Medicală, Târgu - Mureș, 1973; 18:152-155
9. SUMI I, SCHWARTZ I - *Structură chimică- activitate biologică*. Editura Dacia, Cluj, 1974
10. SIMIONOVICI M, CARSTE A, VLĂDESCU C - *Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor*. Editura Medicală, București, 1983
11. TICHY M(ed) - *Quantitative Structure-Activity Relationships*. Akad Kiadó, Budapest, 1976
12. BODOR N, BUCHWALD P - *Drug Targeting via Retrometabolic Approaches*. Pharmacol Ther, 1997:1-27
13. SÁROSI EMESE - *Polarografia compușilor cu grupare carbonil și a derivaților acestora. Derivați ai benziliden-ciclohexanonei*. Lucrare de diplomă, IMF Târgu-Mureș 1989
14. MAIRANOVSKY SG - *Kataliticheskie i kineticheskie volny v polarografii*. Nauka, Moskva, 1966
15. TÖKÉS B - *Polarografia peroxidilor organici. Cercetări de structură și mecanism*. Teză de doctorat, Universitatea "Babeș-Bolyai", Cluj, 1970

Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor. Principiile de bază ale prospectării bazate pe retrometabolism și livrare la țintă

Tökés Béla

Progresele din ultimele decenii privind prospectarea medicamentelor au condus la schimbarea radicală a opticii cercetătorilor în acest domeniu. Principiile de bază și cele mai reprezentative rezultate obținute în cadrul acestei strategii au fost sintetizate cu ocazia primei Conferințe de Optimizare a Medicamentelor prin Retrometabolism (1st Drug Optimization via Retrometabolism Conference, Florida, 1997). Autorul, membru în Comitetul Internațional Consultativ de Organizare a Conferinței, prezintă ideile fundamentale ale acestei concepții (Retrometabolic Drug Design, RMDD) și metodologii noi, precum și direcțiile principale de îmbunătățire a indicelui terapeutic: concepția sistemelor chimice de livrare (Chemical Delivery Systems, CDS) și strategia medicamentelor moi (Soft Drugs, SD). Noua concepție combină relațiile cantitative clasice structură-activitate cu relațiile structură-metabolism.

Cuvinte cheie: prospectarea medicamentelor, retrometabolism, sisteme chimice de livrare, medicamente moi

The progress achieved in the past decades in drug design has changed radically the conception of the researchers in the field. The basic principles and the most significant results obtained by this strategy were synthesized at the 1st Drug Optimization via Retrometabolism Conference (Florida, 1997). The Author, member of the International Advisory Board of the Conference, summarizes the fundamental ideas of this new conception and methodology (Retrometabolic Drug Design, RMDD), as well as the main improvement directions of the therapeutic index of drugs: Chemical Delivery Systems approaches (CDS) and the Soft Drugs strategy (SD). This new conception combines the classic structure-activity relations (SAR) with the structure-metabolism relations (SMR).

Key words: drug design, retrometabolism, chemical delivery systems, soft drugs.

Ideea prospectării medicamentelor pe baza relațiilor dintre structura chimică și activitatea biologică este relativ veche.¹ Doar de câteva decenii a îmbrăcat însă o nouă formă, matematică în special, începând cu cercetările lui Hansch care a introdus drept parametru - în afară de constantele σ ale lui Hammett - coeficientul de hidrofobicitate π .^{2,3} Începând din anii 1980 se conturează și se impune din ce în ce mai mult și o altă concepție denumită *prospectarea medicamentelor bazată pe retrometabolism și livrare la țintă*, o abordare lansată în Center for Drug Discovery (University of Florida, USA) și inițiată de Nicholas Bodor.⁴

Acumularea rezultatelor și lărgirea ariei de aplicare a acestei strategii au condus la organizarea în anul 1997 a primei conferințe în acest domeniu (1st Drug Optimization via Retrometabolism

Conference, Florida, USA), urmând ca - răspunzând la interesul neobișnuit de viu cu care a fost însoțită⁵ - în 1999 să se organizeze cea de-a doua astfel de întâlnire a specialiștilor, cu un număr limitat (125 participanți) de invitați (2nd Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference, Florida, USA). Autorul acestor rânduri a fost invitat să facă parte din Comitetul Internațional Consultativ al celor două conferințe.

În cele ce urmează vom contura ideile de bază ale noii abordări.

Livrarea medicamentului la țintă, definită ca optimizarea indicelui terapeutic prin restrângerea activității farmacologice la un compartiment delimitat, este unul din cele mai importante scopuri ale cercetării farmaceutice.

Această definiție sumară privind realizarea unui răspuns farmacologic dorit într-un anumit compartiment, fără interacțiuni nedorite în alte compartimente, se distinge esențial de concepția

obișnuită asupra țintei biologice, după care ținta este un receptor specific medicamentului, iar obiectivul cercetării este îmbunătățirea livrării, afinității și fixării farmaconului față de acest receptor.

Dezvoltarea teoriei receptorilor a demonstrat că realizarea acestui deziderat nu este deloc simplă. În general, efectele toxice, nedorite ale compuşilor biologic activi apar paralel cu activitatea dorită. Prin urmare, chiar dacă se obține un medicament eficient, indicele terapeutic (definit ca raportul dintre efectul secundar, toxic nedorit și activitatea dorită) rămâne practic constant. Recunoașterea acestui fapt a condus la ideea că pentru creșterea indicelui terapeutic în prospectarea medicamentelor mai trebuie introduse și alte considerente.

Literatura farmaceutică din ultimele două decenii este foarte bogată în publicații referitoare la livrarea la țintă. Thomlinson⁸ a prezentat o abordare complexă incluzând atât patogenza bolii, cât și parametrii de livrare cum ar fi caracteristicile compartimentului, retenția medicamentului în acest compartiment, durata efortului, susceptibilitatea țesutului țintă și distribuția farmaconului. Acest mod de abordare a problemei este deosebit de important deoarece în multe cazuri patogenza a fost complet neglijată în prospectarea sistemului de livrare, ceea ce a pus sub semnul întrebării valabilitatea rezultatelor.

De asemenea, s-au făcut progrese deosebite și în privința clasificării livrării receptor - specifice a medicamentelor. O astfel de clasificare cuprinzătoare^{9,15} distinge livrări la țintă ("targeting") de ordinele 1, 2 și 3. Livrarea de ordinul 1 se referă la distribuția medicamentului la organul sau țesutul țintă. Cea de ordinul 2 reprezintă livrarea selectivă a medicamentului la celula țintă (de ex. la celulele canceroase), iar livrarea de ordinul 3 indică eliberarea la o țintă intracelulară a medicamentului. Friend și Pangburn¹⁶ au realizat o trecere în revistă exhaustivă a tuturor sistemelor de livrare a medicamentelor. După ei, sistemele de livrare la țintă se pot clasifica în precursori (prodrugs), sisteme transportoare (carrier) și pompe mecanice. Sistemele "carrier", la rândul lor, se pot grupa mai departe în sisteme de livrare macromoleculare, sisteme particulare și transportoare celulare.

Clasificarea cea mai rezonabilă a sistemelor de livrare la țintă a medicamentelor este bazată pe mecanism. Se pot distinge trei categorii majore ale acestor sisteme: fizice, biologice și chimice.

1. Sisteme fizice de livrare

În această clasă, livrarea controlată, la țintă, deci modificarea profilului de concentrație - distribuție al medicamentului se realizează cu ajutorul diverselor sisteme fizice.^{11,16} Primele

încercări în acest sens au avut drept obiectiv modificarea farmacocineticii medicamentului, livrarea fiind modificată fără afectarea esențială a specificității acestuia. Diferitele forme ale livrării fizice cum sunt folosirea polimerilor biodegradabili sau pompele osmotice, oferă o cale de realizare a unor concentrații cvasiconstante a medicamentului în sânge sau în țesutul țintă. Încercările bazate pe considerentul după care dacă un mecanism de livrare fizică este localizat la un anumit compartiment țintă se poate realiza o distribuție diferențiată în livrarea medicamentului și aplicate pentru eliberarea pilocarpinei în ochi dintr-un transportor polimer, respectiv a progesteronei dintr-un compus macromolecular administrat vaginal în scop contraceptiv, au dat rezultate sub așteptări.

2. Sisteme biologice de livrare

Această abordare pleacă de la recunoașterea posibilității de utilizare a anticorpilor monoclonali, ceea ce - în principiu - poate duce la un profil de livrare mult mai favorabil decât cea fizică.¹⁷ Există însă o serie de probleme legate de distribuția în corp a unui sistem conjugat de anticorp - medicament. Câteva din ele sunt: modificarea potențială a specificității anticorpilor prin conjugarea lor cu una sau mai multe molecule de medicament; problema stoichiometriei, adică a cantității de medicament pe care o poate transporta anticorpul în mod efectiv; scindarea enzimatică în momentul optim a legăturii dintre anticorp și medicament. În multe cazuri, acest proces critic din urmă, adică producerea concentrației locale necesare a medicamentului activ, reprezintă problema majoră a eficienței abordării.

În cele două cazuri prezentate principiul activ este un farmakon cunoscut. Îmbunătățirile potențiale ale eficienței acestor sisteme, prin modificarea livrării medicamentului folosind diverse sisteme fizice sau biologice, sunt limitate. Selectarea farmaconului cunoscut a fost realizată în multe cazuri pe baza profilului farmacocinetic/farmacodinamic cel mai favorabil, alegând în general pe cel cu durata de acțiune cea mai lungă. Optimizările de acest gen sunt îngreunate de necesitatea evitării vârfurilor prea înalte de concentrații. Rezultă că procesul de prospectare în vederea livrării eficiente la țintă a medicamentului și a creșterii indicelui terapeutic trebuie să se bazeze și pe alte considerente.

3. Livrarea la țintă prin abordare bazată pe prospectarea retrometabolică a medicamentelor.

Din informațiile generale și cunoștințele acumulate asupra metabolismului medicamentelor și sistemelor de enzime care produc aceste

transformări, rezultă fără echivoc că la prospectarea medicamentelor noi metabolismul lor trebuie luat în considerare.

Bodor⁶ a propus combinarea abordărilor pentru prospectarea medicamentelor bazate pe relațiile clasice structură chimică - activitate biologică (*relații de activitate structurală*, SAR) cu relațiile structură - metabolism (*relații de metabolism structural*, SMR). Această combinație a fost denumită *abordare retrometabolică a prospectării de medicamente* (RMDD).

În esență, orice moleculă introdusă în organism va fi modificată enzimatic (metabolism). Aceste transformări chimico-enzimatice sunt determinate în fond de structura ei.

Caracteristicile structurale determină direct ce fel de enzimă va acționa asupra moleculei și ce unitate structurală va fi modificată. În timpul procesului enzimatic din corp, însoțit de modificări în structura chimică, se schimbă nu numai proprietățile fizico-chimice ale moleculei inițiale, dar și activitatea ei biologică. Frecvent, unii din metaboliți devin biologic mai activi sau capătă alte tipuri de activități farmacologice față de compusul original. Adesea, unele procese oxidative care produc epoxizi și radicali liberi conduc la intermediari de scurtă viață foarte reactivi, de regulă toxici. În afară de aceasta, formarea metaboliților cu un asemenea tip de activitate și comportare farmacologică modificată va afecta nefavorabil caracteristicile farmacologice așteptate.

Metabolismul medicamentului este, fără discuție, un component foarte important în cercetarea și prospectarea medicamentelor. În strategiile generale curente de prospectare, acesta se ia în considerare prea târziu, într-o etapă mai avansată a cercetării. *Principiul de bază al prospectării medicamentului prin retrometabolism* (RMDD) este că metabolismul medicamentului trebuie luat în considerare într-o etapă foarte timpurie a prospectării pentru a se prevedea ulterior comportamentul farmaconului în organism. Noua entitate chimică, prospectată, va avea înglobată în structura sa moleculară specificitatea și selectivitatea farmaconului față de țintă. Strategia RMDD cuprinde două metode distincte în vederea îmbunătățirii indicelui terapeutic al medicamentului: realizarea unor *sisteme chimice de livrare* (*Chemical Delivery Systems*, CDS) și prospectarea de *medicamente moi* (*Soft Drugs*, SD).

Sistemele chimice de livrare sunt definite de Bodor și Brewster¹⁸ drept combinații chimice biologice inactive produse prin sinteze chimice cu formare de legături covalente între medicament (D) și molecule "carrier" (transportor) prospectate special sau alte grupări. Cel puțin o legătură chimică

trebuie ruptă pentru eliberarea componentului activ (D). Eliberarea lui D din CDS se realizează enzimatic. În acest mod, există două componente de bază pentru livrarea chimico-enzimatică a unui medicament sau pentru un sistem de livrare la țintă. Sunt însă excluse din această definiție "profarmaconii". Sistemele chimice de livrare se referă la un derivat chimic inactiv al medicamentului asupra căruia trebuie efectuate una sau mai multe modificări chimice pentru a genera un compus inactiv cu caracteristici de livrare impuse. Agenții de modificare sunt în general comparabili la mărime ca molecula derivatizată sau mai mici.

Modificările chimice aplicate au în general două scopuri. Unul este livrarea la țintă, celălalt are în vedere optimizarea proprietăților moleculare privind procesele de distribuție, eliminare și activare. Cea mai importantă grupare introdusă este trasorul organotrop (T), funcție care răspunde pentru livrarea, specificitatea și retenția față de țintă. Noțiunea de trasor organotrop o înlocuiește pe cea de "carrier" folosită anterior, pentru a evita confuziile privind sistemele chimice de livrare. Gruparea T reprezintă o clasă generală de grupări modificatoare care include funcții care produc livrarea la țintă prin modificarea proprietăților moleculare ale întregii molecule, ca un rezultat al unor conversii enzimatică, dar mai înglobează și grupări farmacofore care vor fi convertite enzimatic în funcții active. În acest mod, distincția între T și "carrier" devine clară. Unitatea "carrier" este o funcție, o moleculă sau o macromoleculă care transportă molecula de medicament la ținta dorită. Noțiunea de "carrier" se asociază cu un transport specific sau cu o interacțiune cu receptorul, în timp ce gruparea T indică mai mult tendința și rezultatul procesului, adică concentrarea medicamentului la locul de acțiune, pe cale chimico-enzimatică.

În afară de gruparea T, frecvent sunt introduse în medicament și alte funcții, numite "funcții protectoare" (F) care servesc drept modificatoare de lipofilie sau protectoare ale unor grupări funcționale din molecula de medicament. Astfel, un CDS se poate defini ca un medicament modificat cu un T și cu atâtea funcții F câte sunt necesare. Acest mod de clasificare distinge și profarmaconii clasici de CDS, profarmaconii conținând în general una sau mai multe funcții F, adică ei sunt derivatizați în vederea înlesnirii livrării generale și conferării unor proprietăți farmacologice modificate, dar nu conțin funcții T.

Cealaltă clasă a RMDD, net diferită de CDS, cea a "medicamentelor moi", poate fi considerată ca o abordare specială a livrării medicamentului la țintă. Acest concept și primele lui aplicații au fost introduse pentru prima oară în 1980¹⁹⁻²¹ și

revăzute apoi de mai multe ori. La sesiunea specială a IUPAC-IUPHAR (1981), conceptul de prospectare prin SD a fost prezentat și dezbătut în comparație cu conceptul de prospectare a medicamentelor cu metabolism zero (medicamente dure, hard drugs, HD) al lui Ariens.²² Această dezbateră publică a contribuit dramatic la acceptarea și utilizarea crescândă a concepției de includere a metabolismului medicamentelor în prospectarea de medicamente moi. O trăsătură comună dintre SD și CDS este că amândouă sunt bazate pe modificări chimice strategice ale unei molecule de bază (cap de serie) și pe conversii enzimatică în vederea îndeplinirii rolului lor terapeutic de livrare a medicamentului la țintă.²³ Diferența principală constă însă în faptul că în timp ce CDS este inactiv și necesită reacții enzimatică secvențiale pentru livrarea la țintă sau/și activare, SD este un agent biologic activ, urmând să fie dezactivat într-un mod previzibil și controlabil după ce și-a îndeplinit rolul său terapeutic de trasor organotrop.^{19,20,24} În general, medicamentele moi se comportă foarte diferit față de farmaconii tradiționali (Figura 1). Medicamentele parcurg mai multe etape metabolice complexe până la metabolii analogi $M_1, \dots, M_n$ și intermediarii reactivi. Esențial este că aceste sisteme simplifică, într-un mod prevăzut în prospectare, profilul de transformare - distribuție

- activitate față de cel caracteristic medicamentului de bază. Medicamentele moi sunt active și, prin urmare, ele vor produce acțiunea farmacologică dorită la locul de aplicare, dar ele vor fi dezactivate metabolic printr-un proces enzimatic prevăzut într-o singură etapă, formându-se specia inactivă (M). Tocmai această proprietate poate fi folosită apoi la înlesnirea livrării medicamentului la țintă. Atunci când SD se aplică la locul de acțiune ales, extern sau intern, el produce efectul farmacologic local dar, cum este distribuit de la acest loc, se dezactivează după un mod programat prin structura lui, prevenindu-se astfel efectele secundare nedorite în alte compartimente ale corpului. În timp ce SD, în virtutea afinității lui, poate interacționa cu receptorii din compartimentul țintă, din cauza metabolizării el nu poate activa aceeași specie de receptori în alte părți ale corpului. Pe baza abordării medicamentelor moi pot fi generate diferențe foarte semnificative în distribuția medicamentului considerat, prin impunerea retroactivă, prin prospectare, a unui metabolism avantajos. Această caracteristică este evident opusă față de cea a CDS, la care concentrațiile locale sunt produse prin conversia enzimatică secvențială a acestor sisteme în compartimentul dorit. În cazul extrem, ideal, CDS poate fi transformat în medicament numai la locul de acțiune dorit și în nici un alt compartiment al

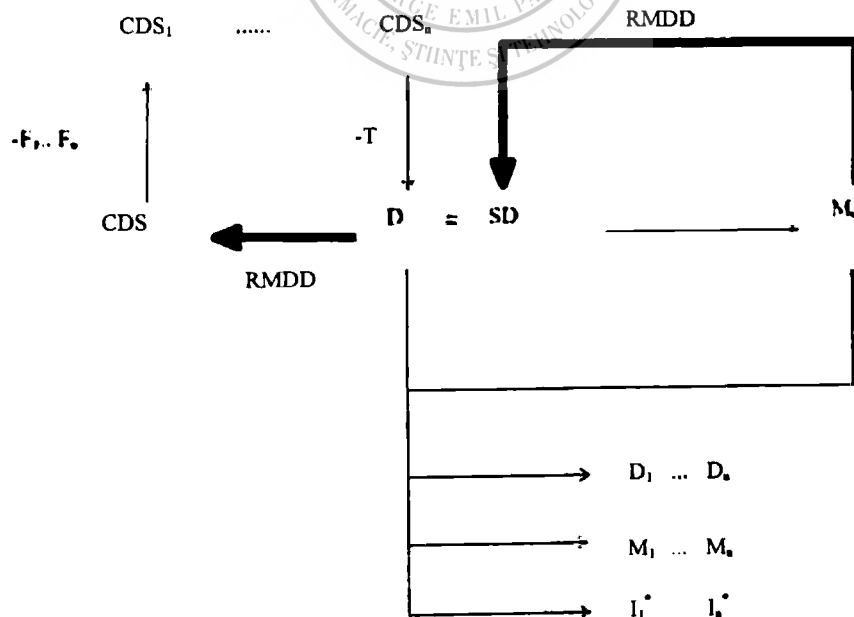


Figura 1. Schema generală RMDD incluzând prospectarea prin CDS și SD. Notății: D - medicament, $M_1, \dots, M_n$ - metaboliti inactivi, $D_1, \dots, D_n$ - metaboliti analogi, $M_1, \dots, M_n$ - alți metaboliti; $I_1^*, \dots, I_n^*$ - intermediarii potențial reactivi; CDS₁, CDS_n - metaboliti ai CDS inițial, formați în urma conversiei metabolice secvențiale în care sunt îndepărtate funcțiile modificatoare F și gruparea T

organismului, în timp ce la SD medicamentul va fi prezent unde a fost introdus (locul de acțiune), dar va lipsi complet în restul corpului din cauza dezactivării enzimatic selectiv în toate celelalte compartimente.

Trebuie menționat și un alt aspect. Copleșiți de ideea fascinantă a prospectării unor modele moleculare tridimensionale, adecvate anumitor receptori, chimiștii farmaciști uită frecvent că înainte de a atinge orice țintă programată, molecula farmaconului trebuie să învingă mai multe obstacole: ea trebuie nu numai să ocolească (by-pass) anumite celule, membrane, enzime de metabolizare, dar mai trebuie să răspundă și la o serie de cerințe de solubilitate, stabilitate, repartiție, distribuție ș.a. Nu este de mirare deci că, după un început mult întârziat - în cea de-a doua jumătate a acestui secol - coeficientul de repartiție (în special între n-octanol și apă, $lg P_{o/a}$) a devenit unul din cei mai adecvați parametri în chimia medicală. Chiar și parametrii moleculari mai puțin spectaculoși cum sunt volumul molecular, aria suprafeței moleculi, momentul dipolar și polarizabilitatea electronică pot fi importanți ochilor experimențati, reducând semnificativ ponderea eșecurilor survenite în cazul studiilor exclusiv biologice sau chimice atunci când se trece de la cercetările efectuate "in vitro" la aplicații "in vivo".²⁵⁻²⁷ Rezultă că și aceste considerente fizico-chimice, la fel ca și cele de metabolism trebuie să facă parte din prospectarea noilor medicamente numită RMDD. În ultimii ani, această strategie a progresat vertiginos și datorită introducerii și dezvoltării metodelor computerizate în prospectare.

În următoarele note ale acestei lucrări vom prezenta detaliat principiile abordărilor CDS și SD, respectiv ale prospectării asistate de calculator, exemplificate cu cele mai semnificative și convingătoare medicamente verificate și în practică.

BIBLIOGRAFIE

1. SIMIONOVICI M, CÂRSTEA AL, VLADESCU C - *Cercetarea farmaceutică și prospectarea medicamentelor*. Ed Medicală, București, 1983
2. SIMON Z - *Biochimie cuantică și interacții specifice*, Ed Științifică, Cluj, 1973
3. SIMON I, SCHWARTZ I - *Structură chimică-activitate biologică*. Ed Dacia, Cluj, 1974
4. TICHY MILON - *Quantitative structure - activity relationships*. Akad Kiadó, Budapest, 1976
5. MOTOC I - *Structura moleculelor și activitatea biologică*, Ed Facla, Timișoara, 1980
6. BODOR N, BUCHWALD P - *Drug targeting via retrometabolic approaches Pharmacol Ther*, 1997, 76:1-27
- 7**. 1st Drug Optimization via Retrometabolism Conference. Abstract of Lectures. Center for Drug Discovery, Florida, 1997
8. TOMLINSON E - *Theory and practice of site-specific drug delivery*. Adv Drug Del Rev, 1987; 1:87-164
9. WIDDER KJ, SENYEI AE, RANNES DF - *Magnetically responsive microspheres and other carriers for the biophysical targeting of antitumor agents* Adv Pharmacol Chemother, 1979; 16:213-271
10. POSTE G, KIRSH R, KOESTLER T - *The challenge of liposome targeting in vivo*. In: Liposome Technology, Vol III, CRC Press, Boca Raton, 1984:1-28
11. POZNANSKY MS, JULIANO MS - *Biological approaches to the controlled delivery of drugs: a critical review* Pharmacol Rev, 1984; 36:277-287
12. GARDNER CR - *Potential and limitations of drug targeting: an overview*. Biomaterials, 1985; 6:153-160
13. TOMLINSON E, DAVIES SS - *Site - Specific drug delivery: Cell Biology, Medical and Pharmaceutical Aspects*. John Wiley and Sons, New York, 1987
14. RANADE VV - *Drug delivery systems I. Site - specific drug delivery using liposomes as carriers* J Chim Pharmacol, 1989; 29:685-694
15. MEJER DKE, JANSEN RW, MOLEMA G - *Drug targeting systems for antiviral agents: options and limitations*. Antiviral Res., 1992, 18: 215 - 258.
16. FRIEND DR, PANGBURN S - *Site - specific drug delivery*. Med Res Rev, 1987; 7:53-106
17. IHLER GM, GLENN RH, SCHUNKE FW - *Enzyme loading of erythrocytes*. Proc Natl Acad Sci USA, 1983; 70:2663-2666
18. BODOR N, BREWSTER ME - *Chemical delivery systems*. In: Juliano R (ed): Handbook of Experimental Pharmacology, Targeted Drug Delivery. Vol 100, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1991:231-284
19. BODOR N, KAMINSKI JJ, SELTE S - *Soft drugs. 1. labile quaternary ammonium salts as soft antimicrobials*. J Med Chem., 1980; 23:469-474
20. BODOR N, KAMINSKI JJ - *Soft drugs. 2. soft alkylating compounds as potential antitumor agents* J Med Chem, 1980; 23:566-569
21. BODOR N, WOODS R, RAPER C et al - *Soft drugs. 3. A new class of anticholinergic agents* J Med Chem, 1980; 23:474-480
22. DE WINTER ML - *Strategy in drug research*. Trends Pharmacol Sci, 1982:132-134
23. BODOR N - *New methods of drug targeting*. In: Mechoulam R, Agranat (ed): Trends in Medicinal Chemistry '90 Blackwell Scientific Publications. Oxford, England, 1992:35-44
24. BODOR N, SLOAN K, LITTLE R, SELK S, CALDWELL L - *Soft drugs. 4.3 - spirothiazolidines of hydrocortisone and its derivatives*. Int J Pharm, 1982; 10:307-321
25. DEWAR M, JS, ZOEBSCH E G, HEALY EF, STEWART JJP - *AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model*. J Am Chem Soc, 1985; 107:3902-3909
26. BODOR N, GABANYI Z, WONG CK - *A new method for the estimation of partition coefficient*, J Am Chem Soc, 1989; 111:3783-3786
27. BODOR N, BUCHWALD P - *Molecular size based approach to estimate partition properties for organic solutes*. J Phys Chem, 1997; B101:3404-3412

Utilizarea unui preparat vegetal în tratamentul antiinflamator al parodontopatiilor marginale cronice

Dan Virginia¹, Alexandru Monea¹, Mihály Péter²

Cercetările fundamentale din ultimii 30 de ani au stabilit incontestabil că placa microbiană ce se acumulează la interfața dinte - gingie reprezintă cauza majoră a inflamației gingivale care ulterior se poate transforma în parodontită marginală. Studiile întreprinse de numeroși cercetători (LOE, 1970; SYED și LOESCHE, 1978) au demonstrat că o anumită cantitate de microorganisme acumulată este compatibilă cu sănătatea gingiei. Când această cantitate este depășită de 2 - 3 ori, apare inflamația gingivală. Din considerentele enunțate rezidă necesitatea ca prin mijloacele de combatere a plăcii bacteriene (mecanice sau chimice) să realizăm scăderea microflorei de la nivelul interfeței gingiei la un nivel compatibil cu starea de sănătate a acesteia. Scopul lucrării a constat în urmărirea eficacității unui preparat vegetal de Polifenolat de Zinc de *Morus sp.* - testat în prealabil in vitro - în tratamentul gingivitelor și parodontitelor marginale cronice superficiale. Preparatul vegetal sub formă de gel a fost aplicat în șanțul gingival sau pungile gingivale la un număr de 15 pacienți ce prezentau gingivite sau parodontite marginale cronice superficiale, după ce în prealabil li s-a efectuat tratamentul preliminar ce a constat în igienizarea profesională și instruirea în combaterea acumulării de placă microbiană. Statusul parodontal înainte și după tratament a fost evaluat cu ajutorul indicelui de placă, a indicelui gingival și a celui de sângerare a papilei interdentare. Pentru a conferi o obiectivitate mai mare aprecierii eficacității extractului vegetal, au fost recoltate probe microbiologice concomitente. Rezultatele au demonstrat acțiunea favorabilă asupra sângerării gingivale, a diminuării secrețiilor din pungă și a celorlalte semne de inflamație gingivală.

Cuvinte cheie: parodontopatii marginale, polifenolat de zinc

*Fundamental research in the last three decades has demonstrated that gingival plaque is the main cause for gingivitis and periodontal disease. However, a certain amount of microorganisms is compatible with gingival health (LOE, 1970; SYED and LOESCHE, 1978) and only if this amount is exceeded 2 to 3 times, gingival inflammation will occur. Therefore, the aim of all plaque control procedures should be the reduction of bacteria to a level which allows the gingiva to remain healthy. The purpose of this study was to assess the efficiency of zinc polyphenol, as a plant compound obtained from *Morus specia*, in the treatment of gingivitis and chronic superficial periodontitis. The agent, in the form of a gel, was placed into the sulci or into the gingival pockets of 15 patients with gingivitis or chronic superficial periodontitis but only after they have been subjected to a thorough professional prophylaxis and instructed in optimal mechanical plaque control. The following indexes have been registered before and after the treatment: Plaque Index, Gingival Index and Papilla Bleeding Index. For more impartiality, microbiologic samples have been collected and analysed. The results indicate a reduction of gingival bleeding and other signs of gingival inflammation.*

Key words: periodontal disease, zinc polyphenol

Cu toate controversele existente încă referitoare la ipoteza „specificității” sau „nespecificității” microorganismelor din placa dentară microbiană ce declanșează afecțiunea (Theliade - 1986), metodele de tratament includ obligatoriu scăderea patogenității acestui fac-

tor cauzal paralel cu favorizarea retrocedării modificărilor fiziopatologice ce caracterizează inflamația din aparatul de susținere al dintelui. În tratarea acestor afecțiuni s-au preconizat o serie de mijloace medicamentoase, începând cu antisepticele obișnuite, chimioterapice, antibiotice, corticoizi și enzime, (Kornman & Karl (1982), Quirynen M și colab. (1990), Gordon & Walker (1993), Greenstein G (1993), Hanioka și colab. (1994), Uthaiwan Kan- chanakamol și colab. (1995)),^{6,11,3,4,5,12} tratamente care de multe ori nu au acționat favorabil.

¹Clinica de Odontologie și Parodontologie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

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

Primit la redacție 02.06.1998

Adresa pentru corespondență: Dan Virginia, Clinica de Odontologie și Parodontologie I, UMF, Târgu - Mureș, str. Gh. Marinascu nr. 38

Tratamentul trebuie să urmărească stimularea mecanismelor de refacere a țesuturilor lezate, proces vital, dinamic, influențat de o serie de factori exogeni și endogeni. În acest scop mijloacele terapeutice trebuie să nu lezeze țesuturile vitale ale mucoasei tratate.⁷

Din categoria acestor mijloace biologice de tratament face parte utilizarea preparatelor vegetale, ținând cont de faptul că plantele și produsele lor au constituit din cele mai vechi timpuri singurele medicamente utilizate în terapia diferitelor afecțiuni generale și stomatologice.

În stomatologie au fost utilizate clorofila - componentă a pastelor de dinți, apelor de gură - pentru efectul bacteriostatic, cicatrizant și dezodorant, azulenul - produs aromatic extras din mușețel, utilizat mult în tratamentul gingivitelor și stomatitelor.

În dorința lărgirii arsenalului terapeutic cu noi extrase vegetale, colectivul Facultății de Farmacie Cluj - Napoca (Viorica Hodișan și Suciu Gh)¹⁰ a preconizat și sintetizat o serie de preparate vegetale utilizate în stomatologie pentru efectul lor antimicrobian, cicatrizant. Dintre acestea amintim: Aftogeranilul, Parodontolul, apa de gură, pasta cicatrizantă, soluția pentru lărgirea șanțului parodontal.

Gafar M și colab. (1989)² au studiat atât clinic, cât și microbiologic produsele complexe originale pe bază de propolis.

Din această cercetare rezultă că aceste preparate nu dau reacții secundare, au acțiune antimicrobiană și antimicotică în special asupra *Candida albicans*.

În consecință, aceste produse reprezintă un adjuvant prețios al terapiei parodontale, în special în forma sa inflamatorie, prin efectele antimicrobiene, antimicotice, antiinflamatorii și cicatrizante.

S-au mai preconizat și experimentat și alte formule medicamentoase. Astfel, preparatele obținute pe bază de extract fluid și tinctură din *Ocinum Basilicum* - busuioc, *Symphylum Officinale* L. - tătănească și-au dovedit eficiența antiinflamatorie în parodontopatiile cronice marginale, în stomatitele eritematoase și stomatitele ulcero - necrotice.

Colectivul Facultății de Farmacie și Stomatologie din Târgu - Mureș (Mărioara Monea și Monea Alexandru (1992)^{1,8}) a testat prin studii experimentale și clinice efectul antibacterian al Polifenolatului de Zinc de *Filipendula Ulmaria*, pentru posibilitatea folosirii lui ca medicament antiinflamator în parodontopatiile marginale cronice.

Rezultatele acestui studiu au indicat că Polifenolatul de Zinc de *Filipendula Ulmaria* inhibă aproape în toate cazurile dezvoltarea

bacteriilor din placa dentară microbiană și din acest considerent poate fi folosit ca adjuvant la tratamentul convențional.

Angela Pop și Viorica Hodișan (1996)¹⁰ au testat valoarea clinică a două preparate realizate pe bază de extract de flori de tei - *Tiliae Flos*. Rezultatele tratamentului mai multor afecțiuni inflamatorii ale mucoasei bucale: gingivita marginală, stomatita eritematoasă, afte cronice bucale și stomatita ulcero-necrotică au dovedit efectul antiinflamator, de scurtare a perioadei de stimulare a fenomenului de cicatrizare și vindecare fără recidive a acestor preparate.

Lipsa de toxicitate, de fenomene secundare, accesibilitatea largă în aplicarea locală, fac posibilă aplicarea preparatelor vegetale cu bune rezultate clinice și la tratamentul ambulatoriu.

Pornind de la aceste rezultate, în ideea utilizării unor medicamente biologice, fără efecte toxice sau reacții adverse, medicamente care să stimuleze potențialul biologic de vindecare a parodontiului marginal concomitent cu efectul antibacterian și antifungic, lucrarea de față și-a propus să stabilească valoarea terapeutică a Polifenolatului de Zinc de *Morus* sp. - extract vegetal neutilizat până în prezent în tratamentul parodontopatiilor marginale cronice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Investigațiile noastre clinice s-au limitat la un număr de 15 pacienți parodontopați selecționați în serviciul de parodontologie al Clinicii de Odontologie și Parodontologie din Târgu - Mureș. În selectarea pacienților nu ne-am ghidat după factorul sex sau vârstă, ci am luat în considerare forma clinică de parodontopatie: gingivita marginală sau parodontita marginală cronică superficială (Figura 1).

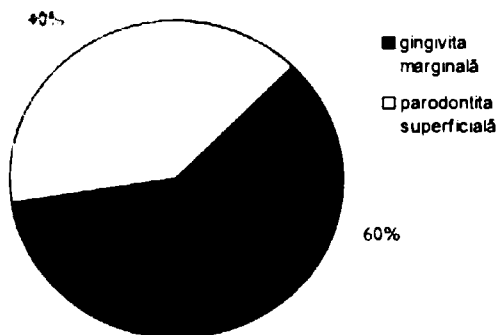


Figura 1. Incidența îmbolnăvirilor parodontale la lotul de pacienți parodontopați examinați

Am exclus din investigație formele acutizate, unde în mod incontestabil se impune folosirea unei medicații antiinflamatorii pentru jugularea fenomenelor acute.

Subiecților investigați li s-a apreciat inițial statusul parodontal folosind indici de circulație mondială:

- indicele gingival (Løe & Sillnes, 1968)
- indicele de placă (Sillnes & Løe, 1968)
- indicele de sângerare al papilei (PBI), paralel cu consemnarea prezenței sau absenței secrețiilor, a pungilor adevărate sau false.

Toți acești indici s-au înregistrat pe o foaie de observație codificată, la început de tratament și apoi după efectuarea igienizării, după aplicarea locală a Polifenolatului de Zinc de Morus sp. pentru evaluarea rezultatelor și analizarea statistică a lor. De asemenea, la fiecare pacient s-au efectuat recoltări de placă dentară la început de tratament de pe suprafețele vestibulare și linguale ale dinților. După igienizare și aplicarea pastei semifluide de Polifenolat de Zinc 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 al zonelor enumerate.

Cu ajutorul unor microtamponoane sterile s-au efectuat 2 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. Al patrulea tampon (cu care s-au făcut recoltări) 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 incubate în termostat la 37° C timp de 24 ore pentru geloză sânge și 48-72 ore pentru bulionul VF.

În continuare s-a recurs la identificarea germenilor crescuți.

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 și colab. (1982).⁹

După îndepărtarea factorilor de microiritație și instruirea pacienților în combaterea acumulării de placă dentară prin mijloace mecanice am recurs la administrarea Polifenolatului de Zinc, produs ce se prezintă sub formă de gel semifluid, substanța având ca vehicul metilceluloză mucilag 5%.

Preparatul a fost introdus în fiole speciale și aplicat în șanțurile gingivale și pungile parodontale cu ajutorul seringii speciale Carpule.

Menținerea substanței în contact îndelungat cu țesuturile din jurul dinților a fost realizată prin acoperirea regiunii cu pansament parodontal.

S-au executat în medie 5-7 ședințe de tratament la interval de 2 - 3 zile.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

I. Rezultatele clinice s-au apreciat după evoluția subiectivă și obiectivă a leziunii parodontale tratate. Subiectiv s-a constatat diminuarea durerii, a senzației de tensiune, prurit gingival și jenă la masticăție până la dispariția în totalitate a simptomatologiei. Obiectiv s-a remarcat amendarea sau dispariția semnelor de inflamație parodontală: dispăre edemul inflamator, se ameliorează culoarea parodontiului de înveliș, diminuează sau dispăre sângerarea la palpare (Figurile 2-10). Ameliorarea

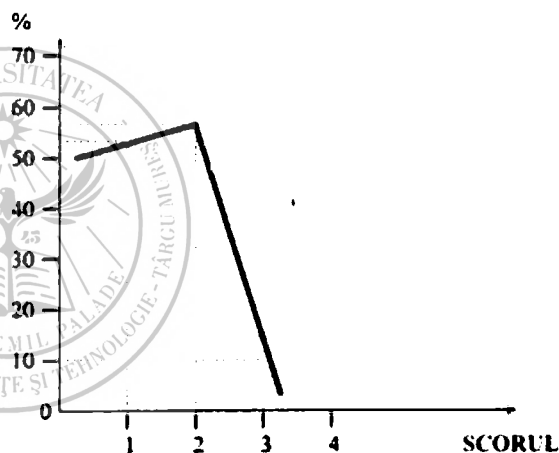


Figura 2. Reprezentarea grafică a indicelui de placă (Sillnes & Løe) înainte de igienizare

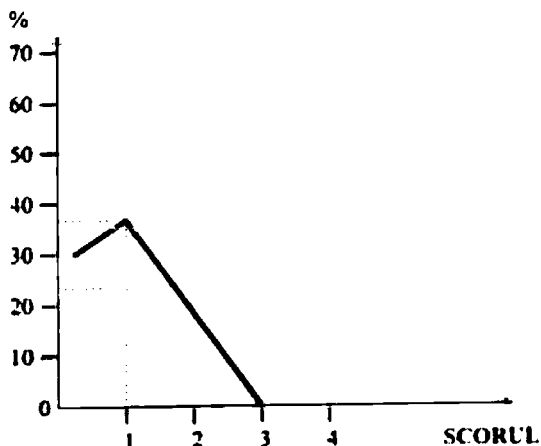


Figura 3. Reprezentarea grafică a indicelui de placă (Sillnes & Løe) după igienizare

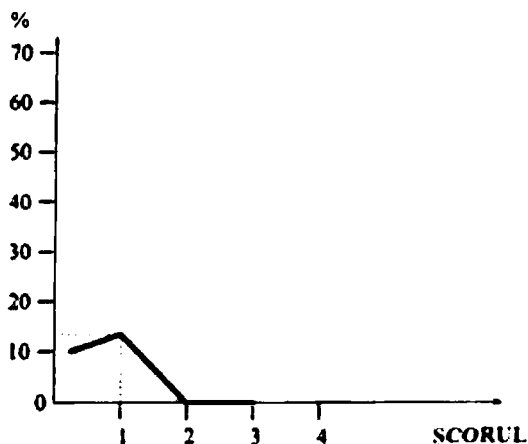


Figura 4. Reprezentarea grafică a indicelui de placă (Sillnes & Loe) după aplicarea Polifenolatului de Zinc de Morus sp.

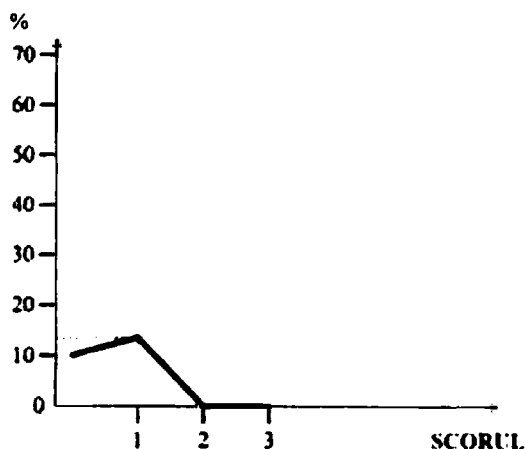


Figura 7. Reprezentarea grafică a indicelui gingival (Sillnes & Loe) după aplicarea Polifenolatului de Zinc de Morus sp.

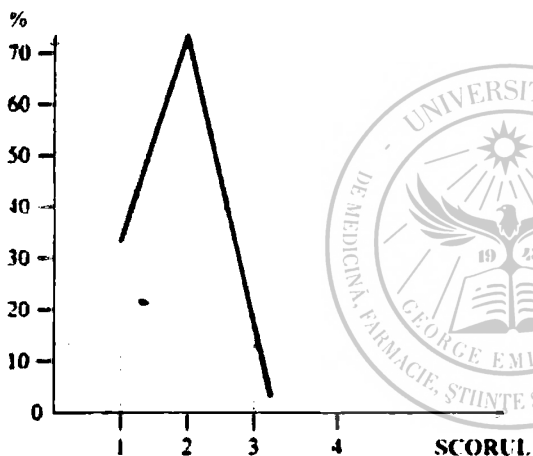


Figura 5. Reprezentarea grafică a indicelui gingival (Sillnes & Loe) înainte de igienizare

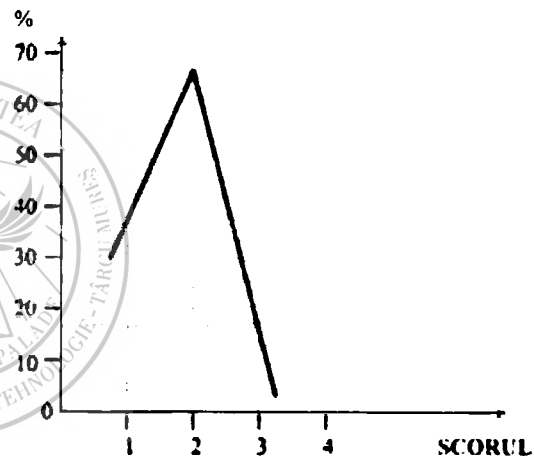


Figura 8. Reprezentarea grafică a probei de sângerare la palparea cu sonda înainte de igienizare

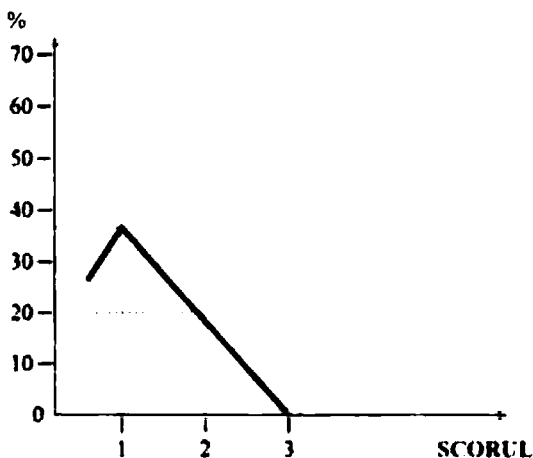


Figura 6. Reprezentarea grafică a indicelui gingival (Sillnes & Loe) după igienizare

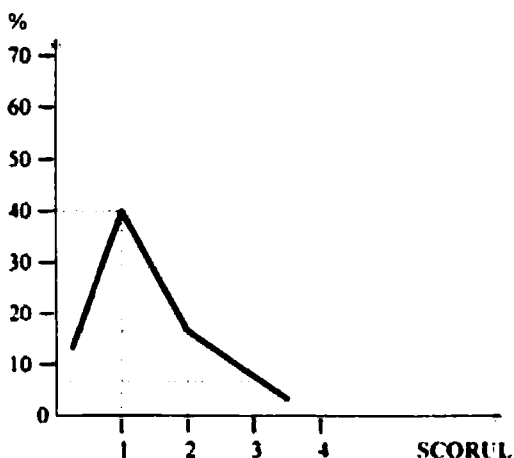


Figura 9. Reprezentarea grafică a probei de sângerare la palparea cu sonda după igienizare

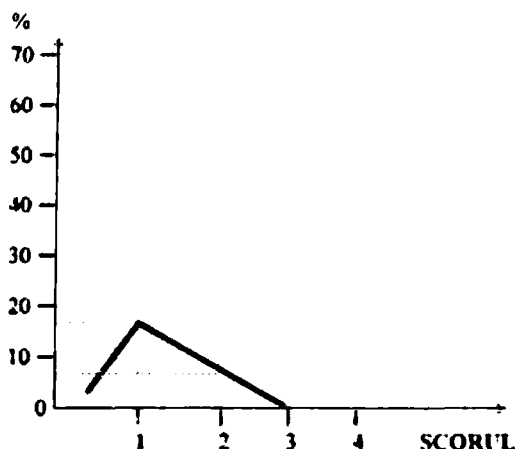


Figura 10. Reprezentarea grafică a probei de sângerare la palpare cu sonda după aplicarea Polifenolatului de Zinc de Morus sp.

condiției parodonțiului se datorează acțiunii antimicrobiene specifice a Polifenolatului de Zinc asupra florei din placa dentară microbială.

II. Studiul microbiologic a stabilit că extractul are proprietăți inhibitorii asupra tulpinilor de streptococ, stafilococ, neiserii, genurilor: *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Borrelia*, *Clostridium*, *Bacillus*, *Treponema*, *Eubacterium*, *Entamoeba*.

CONCLUZII

Tratamentul afecțiunilor inflamatorii urmărește combaterea infecției și stimularea mecanismelor de refacere a țesuturilor lezate.

Testarea clinică a dovedit eficiența terapeutică a Polifenolatului de Zinc de Morus sp. în tratamentul gingivitelor și parodontitelor marginale cronice superficiale.

Eficiența preparatului se datorează faptului 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 Zn^{2+} la acest efect, cunoscut fiind faptul că unele săruri de zinc (clorura, sulfatul) se folosesc în terapie pentru efectul antiseptic și astringent.

Lipsa de toxicitate și accesibilitatea largă în aplicarea locală fără probleme tehnice deosebite fac posibilă aplicarea Polifenolatului de Zinc de Morus sp. cu bune rezultate clinice în tratamentul ambulatoriu.

BIBLIOGRAFIE

1. CSEDŐ C, MONEA AL, MARIOARA MONEA, FOLÓP L - *Possibilități de utilizare a Ulmaria - Polifenolatului de Zinc în stomatologie*, Sesiunea științifică de comunicări la a XXX-a aniversare Facultății de Farmacie Iași, 1991; 7:5-6
2. GAFAR M, DUMITRU H, DUMITRIU S, GUTI L - *Preparate originale apifitoterapeutice în tratamentul parodontopatiilor marginale, cronice. Studiul clinic și microbiologic*, Revista Stomatologia, 1989; 2:91-99
3. GORDON JM, WALKER CB - *Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease*, J Periodontol, 1993; 64:760-771
4. GREENSTEIN G - *The role of metronidazole in the treatment of periodontal disease*, J Periodontol, 1993; 64:1-15
5. HANIOKA T, TANAKA M, OJIMA M, SHIZUKUISHI S, FOLKERS K - *Effect of topical application of coenzyme Q-10 on adult periodontitis*, Molecular aspects of medicine, 1994; 15 Suppl: 241-248
6. KORNMAN KS, KARL EH - *The effect of long-term low dose tetracycline therapy on the subgingival microflora in refractory adult periodontitis*, J Periodontol, 1982; 53:604-610
7. MONEA AL, BOCSKAY ȘT, MONEA MONICA - *Bazele științifice ale tratamentului în parodontopatiile marginale cronice*, Consfătuire interjudețeană de stomatologie, Pitești, 1989
8. MONEA MARIOARA, LILIANA POANTA, MONEA AL - *Possibilități de utilizare a preparatului Ulmaria - Polifenolat de Zinc în parodontologie* (Cercetări experimentale și clinice), Sesiunea științifică de comunicări, Târgu Mureș, 1992
9. PETER M, HUDAK J, TUROCI S - *Attempt to classify the oral microflora in different types of biocoenosis*, Acta Stomatologica Internationalia, 1982; vol.3, N3:158-162
10. POP A, HODISAN V - *Preparate vegetale*, Revista Arta stomatologică, 1996; 2:4-5
11. QUIRYNEN M, MARECHAL M AND D VAN STEENBERGHE - *Comparative antiplaque activity of sanguinarine and chlorhexidine in man*, J Clin Periodontol, 1990; 17:223-227
12. UTHAIWAN K, UMPRIWAN R, JOTIKASHIRA N, SRISILAPANAN P, TUONGRATANAPHAN S, SHOLITEUL W - *Reduction of plaque formation and gingivitis by a dentifrice containing triclosan and copolymer*, J Periodontol, 1995; 66:109-112

Evaluarea inlayurilor compozite prin microscopie electronică cu baleiaj

Székely Melinda¹, Fülöp Kristóf², Bocskay Ștefan³

Scopul acestui studiu in vitro a fost evaluarea adaptării și închiderii marginale a inlayurilor compozite cimentate adeziv. S-au preparat cavități cl. V pe suprafețele vestibulare a 30 de dinți extrași. Inlayurile compozite indirecte s-au confecționat din două rășini compozite hibride (Spectrum TPH și Tetric). S-au utilizat doi adezivi de ultima generație (Prime & Bond 2.1 și Syntac Single-Component) și un ciment compozit cu inițiere dublă (Twin Look). Probele s-au examinat cu microscop electronic cu baleiaj. S-au măsurat lățimile maxime ale cimentului și ale dehiscentelor marginale. Datele s-au analizat prin metoda statistică testul -t cu două probe. Nu s-au observat diferențe semnificative ($p < 0,01$) între cele două grupe. Acest studiu arată că adaptarea marginală a inlayurilor compozite este comparabilă cu cea a inlayurilor metalice turnate. Probele prezintă microspații înguste cu lățimea de 0-20 μm și închidere marginală perfectă într-o proporție de 60%. Aceste rezultate pot fi semnificative din punct de vedere clinic cu privire la longevitatea restaurărilor compozite. Cuvinte cheie: inlayuri compozite, adaptare marginală, dehiscente marginale, microscop electronic cu baleiaj.

The aim of this in vitro study was to evaluate the marginal adaptation and gap formation of adhesively luted composite inlays. Class V. cavities were prepared on the vestibular surface of 30 extracted teeth. Indirect composite inlays were produced from two hybrid composite resins (Spectrum TPH and Tetric). Two current generation adhesives (Prime & Bond 2.1 and Syntac Single-Component) and dual-curing luting resin composite (Twin Look) were used. The specimens were examined by scanning electron microscope. Measurements of the maximum widths of the luting resin composite and marginal gaps were performed. The data were analyzed by the two-sample t-test. No significant differences were detected ($p < 0,01$) between the two groups. This study shows that the marginal adaptation of composite inlays is comparable to that of cast metal inlays. The specimens showed narrow gaps of 0-20 μm width and 60% of the composite inlays presented gap-free attachment to enamel. These results may have significant implications related to clinical longevity of composite restorations. Key words: composite inlays, marginal adaptation, marginal gaps, scanning electron microscope.

Deși efectele nocive ale amalgamului dentar sunt minore,¹ în stomatologie a început era post-amalgam, fiind solicitate tot mai frecvent restaurări coronare fizionomice din rășini compozite.² Rășinile diacrilice compozite au fost elaborate inițial ca materiale restaurative fizionomice pentru dinții frontali, dar datorită dezvoltării lor dinamice și-au dobândit o arie largă de utilizare în stomatologie.³ Restaurările coronare estetice, în tratamentul modern al cariei simple, pot fi realizate prin inlayuri compozite cimentate adeziv.⁴ Deși compozitele de ultima generație prezintă proprietăți fizico-chimice deosebite,

totuși problemele legate de contracția de polimerizare și adaptarea marginală persistă.² Deficiențele închiderii marginale a restaurărilor coronare compozite pot facilita pătrunderea bacteriilor și a toxinelor acestora, a substanțelor chimice, provocând apariția sensibilității post-operatorie a cariilor secundare, a complicațiilor pulpare și instabilitatea cromatică.⁵ Restaurările compozite indirecte au fost introduse în practica stomatologică pentru înlăturarea neajunsurilor obturațiilor compozite.⁶

Scopul acestui studiu in vitro, la microscop electronic cu baleiaj (MEB), a fost evaluarea adaptării și închiderii marginale a inlayurilor confecționate prin metoda indirectă din compozite de ultima generație Spectrum TPH (Dentsply De Trey) și Tetric (Vivadent), fixate cu cimentul compozit cu inițiere dublă Twin Look (Kulzer).

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru acest studiu s-au utilizat 30 de dinți indemni de carie. Dinții extrași, curățați de tartru

¹Disciplina de Propedeutică stomatologică și materiale dentare, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Disciplina de Genetică, biologie celulară și imunobiologie, Universitatea de Medicină Semmelweis, Budapesta

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

Primit la redacție: 23.10.1998

Adresa pentru corespondență: Székely Melinda, Disciplina de Propedeutică stomatologică și materiale dentare, U.M.F. Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38.

și țesuturi moi, s-au păstrat în soluție de timol 0,1% până la utilizare. S-au preparat cavități de clasa a V-a pe fețele vestibulare ale dinților cu freze diamantate de turbină, sub răcire continuă cu apă. Preparațiile s-au efectuat cât se poate de uniform, având diametrul de 4mm și adâncimea de 3mm. Dinții au fost împărțiți în două grupe și s-au confecționat inlayuri din rășini compozite, prin metoda indirectă.

În grupa I, formată din 15 dinți, s-a utilizat compozitul hibrid cu particule fine de umplutură Spectrum TPH și sistemul adeziv Prime & Bond 2.1. (Dentsply De Trey). În grupa a II-a, formată din 15 dinți, s-a folosit compozitul hibrid cu particule fine de umplutură Tetric și sistemul adeziv Syntac Single-Component (Vivadent). Cavitățile s-au amprentat cu materiale de amprentare siliconice Optosil/Xantopren (Bayer) și modelele s-au turnat cu ghips Moldano (Bayer). Cavitățile de pe modele s-au izolat cu o glicerină Airblock (Dentsply). Inlayurile s-au confecționat aplicând materialul compozit în două straturi, fotopolimerizate fiecare timp de 40 sec cu o lampă Translux EC (Kulzer) dotat cu un Lightbox, unde s-au introdus ulterior și s-au fotopolimerizat timp de 6 min. Inlayurile de compozit realizate astfel au fost prelucrate cu freze diamantate și lustruite cu discuri de cauciuc Soflex (3M) pe model. S-a efectuat proba lor în cavitățile dentare. Înainte de cimentare pereții cavității au fost condiționați, s-a aplicat sistemul adeziv, iar suprafața internă a inlayului compozit a fost supusă unui tratament abraziv, peste care s-a aplicat adezivul. Inlayurile din ambele grupe au fost fixate cu cimentul compozit cu inițiere dublă Twin Look. Toate operațiunile sus amintite s-au realizat conform indicațiilor firmelor producătoare.

Până la efectuarea observațiilor la MEB dinții s-au păstrat în apă distilată pentru a împiedica desecarea lor, care poate provoca fisuri în țesuturile dure dentare. Dinții au fost degresați cu alcool absolut și uscați cu aer fără urme de ulei. Apoi s-au fixat pe câte un mic disc de aluminiu, în așa fel încât acea suprafață care prezintă inlayul să fie paralelă cu aceasta. Astfel, raza de electroni cade perpendicular pe suprafața care urmează să fie examinată la MEB și monitorul va arăta imaginea fidelă a acesteia. Într-un aparat de aurificare (Polaron Equipment LTD, SEM coating Unit) dinții au fost acoperiți cu un strat fin de aur (100 - 150Å).

Probele astfel pregătite s-au examinat în vid, aplicând o tensiune de accelerare de 15KV, la MEB Mitsubishi-Hitachi al Universității de Medicină Semmelweis din Budapesta. S-a urmărit adaptarea inlayurilor și etanșeitatea închiderii marginale la măriri de 20-1250 ori. Măsurătorile

s-au efectuat cu ajutorul scalei gradate a monitorului la măriri de 1250 ori. Aplicând metoda de examinare propusă de Roulet, s-au înregistrat valorile maxime.⁷ S-au realizat microfotografii seriate cu aparatul Oscilophot Steinheil Optronic M32 fixat pe MEB. Din datele exprimate în microni (μm) măsurate la fiecare probă s-au calculat valorile medii și deviațiile standard ale grupei I și II. Datele s-au analizat prin metoda statistică matematică, aplicând testul - t cu două probe ($p < 0,01$).

REZULTATE

Adaptarea inlayurilor compozite, confecționate prin metoda indirectă, s-a determinat prin măsurarea lățimii cimentului compozit de fixare. Valorile medii sunt de $30,26 \pm 0,21\mu\text{m}$ pentru grupa I și $29,60 \pm 3,20\mu\text{m}$ pentru grupa a II-a. Diferențele dintre aceste valori sunt nesemnificative statistic ($p < 0,01$) (Figura 1).

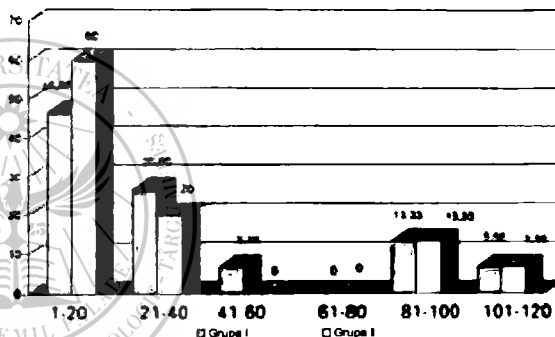


Figura 1. Repartizarea procentuală a lățimii stratului de ciment Twin Look, cu care s-au fixat inlayurile compozite. Coloanele $\blacksquare$ prezintă datele grupei I Spectrum TPH și coloanele $\square$ prezintă datele grupei II Tetric.

Media lățimii dehiscențelor marginale observate la grupa I a fost de $4,06 \pm 2,08\mu\text{m}$. Grupa a II-a prezintă de-a lungul închiderii marginale microspații cu valoarea medie de $3,80 \pm 2,25\mu\text{m}$. Inlayurile compozite aparținând grupei I prezintă închidere marginală perfectă în proporție de 53,33%, iar cele ale grupei II de 66,66%. Diferențele dintre aceste valori sunt nesemnificative statistic ($p < 0,01$), privind etanșeitatea închiderii marginale a restaurărilor studiate.

La ambele grupe valoarea maximă a lățimii dehiscențelor marginale a fost de $20\mu\text{m}$. Media lățimii microspațiilor este de $4\mu\text{m}$ și 60% a inlayurilor compozite examinate prezintă o închidere marginală perfectă (Figura 2).

DISCUȚII

Compozitele și tehnicile adezive stau la baza restaurărilor coronare estetice în stomatologia modernă,⁴ deși compozitele suferă

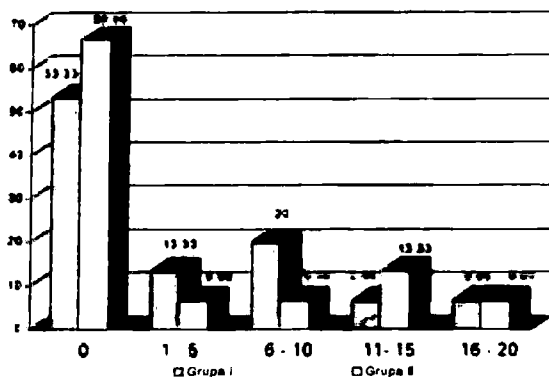


Figura 2. Repartizarea procentuală a lăţimii dehiscentelor marginale ale inlayurilor compozite

Coloanele prezintă datele grupei I Spectrum TPH şi coloanele prezintă datele grupei II Tetric.

o contracţie volumetrică de 1,35%-3,22% în urma fotopolimerizării.⁸ Principalele motive pentru care s-au introdus inlayurile compozite în practica curentă au fost eliminarea contracţiei de polimerizare in situ, cantitatea cimentului compozit de fixare fiind foarte redusă şi optimizarea adaptării restaurărilor coronare.⁹ Tehnica indirectă prezintă închidere marginală superioară comparativ cu obturaţiile compozite.^{6,10} Etanșeitatea închiderii marginale poate fi obținută numai prin fixarea adezivă a inlayurilor compozite cu ciment compozit cu inițiere dublă.¹¹ Prin condiționarea acidă și aplicarea sistemelor adezive pe pereții cavității se realizează adeziunea optimă între țesuturile dure dentare și cimentul compozit. Suprafața internă a inlayului compozit trebuie să prezinte microretentivități. Pentru asigurarea unei legături eficiente cu cimentul compozit se impune abrazarea și aplicarea adezivului pe suprafața internă a inlayului compozit.¹²

Microscopia electronică cu baleiaj este o metodă foarte precisă, unanim acceptată și utilizată pe plan mondial pentru evaluarea închiderii marginale a inlayurilor compozite prin studii in vitro^{6,12} și in vivo.^{13,14}

Adaptarea inlayurilor metalice turnate se consideră corectă dacă lățimea dintre marginile cavității și incrustație nu depășește valoarea de 50μm, dar în cazul inlayurilor confecționate din alte materiale sunt admise și valori între 50-100μm.¹⁵ Adaptarea marginală poate fi apreciată prin măsurarea lățimii stratului de ciment utilizat pentru fixarea inlayului. Aplicând această metodă în cercetările personale, s-au obținut rezultate favorabile la MEB. Diferențele sunt ne semnificative statistic între datele celor două grupe și media lor este de 30μm.

Rezultatele mai multor studii arată că deficiențele închiderii marginale sunt diminuate,

dar nu pot fi eliminate complet prin inlayuri compozite.^{16,17} În acest studiu la MEB s-a realizat evaluarea etanșeității închiderii marginale a inlayurilor compozite, prin măsurarea lățimii dehiscentelor. Datele obținute la grupa I și a II-a prezintă diferențe ne semnificative statistic și media lor este de 4μm. Comparând datele obținute în urma studiilor personale cu valoarea de 35μm admis de către ADA (American Dental Association)⁵, putem afirma că rezultatele sunt deosebit de favorabile.

CONCLUZII

În urma cercetărilor efectuate, concluziile ce s-au desprins au fost în concordanță cu bibliografia studiată:

1. Microscopia electronică cu baleiaj este o metodă deosebit de obiectivă pentru evaluarea inlayurilor compozite privind adaptarea și etanșeitatea închiderii marginale. Oferă posibilitatea măsurării și înregistrării datelor exacte prin microfotografii.

2. Rezultatele acestor studii in vitro sunt favorabile, toate valorile înregistrate sunt sub limitele admise de către standardele internaționale și datele obținute la cele două grupe prezintă diferențe ne semnificative statistic ($p < 0,01$).

3. Respectarea cu rigurozitate a tuturor indicațiilor firmelor producătoare, privind utilizarea rășinilor compozite, a sistemelor adezive și a cimentului compozit, prezintă o importanță majoră. S-a observat o corelație strânsă între adaptarea inlayurilor compozite în cavitățile preparate și etanșeitatea închiderii marginale. Cu cât adaptarea a fost mai exactă și lățimea stratului de ciment de fixare a fost mai mică, cu atât a crescut etanșeitatea închiderii marginale a inlayurilor compozite studiate.

4. Pe baza rezultatelor obținute prin studii in vitro nu pot fi trase concluzii absolute privind eficacitatea restaurărilor coronare. Se consideră valori teoretice care pot să apară in vivo și pot fi semnificative din punct de vedere clinic cu privire la longevitatea inlayurilor compozite.

BIBLIOGRAFIE

- 1 FDI/WHO - Consensus statement on dental amalgam. FDI World-July/August 1995; 4: 9-10
- 2 LEINFELDER KF - New developments in resin restorative systems. JADA, 1997; 128:573-581
- 3 BRATU D și colab - Materiale dentare în cabinetul de stomatologie. vol.II Ed. Helicon, Timișoara, 1994:183-228
- 4 DIETSCHI D - Aktuelle Konzepte für adhäsive Restaurationen im Seitenzahnbereich Quintessenz, 1997; 48:477-496
- 5 STURDEVANT CM et al - The art and science of operative dentistry. Mosby Year Book, St Louis, 1995:252-263

- 6 KREJCI I, LUTZ F - *Marginal adaptation of Class V restorations using different restorative techniques*. J Dent, 1991; 19:24-32
- 7 ROULET J-F - *Marginal quality: Criteria and techniques for assessment*, in Anusavice K-J (ED): *Quality of dental restorations*. Quintessence Publishing Co.Inc., Chicago, 1990: 223-242
- 8 PUCKETT AD, SMITH R - *Method to measure the polymerization shrinkage of light-cured composites*. J Prosthet Dent, 1992; 68:56-58
- 9 BURKE FJ et al - *Current status and rationale for composite inlays and onlays*. Br Dent J, 1991; 170:269-273
- 10 SZÉKELY MELINDA, BOCSKAY I - *In vitro összehasonlító vizsgálat a kompozit anyagoknak tömés és betét formájában való alkalmazására*. Orvostudományi Értesítő EME, Marosvásárhely, 1997; 69:142-144
- 11 NOACK MJ - *Clinical behavior of different adhesive inlay systems*, in Degrange M, Roulet J-F (EDS): *Minimally invasive restorations with bonding*. Quintessence Publishing Co. Inc., Chicago, 1997:89-99
- 12 KREJCI I et al - *Marginale Adaptation und Verschleissfestigkeit eines Feinhybridkomposit - Inlays in vitro*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 1993; 103:973-978
- 13 KREJCI I, FOLLEMAN J, LUTZ F - *Klinische und rasterelektronenmikroskopische Langzeituntersuchung von Kompositinlays*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 1994; 104:1351-1356
- 14 KREJCI I, GUNTERT A, LUTZ F - *Scanning electron microscopic and clinical examination of composite resin inlays/onlays up to 12 months in situ*. Quintessence Int, 1994; 25: 403-409
- 15 NOACK MJ - *Die Pabgenauigkeit von Komposit-, Glaskeramik- und Keramikinlays*. Dtsch Zahnärztl Z 1994; 49:873-878
- 16 CASSIN AM, PEARSON GJ - *Microleakage studies comparing a one-visit indirect composite inlay system and a direct composite restorative technique*. J Oral Rehabil, 1992; 19:265-270
- 17 WIEDMER CS, KREJCI I, LUTZ F - *Klinische, röntgenologische und rasterelektronenoptische Untersuchung von Kompositinlays nach fünfjähriger Funktionszeit*. Acta Med Dent Helv, 1997; 2:301-307



The lobar pulmonary resection with monoblock artery-bronchus mechanical suture using the UKL-70 apparatus

Alexandru Boțianu¹, Anca Sin⁵, Petre Boțianu¹, Alexandrina Ioniță²,
Martha Kesz², Dana Rusu¹, Alexandru Hinte¹, Ion Pribac³, Valentin Căreianu⁴

Aplicarea aparatului de sutură mecanică pe artera pulmonară, pe pediculul bronho-arterial sau lobar sau pulmonar este interzisă de majoritatea autorilor ca un gest de principiu, fiind acceptată cu mare greutate numai ca un gest de necesitate. Aceasta deoarece sunt prinse în aceeași sutură elemente cu structură anatomică diferită, dispersate, care pot fi smulse. Manevra poate genera accidente grave, poate întrerupe circulația sanguină și/sau aeriană, sau lasă un buzunar bronșic prea mare. Autorii formulează 8 reguli ale suturii mecanice monobloc "arteră-bronșie" a căror respectare le-a permis aplicarea deliberată, de principiu, a procedurii la un număr de 6 bolnavi cu cancer abcedat, cu evoluție neglijată, care nu suportau pneumectomia pe criteriul funcțional și care astfel au devenit "rezecabile" tehnic. La 5 din cele 6 cazuri la care s-a făcut chimioterapie și/sau cobaltoterapie postoperator supraviețuirea a fost neașteptat de mare, între 2 și 3 ani, probabil datorită blocajului stațiilor ganglionare de către procesul supurativ. Această manevră scurtează operația cu aproximativ 40-60 de minute, adaptarea respiratorie post-operatorie este spectaculoasă, crește rezecabilitatea cancerozilor pulmonari.

Cuvinte cheie: rezecție pulmonară, sutură mecanică monobloc, arteră, bronșie

The use of the stapler on the pulmonary artery or on the lobar broncho-arterial pedicle is forbidden according to most of the authors, as a principal attitude, being hardly accepted as a necessity attitude. This is so because there are "caught" in the same suture elements with different anatomical structure, which may be pulled out. This technique may generate serious accidents, may interrupt the blood and/or the arterial flow or may leave a too large bronchial "pocket". The authors define eight rules of the monoblock artery-bronchus mechanical suture, which, once applied has allowed them to apply on purpose this technique. We used this procedure on 10 patients, most of them (9) with suppurred cancers, who would have not withstand a pneumectomy according to functional criteria and who thus became, technically speaking resectable. In 6 out of the first 7 cases who could be followed for a long period of time and were submitted to postoperative chemo- and radiotherapy, the survival was unexpected, between 2 and 3 years, probably due to the blockage of the lymph nodes by the inflammatory process. This technique makes the operation 40-60 minutes shorter, the postoperative respiratory adaptation is spectacular, and the operability of lung cancers grows.

Key words: pulmonary resection, monoblock artery-bronchus, mechanical suture, artery, bronchus

The typical pulmonary resections with separate dissection of the elements of the pulmonary pedicle are the most numerous operations in the modern thoracic surgery. The surgical techniques are well codified^{1,2,3,4}. The mechanical suture is more and more used and accepted for the treat-

ment of the bronchial element of the pulmonary pedicle^{5,6,7,8,9}. The use of the stapler on the pulmonary artery, on the broncho-arterial lobar or pulmonary pedicle is forbidden by most of the authors as a principal attitude, being hardly accepted as a necessity gesture to save a difficult situation^{5,11}.

Arguments against the monoblock artery-bronchus mechanical suture are^{5,11}:

1. This technique catches in the same suture elements with different anatomical structure: the bronchus, which is tougher and thicker together with the vessels.

2. The anatomo-pathological changes of the pulmonary pedicles (intra-, peri- and parapedicular)

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

²Clinica ATI II, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureș

³Clinica Pneumoftiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Clinica Radiologie, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureș

⁵Disciplina de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Primit la redacție: 27 10 1998

Adresa pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgie II, UMF Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38

Nº	Name	Registration number	Age Sex	Diagnosis	Procedure performed	No. of days between operation and the beginning of radiotherapy
1.	C.D.	1731/1988	54/M	Suppurated and excavated left pulmonary tumour in segment no. 6 (Fowler)	Left lower lobectomy, "prime vein" procedure, with monoblock artery-bronchus mechanical suture. Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest. (1511/11.10. 1988)	Refuses
2.	L.E.	2032/1988	53/F	Gigantic right pulmonary tumour in segment no. 6 (Fowler)	Right lower lobectomy, "prime vein" procedure, with monoblock artery-bronchus mechanical suture and additional mechanical suture of the right inferior pulmonary vein. Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest (1718/22. 11. 1988)	17
3.	M.M.	2008/1988	49/M	Right inferior pulmonary lobe tumour with invasion of the middle lobe	Right middle-lower bilobectomy "prime vein" procedure, with monoblock artery-bronchus mechanical suture and additional mechanical suture of the right inferior pulmonary vein on separated stumps. Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest (1719/23. 11. 1988)	48
4.	B.I.	148/1989	55/M	Left inferior pulmonary lobe tumour	Left lower lobectomy, "prime vein" procedure with monoblock artery-bronchus mechanical suture. Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest. (142/24. 01. 1989)	20
5.	P.C.	541/1989	56/M	Left pulmonary tumour in segment no. 6 (Fowler)	Left lower lobectomy, "prime vein" procedure, with monoblock artery-bronchus mechanical suture. Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest. (508/20. 03. 1989)	Refuses
6.	J.V.	829/1989	59/M	Gigantic tumour of the right lower lobe	Right lower lobectomy, "prime vein" procedure, with monoblock artery-bronchus mechanical suture. Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest. (759/08. 05. 1989)	Refuses
7.	C.I.	1370/1990	36/M	Anaerobic germs left pulmonary abscess, in segment no. 6 (Fowler) with erosion of the pulmonary artery and bronchial fistula (arterio-bronchial fistula with repeated haemoptysis). Anastomoses between the intercostal arteries and the walls of the abscess. Double intraoperative cardiac arrest.	Left lower lobectomy, "prime vein" procedure, with monoblock artery-bronchus mechanical suture. Ligation of the anastomotic vessels. Intrathoracic cardiac massage. Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest (1511/11.10. 1990)	Does not need
8.	G.G.	500/1995	42/M	Right broncho-pulmonary tumour of the intermediary bronchus	Medio-inferior bilobectomy with monoblock artery-bronchus mechanical suture. Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest. (458/09.03.1995)	Refuses
9.	K.G.	1382/1998	57/M	Left inferior pulmonary lobe supurated tumour with complete atelectasia of the left lower lobe and paraneoplastic pleuresia	Palliative left lower lobectomy, "prime vein" procedure with mechanical monoblock artery-bronchus suture. Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest (870/01.09.1998)	-
10	F.I.	1433/1998	54/M	Right pulmonary tumour in segment no. 6 (Fowler)	Inferior right lobectomy with mechanical monoblock artery-bronchus mechanical suture (inferior lobar bronchus and artery of the basal pyramid). Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest (905/11.09.1998)	-

require extirpation under oncological and practical criteria.

3. The normal direction route and the existence of some anatomical variants make the monoblock suture a dangerous technique because it may pull out some branches.

4. Most of the pulmonary pedicles are spread on a large surface.

5. A too central monoblock suture may lead to very severe and irreversible accidents. It may disturb, diminish or even interrupt the blood and/or air flow.

6. The monoblock suture can't control the bronchial stump. There is the danger of the "bronchial pocket" with its afferent pathology.

We have tried to establish a few practical rules for the use of the Soviet UKL-70 stapler that should transform the technique of necessity into one of principle, to be used permanently and deliberately.

Rules of the monoblock artery-bronchus mechanical suture:

1. The stapler must flatten and suture the artery perfectly perpendicular to the bronchus.

2. The lateral surface of the stapler must stay parallel to the plane of the interlobar scissura so that the lobar artery-bronchus pedicle stays perpendicular to the plane of the lateral surface of the apparatus.

3. The dissection of the lobar artery-bronchus pedicle must be reduced to minimum, only to allow the insertion of the stapler.

4. The more lung tissue is taken the more solid will the monoblock artery-bronchus suture be. The healing will begin from the peribronchial tissues and not from the bronchial mucosa¹²; the pleuralisation is also easier.

5. It is forbidden to suture the artery in a parallel or obliquely direction to the bronchus. The bronchus must be the support on which the artery is sutured, covered by as much neighbourhood tissue as possible.

6. It is forbidden to reposition the stapler by sliding it after the tightening of the tissues has begun.

7. It is forbidden to use the stapler on the broncho-arterial pedicle of the superior lobes because the broncho-arterial elements are spread on a large surface and there are more arterial branches; the distance between the arteries and the bronchus is too big and the arterial tract is not parallel to the bronchus.

8. It is forbidden to use the stapler on the pulmonary pedicle because there is no lung parenchyma and no neighbourhood tissue (maybe pericardium) to be caught in the suture.

Advantages of the lobar pulmonary resections with monoblock artery-bronchus mechanical suture

1. It shortens the operation with 40-60 minutes.

2. The postoperative respiratory adaptation is much better, even spectacular sometimes,

compared to the resections with separate dissection of the broncho-arterial elements; there are no intraoperative air losses (the open bronchus time does not exist).

3. The cases in which the separate dissection of the artery and bronchus is not possible and can't stand a pneumonectomy on functional criteria become resectable.

4. The tantalum clips are an important postoperative radiological guiding mark for radiotherapy. They allow an exact location of the broncho-arterial or venous stump (the venous stump may be marked with an additional mechanical suture placed at a few mm from the classic ligatures).

During the last 13 years (1985-1998), in the Surgical Clinic No. 2, we made 10 pulmonary resections with monoblock artery-bronchus suture using the Soviet UKL-70 stapler. 9 cases were represented by suppurated lung cancers and one by an abscess of the inferior left lobe with massive haemoptysis due to an arterio-bronchial fistula.

CONCLUSIONS

1. In all the 10 cases the "prime vein" procedure was applied; we couldn't dissect the elements of the lobar hilum separately. The patients couldn't stand a pneumonectomy on functional criteria.

2. Among the 10 cases, 9 were suppurated lung cancers, with neglected evolution. The resections were not radical from the oncological point of view (the cases were not operable with radical intention) but those cases become resectable from the technical point of view by using the monoblock artery-bronchus suture.

3. The survival of 6 out of the first 7 cases who could be followed for a long period of time, after postoperative chemotherapy and/or radiotherapy was unexpected: between 2 and 3 years. An explanation may be the blockage of the lymph nodes by the inflammatory process. Patient no. 2 died 2 months after the operation by multiple subcutaneous, bone and hepatic metastases. Those metastases most likely existed at the time of the operation but they presented no clinical, radiological or echografical sign.

4. On patient no. 7 we performed a left lower lobectomy for a pulmonary abscess with arterio-bronchial fistula. The dissection was made during a massive haemoptysis, which endangered the patient's life (double intraoperative cardiac arrest solved by intrathoracic cardiac massage). The patient is still alive, 8 years after operation.

5. This technique is a rapid method for solving a tracheo-bronchial inundation due to a haemoptysis by broncho-arterial fistula.

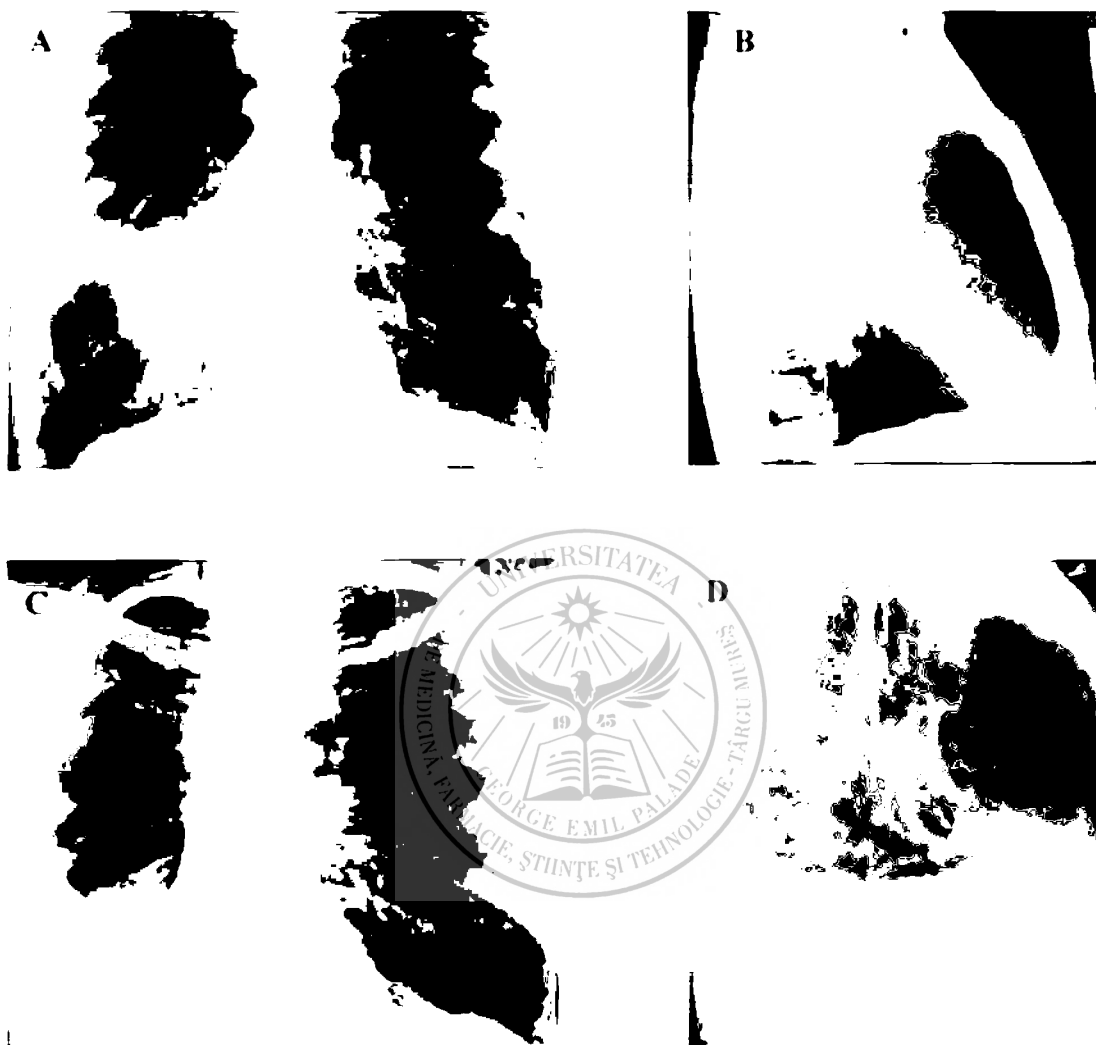


Figure 1. M.M., male, 49 year. Right pulmonary tumour. A - preoperative posteroanterior chest radiograph; B - preoperative lateral chest radiograph; C - posteroanterior chest radiograph, 3 months postoperative; D - lateral chest radiograph, centered on the right hilum 3 months postoperative.

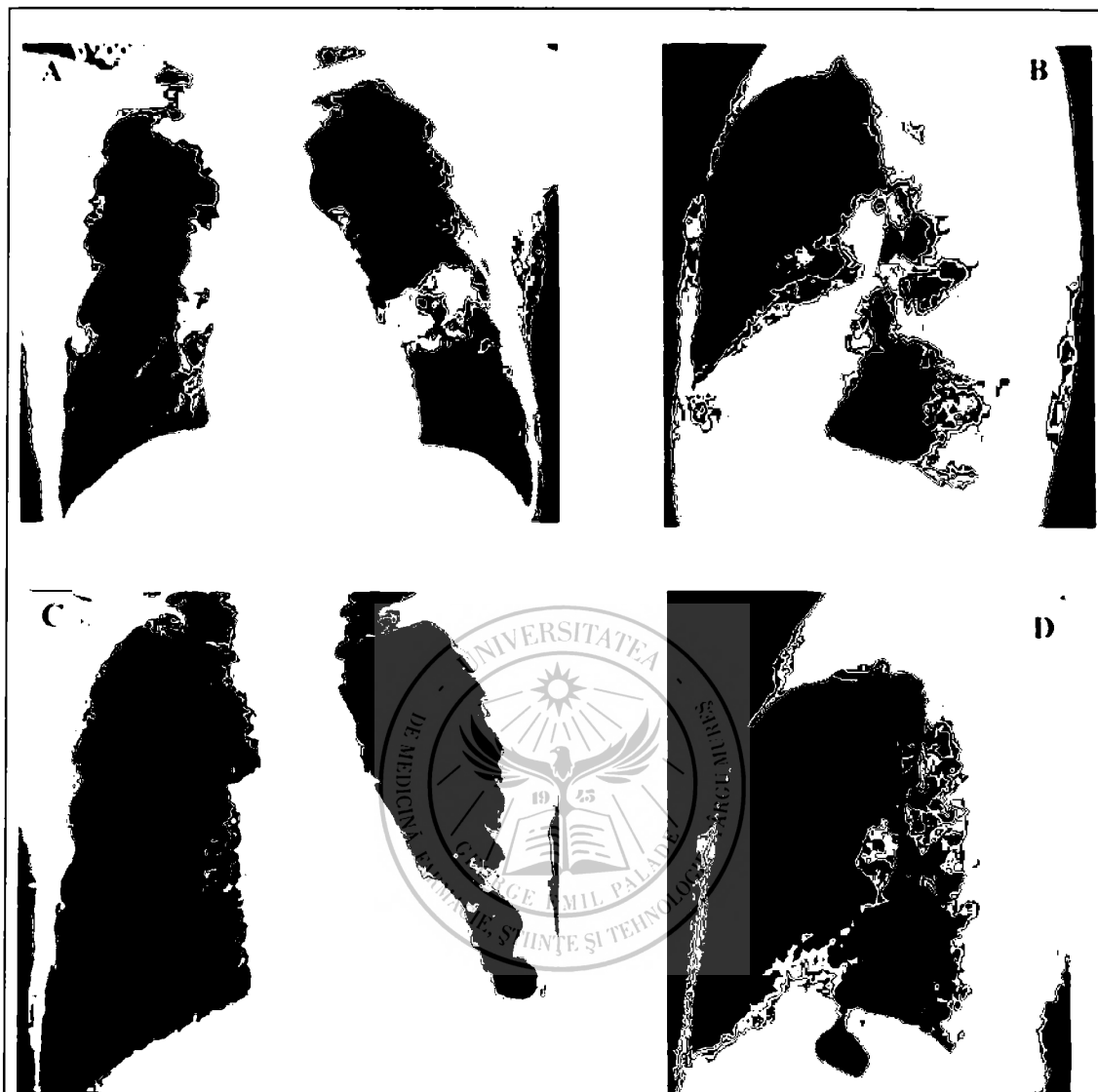


Figure 2. C.D., male, 54 years. Suppurated tumour with neglected evolution of the left inferior pulmonary lobe. Functional criteria don't allow performing a pneumonectomy. A - preoperative posteroanterior chest radiograph; B - preoperative lateral chest radiograph; C - posteroanterior chest radiograph, 2 years postoperative; D - lateral chest radiograph, 2 years postoperative (the tantalum staples appear on the anterior border of the vertebral bodies). Postoperative survival: 2 years and 4 months.

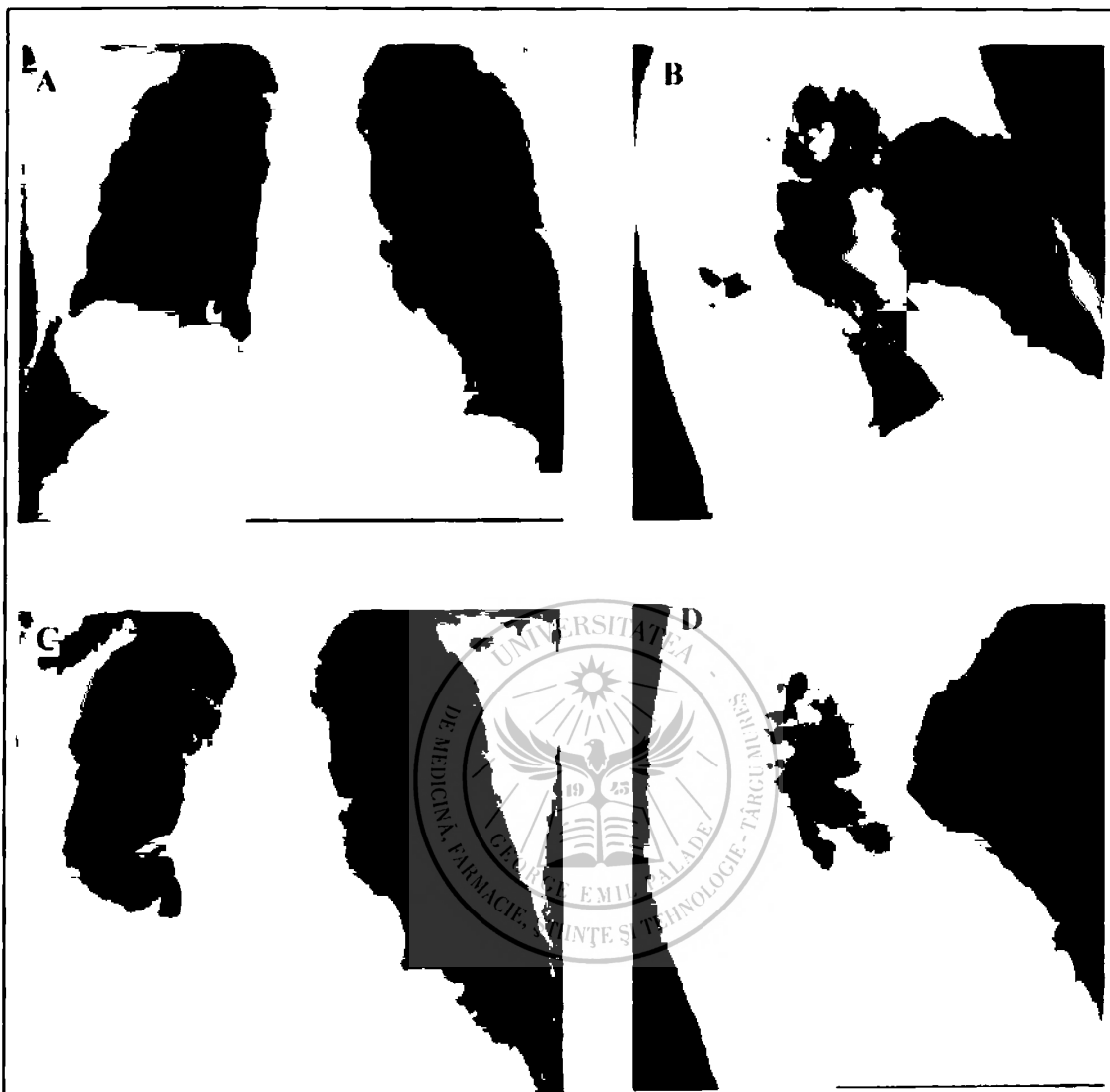


Figure 3. J.V., male, 54 years. Right inferior pulmonary lobe tumour A - preoperative posteroanterior chest radiograph; B - lateral chest radiograph; C - posteroanterior chest radiograph, 8 months postoperative; D - lateral chest radiograph, 8 months postoperative. Death occurred 10 months and 2 weeks after surgery by cerebral stroke.

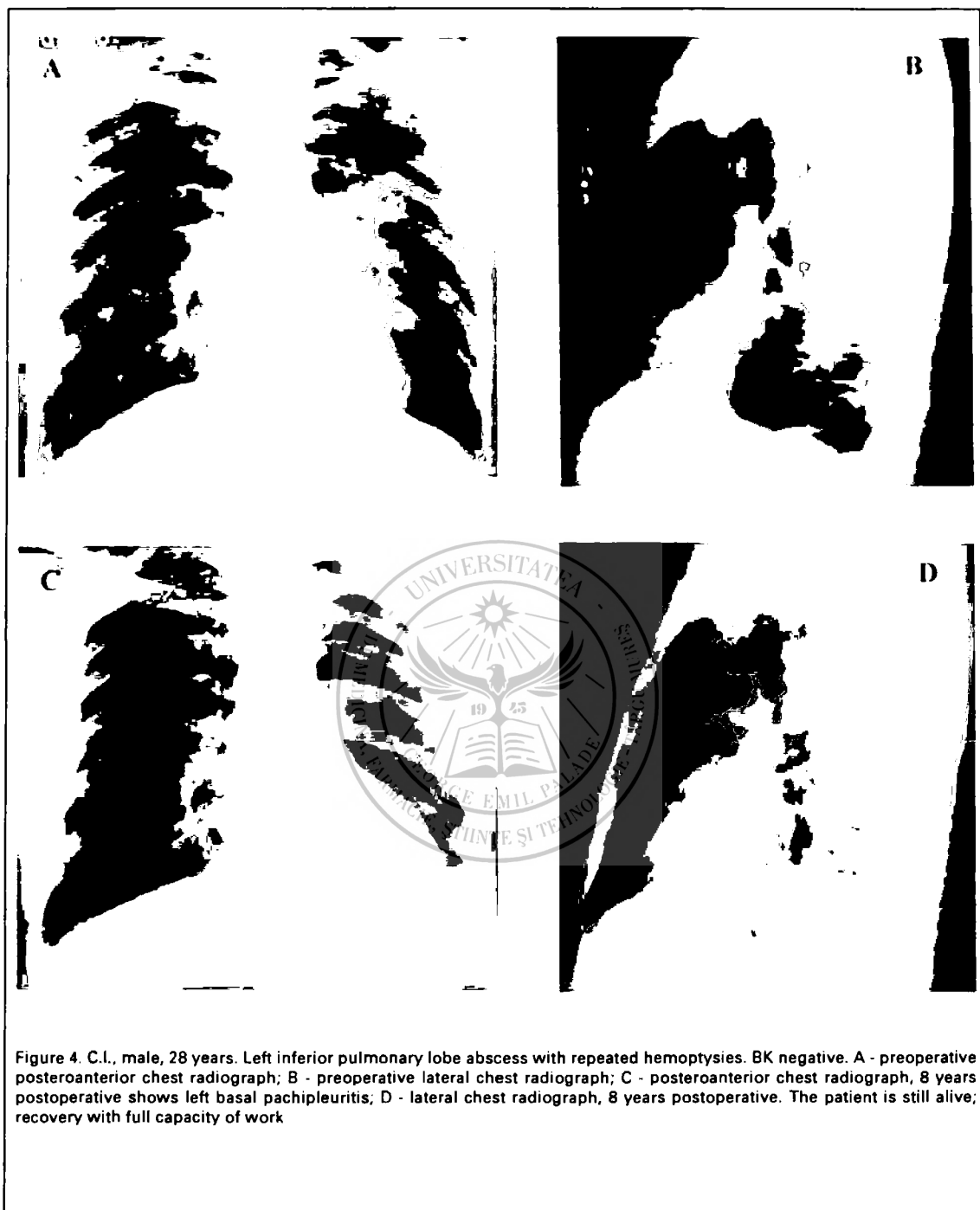


Figure 4. C.I., male, 28 years. Left inferior pulmonary lobe abscess with repeated hemoptysies. BK negative. A - preoperative posteroanterior chest radiograph; B - preoperative lateral chest radiograph; C - posteroanterior chest radiograph, 8 years postoperative shows left basal pachipleuritis; D - lateral chest radiograph, 8 years postoperative. The patient is still alive; recovery with full capacity of work

BIBLIOGRAPHY

- 1 LE BRIGAND H - *Nouveau traite de technique chirurgicale*, vol.3, Ed. Masson Paris, 1973
- 2 ILIESCU TO - *Exereza pulmonară în tratamentul tuberculozei*, Ed Medicală, București, 1958:116-130
- 3 GIBBON J H, SABISTON D C, SPENCER F C - *Surgery of the Chest*, W.B.Saunders, Philadelphia-London, 1962
- 4 CARPINISAN C, ZITTI E - *Chirurgia*, București, 1958; 6: 829 -835
- 5 COMAN C - *Tehnici de chirurgie toracică*, Ed. Medicală, București, 1979:81-93
- 6 SHIELDS T W - *General Features and Complications of Pulmonary Resections*, in Thomas W. Shields-General Thoracic Surgery, fourth edition, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994:391-415
- 7 STANLEY C F, KIRBY T J - *Technical Aspects of Lobectomy*, in Thomas W. Shields, General Thoracic Surgery, fourth edition, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore,1994: 428-452
- 8 SWEET R H - *Thoracic Surgery*, W.B Saunders, Philadelphia, 1955
- 9 UGLOV F C - *Rak Legkovo*, Leningrad, 1962
- 10 PICHLMAIER H, SCHILDBERG F W - *Thoracic Surgery*, Ed. Springer, Berlin,1987
- 11 DERRA E - *Handbuch der Thorax Chirurgie*, Ed. Springer, Berlin, 1958
- 12 OVERHOLT R H, LANGER L - *The Technique of Pulmonary Resection*, Ed. Ch. Thomas, Springfield 1951





Carcinoid hemoragic al corpului gastric rezolvat prin gastrectomie totală

Alexandru Boțianu¹, Anca Sin², Petre Boțianu¹, Dan Cozma¹, Alexandrina Ioniță³,
Valentin Căreianu⁴, Adriana Gomotârceanu¹, Cornelia Togănel⁵,
Teofil Muntean¹, Marcel Tanțău⁶

Autorii prezintă cazul unui bolnav de 63 de ani, internat și operat de urgență în Clinica Chirurgie II din Târgu-Mureș pentru o tumoră carcinoidă hemoragică a corpului gastric. S-a practicat gastrectomie totală, urmată de o supraviețuire de 2 ani și jumătate. Cazul este interesant prin raritatea histopatologică și prin asocierea cu gastrectomia totală.

Cuvinte cheie: carcinoid gastric hemoragic, gastrectomie totală

The authors present the case of a 63 years-old patient, admitted and operated in Surgical Clinic No. II, in emergency, with an haemorrhagic carcinoid tumor of the gastric body. The case was solved by a total gastrectomy, followed by a survival of 2 years and a half. The case is interesting because of the histopathological rarity and association with a total gastrectomy.

Key words: haemorrhagic gastric carcinoid tumor, total gastrectomy

Termenul "carcinoid" este folosit ca nume generic pentru neoplasmele ce iau naștere din celulele endocrine (sau precursorii lor) dispersate de-a lungul mucoasei gastrointestinale. În trecut aceste celule au fost cunoscute sub numele de celule Kulchitsky sau celule enterocromafine datorită afinității lor pentru săruri de Cr^{3+} . Granulele secretorii din aceste celule endocrine au adesea afinitate pentru săruri solubile de argint – din acest motiv aceste tumori se mai numesc uneori și argentafinoame^{1,2}. Celulele din unele neoplasme pot depozita direct săruri de argint și sunt numite în acest caz argentafine. Unele celule necesită un agent reducător exogen pentru a depozita sărurile de argint și sunt denumite celule argirofile. Deoarece tumorile carcinoidale pot lua naștere la orice nivel al tractului gastrointestinal, ele au fost clasificate ca și tumori ale intestinului proximal, mijlociu și distal, în funcție de dezvoltarea embriologică a locului lor de origine. Între 60-80% din aceste

tumori iau naștere la nivelul porțiunii mijlocii a intestinului (cel mai adesea la nivelul apendicelui și ileonului terminal). Aproximativ 10-20% iau naștere la nivelul intestinului distal (cel mai adesea la nivelul rectului). Restul sunt situate în porțiunea proximală a tractului digestiv – stomac, duoden și esofag, în această ordine a frecvenței. Neoplasme similare pot apărea și în afara tractului gastro-intestinal, de exemplu în plămân, căi biliare, ovare, practic oriunde.

Toate tumorile carcinoidale sunt potențial maligne. Tendința la un comportament agresiv se corelează cu factori cum ar fi: sediul de origine, adâncimea penetrării intramurale locale și mărimea tumorii. Tumorile carcinoidale ale apendicelui și rectului sunt rareori maligne; chiar dacă prezintă o extensie locală, diseminarea metastatică este rară. Pe de altă parte, tumorile carcinoidale gastrice, ileale și colonice sunt frecvent maligne și o proporție ridicată din aceste tumori prezintă deja metastaze în momentul descoperirii lor. Tumorile carcinoidale extraapendiculare ce penetrează în profunzime dincolo de jumătatea peretelui intestinal se asociază cu o incidență mare (90%) a invaziei limfatice și metastaze la distanță. În ceea ce privește mărimea, peste 66% din tumorile carcinoidale mai mari de 2 cm prezintă metastaze în momentul detectării lor, în timp ce mai puțin de 5% din cele sub 1 cm prezintă metastaze în momentul detectării lor³.

¹Clinica Chirurgică II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

³Clinica ATI II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Clinica Radiologie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

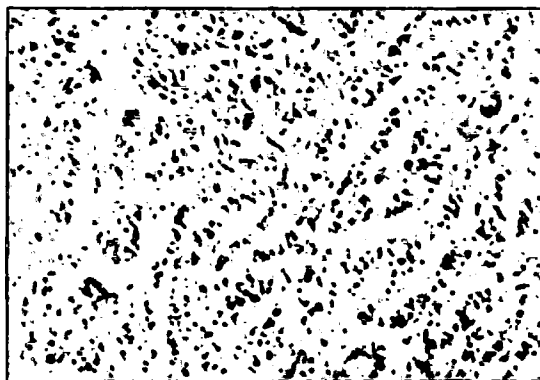
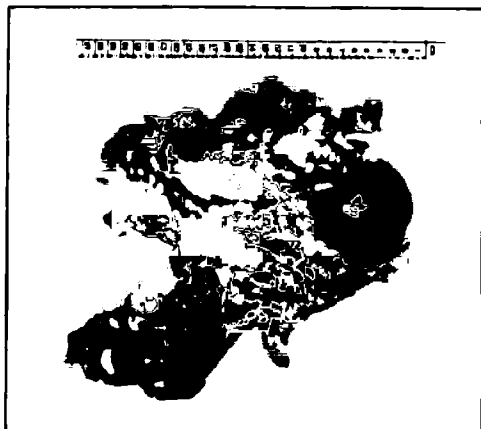
⁵Clinica Oncologie-Radioterapie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁶Clinica Medicală III, Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca

Primit la redacție 27.11.1998

Adresa pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgică II, UMF Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38





Bolnavul R.L., 63 de ani. Diagnostic preoperator Neoplasm al corpului gastric confirmat gastroscopic (Șimleul Silvaniei) cu hemoragie digestivă superioară, formă severă, exteriorizată prin melenă. Operația: Gastrectomie totală cu decolare colo-epiloică, splenectomie. Anastomoză eso-jejunală termino-laterală pe ansă în "Ω" de tip Roscoe-Graham. Piesă operatorie.

Examenul anatomo-patologic (Dr. Anca Sin): insule de celule care prezintă uniformitate în conturul nuclear; celule de formă în general rotundă, mai ales la periferia insulelor celulare; celulele se modifică, alungindu-se spre centrul insulelor. Insulele sunt despărțite de trame de țesut conjunctiv. În colorații speciale este posibilă evidențierea granulelor secretorii existente în citoplasma acestor celule.



Examen radiologic baritat efectuat la 1 an și 2 luni (Dr. V. Căreianu): "Tranzit esofagian liber. Stare după gastrectomie totală cu anastomoză eso-jejunală termino-laterală. Gura de anastomoză permeabilă; se opacifiază ansa aferentă și eferentă. Jejun de aspect normal".



HISTOGENEZĂ

Deși s-a crezut că anumite tumori carcinoide desemnate ca și argentafinoame, gastrinoame și somatostatinoame derivă din celulele normale EC1, G și respectiv D, a fost imposibil să se determine exact originea tumorilor carcinoide datorită caracteristicilor lor variabile. Argentafinoamele, gastrinoamele și somatostatinoamele conțin frecvent și alți hormoni, astfel încât natura lor este de fapt "multihormonală". Unii din acești produși adiționali, cum ar fi de exemplu insulina, calcitonina și ACTH-ul, pot să nici nu fie produse în mod normal de către celulele endocrine ale tractului gastrointestinal. Din punct de vedere ultrastructural, granulele secretorii din celulele tumorale seamănă mai mult cu cele din celulele endocrine imature decât cu cele din celulele mature funcționale. Acest lucru sugerează că tumorile carcinoide iau naștere din celulele endocrine imature funcționale, care se diferențiază ulterior⁴.

MORFOLOGIE

Indiferent de localizarea lor la nivelul tractului gastro-intestinal, tumorile carcinoide apar de obicei sub forma unor elevări submucoase mici, rotunde sau cu aspect de placă. În cazul tumorilor mici, mucoasa de adiacență poate fi intactă, dar atunci când tumora pătrunde în lumen într-o manieră polipoidă, apare ulcerarea. Tumorile carcinoide gastrice și ileale au frecvent o origine multicentrică, în timp ce cele cu altă origine sunt de obicei solitare. Tumorile carcinoide apendiculare sunt localizate cel mai frecvent în partea distală sau la vârful apendicelui și apar de obicei sub forma unor mase nodulare mici. Clasic, toate tumorile carcinoide gastro-intestinale sunt descrise de culoare galben-deschis sau galben-cenușiu pe secțiune.

Din punct de vedere histologic, aceste tumori pot prezenta o arhitectonică variată – insulară, trabeculară, glandulară, mixtă sau nediferențiată. Celulele tumorale se aseamănă între ele până la monotonie și sunt caracterizate printr-o citoplasmă roz-pal sau granulară și un nucleu rotund sau oval cu cromatină punctată. De obicei există o activitate mitotică minimă, atipii celulare sau pleiomorfism nuclear, exceptând tumorile nediferențiate. Acestea din urmă pot fi identificate ca și carcinoide pe baza proprietăților lor argirofilice. Un tip interesant este așa-numita tumoră carcinoidă cu "celule goblet", care prezintă celule în formă de "inel cu pecete" ce produc mucus în cantitate mare. Acest aspect este observat cel mai frecvent în tumorile carcinoide

apendiculare și gastrice. Toate variantele pătrund în peretele adiacent și frecvent penetrează între fasciculele musculare până la seroasă^{1,5,6}.

Tumorile carcinoide ale intestinului proximal apar cel mai frecvent la nivelul stomacului și duodenului și prezintă o arhitectonică trabeculară sau mixtă. Tumorile carcinoide gastrice apar frecvent pe un fond preexistent de hiperplazie a celulelor endocrine, fiind adesea multicentrice. Deși cele mai multe tumori carcinoide ale intestinului proximal sunt nefuncționale din punct de vedere endocrin, s-a demonstrat secreția diferiților produși, incluzând gastrina, somatostatina, glucagonul, ACTH-ul și serotonina. Rareori, tumorile carcinoide produc un sindrom Zollinger-Ellison, Cushing sau un sindrom carcinoid atipic. Granulele secretorii de dimensiuni variate pot fi corelate cu un anumit produs secretor specific prin metode imunoreactive. În general, tumorile carcinoide ale intestinului proximal sunt argirofile sau nereactive.

Tumorile carcinoide ale intestinului mijlociu prezintă o arhitectonică insulară. Deși serotonina este produsul secretor dominant, aproape 80% din aceste tumori au o natură multihormonală; s-au identificat și gastrina, ACTH-ul, calcitonina, glucagonul și substanța P. Majoritatea acestor tumori sunt compuse din tumori ce prezintă granule secretorii care sunt atât argentafine cât și argirofile.

Tumorile carcinoide ale intestinului distal apar cel mai frecvent la nivelul rectului, care ocupă locul al treilea ca frecvență de localizare a tumorilor carcinoide gastro-intestinale. Aceste tumori prezintă o arhitectură fie trabeculară, fie mixtă. În tumorile carcinoide rectale s-a identificat un spectru larg de produși secretorii, cum ar fi glucagonul, polipeptidul pancreatic, serotonina și somatostatina. Tumorile carcinoide ale intestinului distal pot fi argentafine sau argirofile.

TABLOUL CLINIC

Cele mai multe tumori carcinoide gastro-intestinale sunt asimptomatice, fiind descoperite accidental în timpul unor intervenții chirurgicale sau autopsii. O mică parte pot produce obstrucții sau sângerări^{7,8,9}, prin invaginație sau printr-o angulație excesivă a peretelui intestinal la nivelul tumorii, în special la nivelul intestinului subțire. Deși tumorile carcinoide apendiculare sunt detectate adesea accidental, pe piesele operatorii rezecate pentru apendicită, această asociere este întâmplătoare. Deoarece au origine endocrină, tumorile carcinoide pot

produce o varietate de sindroame sau endocrinopatii, ca rezultat direct al supraproduției unei anumite aminerogene sau hormon peptidic. Din punct de vedere hormonal tumorile carcinoide pot fi funcționale sau nefuncționale. Neoplasmele nefuncționale dau naștere la o varietate de sindroame, incluzând sindromul carcinoid, Zollinger-Ellison, Cushing ș.a.

Unele dintre aceste neoplasme se asociază cu un "sindrom carcinoid" distinct, caracterizat prin flush paroxistic, episoade de wheezing asemănătoare cu cele din astm, insuficiență cardiacă dreaptă, episoade de diaree apoasă explozivă, durere abdominală, edem și leziuni ale pielii și mucoasei bucale asemănătoare cu cele din pelagră. Deși s-au identificat mai mulți produși secretori cum ar fi serotonina (5-hidroxi-triptamina, 5-HT), 5-hidroxi-triptofanul (5-HTP), histamina, bradikinină și kaliceina, agentul principal în producerea sindromului carcinoid pare a fi serotonina; alte substanțe cum ar fi histamina, substanța P, bradikinină, kaliceina și probabil și unele prostaglandine, joacă un rol minor.

Celulele enterocromafine normale ale tractului gastrointestinal, în funcție de capacitățile lor biosintetice, preiau triptofanul pentru a sintetiza serotonina. După ce serotonina este eliberată în circulația portală, ea este rapid preluată de trombocite și apoi metabolizată de către ficat și plămân în acid 5-hidroxi-indolacetic (5-HIAA), care este apoi eliminat prin urină. În mod normal mai puțin de 1% din triptofanul consumat este convertit în serotonina, restul fiind folosit pentru sinteze proteice sau încorporat în nicotinamidă. La pacienții cu sindrom carcinoid, atât tumorile primare cât și cele metastatice preiau cantități disproporționate de mari (până la 60%) de triptofan. Acesta este mai întâi hidroxilat (5-hidroxi-triptofan) și apoi decarboxilat în 5-HT și 5-HIAA. Pe de altă parte, tumorile carcinoide ale intestinului proximal prezintă o absență parțială sau completă a enzimelor de decarboxilare, fiind astfel incapabile să decarboxileze toată cantitatea de 5-HTP. Prin urmare, aceste tumori produc cantități mari de 5-HTP și cantități mici de 5-HT și 5-HIAA. 5-HTP-ul eliberat de tumori este apoi transformat în 5-HT și 5-HIAA de către decarboxilazele din alte viscere. Astfel, pacienții cu tumori carcinoide ale intestinului mijlociu cu sindrom carcinoid clasic prezintă un nivel ridicat de 5-HT și 5-HIAA în sânge și urină, în timp ce pacienții cu tumori carcinoide ale intestinului proximal prezintă nivele ridicate de 5-HTP, 5-HT și 5-HIAA.

Deși acest sindrom se asociază clasic cu tumori carcinoide ileale, s-a descris și asocierea lui cu tumori carcinoide gastrice, pancreatice,

apendiculare, cecale, colice și, rareori, rectale, precum și cu tumori carcinoide extraintestinale, de exemplu pulmonare și ovariene. Sindromul apare la aproximativ 1% din pacienții cu tumori carcinoide, 10% din cei cu tumori carcinoide gastrointestinale și la 20% din pacienții cu metastaze multiple. Pentru tumorile carcinoide gastrointestinale, dezvoltarea sindromului necesită prezența metastazelor hepatice. Ele nu sunt necesare în cazul tumorilor carcinoide extraintestinale datorită motivelor menționate anterior. Metastazele hepatice ating frecvent dimensiuni de câteva ori mai mari decât ale tumorii primare, producând astfel cantități imense de 5-HT și 5-HTP. În plus, produșii acestor metastaze sunt vărsați direct în circulația sistemică pe calea venelor hepatice, fără să sufere nici o degradare metabolică. Trebuie subliniat că tumorile carcinoide funcționale care produc sindromul carcinoid sunt identice morfologic cu alte tumori funcționale sau nefuncționale, ce iau naștere în locuri similare ¹⁰.

LEZIUNILE CARDIOVASCULARE

Ce se asociază cu sindromul carcinoid sunt diferite de cele întâlnite în oricare altă boală cardiacă. În majoritatea cazurilor, apar îngroșări sub formă de plăci alcătuite dintr-un tip neobișnuit de țesut fibros, situate la nivelul endocardului din camerele cardiace și valve, mai ales pe tractul de eiecție al ventriculului drept. Uneori s-au întâlnit și leziuni la nivelul inimii stângi. Din punct de vedere histologic, îngroșarea fibroasă prezintă o asemănare remarcabilă cu ateroamele celulare, dar modificările apar pe arii mai mari ale endocardului mural.

Patogeneza leziunilor cardiace este nesigură, dar ele sunt în general atribuite unui nivel ridicat de serotonina sau bradikinină, deși încercările de a reproduce la șoareci leziunile cardiace prin infuzia cronică de serotonina sau bradikinină au eșuat. Recent, atenția a fost îndreptată spre tahikinină – neuropeptid K și substanța P. S-a observat o corelație grosolană între nivelul plasmatic al acestor două substanțe de origine tumorală și boala cardiacă carcinoidă. Faptul că leziunile cardiace sunt de obicei situate la nivelul inimii drepte se explică prin inactivarea atât a serotoninei cât și a bradikininei din sânge în timpul trecerii prin plămâni de către MAO situată la nivelul endoteliului vascular pulmonar. Inactivarea incompletă a acestor substanțe explică apariția ocazională a leziunilor situate la nivelul inimii stângi.

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm bolnavul R.I., 63 de ani, agricultor, din comuna Vătava, jud. Mureș, internat de urgență în Clinica Chirurgică nr. II din Târgu-Mureș (F.O. nr. 353/1996), în ziua de 12.02.1996, cu diagnosticul de: "Hemoragie digestivă superioară, formă severă, exteriorizată prin melenă. Neoplasm gastric confirmat gastroscopic". Bolnavul prezintă din luna noiembrie 1995 dureri epigastrice intense, slăbire în greutate, inapetență, senzație de plenitudine și pierdere repetată a cunoștinței. În luna ianuarie și februarie 1996 a fost internat în Centrul de Cercetări și Asistență Medicală Șimleul Silvaniei între 19.01 - 9.02. 1996, unde i s-a efectuat gastroscopie (Nr. 95/22.01.1996): "Proces cariokinetic ulcero-vegetant al porțiunii verticale a micii curburii. Hematii - 3 mil/mmc; hemoglobină - 60%; leucocite - 3.500/mmc; glicemie - 69 mg%; uree 33 - mg%; creatinină - 1,1 g%. S-a făcut tratament cu antisecretoare, protectoare de mucoasă gastrică, vitamine; sub tratament evoluția bolnavului a fost staționară. Se externează cu indicațiile: regim alimentar, consult oncologic, prafuri alcaline. Diagnosticul de externare din Secția de Gastroenterologie Șimleul Silvaniei a fost de: "Ulcer gastric malign". În ziua de 12.02.1996, bolnavul exteriorizează la domiciliu o melenă masivă. La internare în Clinica Chirurgică nr. II Târgu-Mureș: tensiunea arterială 90/60 mmHg, puls 120/min; hemograma: hemoglobină - 8,9 g%, hematocrit - 26%, leucocite - 6.400/mmc, VSH - 60/102, glicemie - 90 mg%, uree - 40 mg%, creatinină - 1,3 mg%, proteinemie - 4,2g%, timol - 1, GOT - 2 U/L, GPT - 1,5U/L. Ecografia abdominală (Dr. Adriana Gomotârceanu): "Ficat cu dimensiuni și ecostructură normală. Colecist transonic. Stomac cu pereți îngroșați, neregulat la nivelul micii curburii. Pancreas de aspect normal. Rinichi, splină normale". Se instituie aspirație gastrică, lavaj gastric cu soluții reci și adrenostazin, hemostatice, sânge 1600 ml, aminoacizi; hemoragia se oprește.

După reechilibrarea bolnavului se intervine chirurgical în ziua de 14.02.1996 (Protocol operator nr. 238/1996), găsindu-se o tumoră voluminoasă a corpului gastric, pentru care se practică gastrectomie totală cu abord anterograd, cu decolare colo-epiploică, splenectomie și anastomoză eso-jejunală termino-laterală pe ansă în "?" de tip Roscoe-Graham. Drenaj al lojei splenice, subhepatic, al Douglas-ului.

Postoperator se continuă tratamentul cu aminoacizi, vitamine, antibiotice, sânge, bolnavul având o evoluție bună. În ziua a 12-a postoperator se efectuează un examen radio-

logic cu Odiston (Dr. Căreianu Valentin), care arată: "Tranzit esofagian liber. Stare după gastrectomie totală cu anastomoză eso-jejunală termino-laterală. Gura de anastomoză permeabilă; se opacifiază ansa aferentă și eferentă. Jejun de aspect normal". Se reia alimentația orală.

Examenul anatomo-patologic (Nr.74/19.02.1996): "Tumoră carcinoidă puțin diferențiată" (dr. Anca Sin).

După 1 an bolnavul este reinternat pentru un sindrom subocluziv. Se practică irigoscopie care arată o stenoză parțială la nivelul colonului. Se efectuează apoi o fibrocolonoscopie totală (Dr. Tanțau Marcel, Cluj-Napoca): "Dg: suspect stenoză colică. Cecul, valvula ileo-cecală, orificiul apendicular, ileonul terminal explorat pe ultimii 10 cm, colonul ascendent, colonul transvers, colonul descendent, sigma și rectul normale. Progresiune: dificultate mare din cauza unui sindrom aderențial important". Examinarea ecografică și computer-tomografică a abdomenului nu evidențiază metastaze. Se efectuează reechilibrare metabolică și hidro-electrolitică (aminoacizi, glucoză, vitamine, roborante) cu evoluție favorabilă.

Neavând o alimentație adecvată după o gastrectomie totală, decedează prin cașexie în luna iulie 1998 la domiciliu.

Cazul prezentat este interesant prin raritatea leziunii anatomopatologice care a impus efectuarea unei operații de amploare.

BIBLIOGRAFIE

- 1 KUMAR C - *Pathologic basis of disease*, Oxford University Press, 1994
- 2 MANDACHE F, MATEESCU D, STRATULAT L - *Tumorile carcinoidale ale tubului digestiv*, Chirurgia, 1975; 24, 5:321
- 3 SEIFERT E, ELSTER K - *Carcinoids of the stomach*, Am J Gastroenterol, 1977:372
- 4 SHORB P E, - *Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract*, Am J Surg, 1964; 107:329
- 5 BARR H, GREENAL M J - *Carcinoma of the stomach*, in *Oxford Textbook of Surgery*, Oxford University Press, 1994: 931-943
- 6 RUTLEDGE RH - *Primary appendiceal malignancies*, in *Oxford Textbook of Surgery*, Oxford University Press, 1994: 117-1120
- 7 HONG L G, WEINGARTEN G - *A gastric carcinoid with massive bleeding*, Am J Gastroenterol, 1974; 61:40
- 8 BIRO A, DARKO SZ, TOROK Z, PALL Z - *Carcinoidul gastric*, Chirurgia, 1980; 29, 1:51
- 9 GIORGANO J A - *Gastric carcinoid syndrome diagnosed by endoscopy*, Am J Gastroenterol, 1981; 76, 1:41
- 10 POPOVICI GH, SOARE M - *Tumorile benigne ale stomacului*, Chirurgia, 1977; 24, 4:255

Thyreopathiás betegnél jelentkező orbitatumor differenciál diagnosztikai problémái

Elekes Ella Mária¹, Csiszár Anna¹, Daróczi János¹, Ács János²,
Vitályos Orsolya³, Bogó Réka³

Precum se cunoaște, în bolile de origine autoimună ale tiroidei cum sunt boala Basedow-Graves și tiroidita Hashimoto, în 60-70% a cazurilor se observă afectare oculo-orbitară. În cadrul acestora 65-70% constituie forma infiltrativă al cărei element diagnostic principal este exoftalmia care în 10% a cazurilor este unilaterală. Cazul care urmează să fie prezentat ridică problematica diagnosticului diferențial al exoftalmiei unilaterale asociată cu scăderea discretă a acuității vizuale la o pacientă în antecedente tiroidectomizată. Pe baza elementelor de diagnostic clinic-oftalmologic, endocrinologic, neurochirurgical și imagistic (CT) discutăm posibilitatea coexistenței, respectiv interferența mai multor procese patologice la care - după caz - trebuie să ne gândim.

Cuvinte cheie: tumori orbitale, exoftalmie unilaterală

As it known, in the thyroid diseases with autoimmune origine like the Basedow-Graves diseases and the Hashimoto thyroiditis in 60-70% of the cases an orbito-ocular affection can be observed. 65-70% of this is constituted from the infiltrative form with exophthalmos - as principal diagnostical element - which is unilateral in 10% of cases. The case which will be present discuss the differential diagnostical problems of the unilateral exophthalmos with visual acuity-loss by a female patient with thyroidectomy in history. Based on the clinical diagnostical elements - ophthalmological, endocrinological, neurosurgical - and the immagistic procedures (CT) we discuss the possibility of the coexistence or interference of two or more pathological processes on which we must think.

Key words: tumors of the orbit, unilateral exophthalmos

Mint ismeretes, a pajzsmirigyet érintő, autoimmun eredetű megbetegedések - mint a Basedow-Graves kör és a Hashimoto thyroiditis - 60-70%-ában észlelhető orbita érintettség, illetve szemtűnetek. Ezen belül az esetek 60-70%-ára az orbita infiltrációja jellemző, amelyeknek egyik fő klinikai ismérve az esetek 10%-ban csupán unilaterálisan megnyilvánuló exophthalmus.

A bemutatásra kerülő eset a Marosvásárhelyi Szemészeti és Idegsebészeti Klinikák közös észleleteként, pajzsmirigy megnagyobbodás miatt thyreoidectomizált beteg progrediáló, látáscsökkenéssel társuló, unilaterális exophthalmiája által felvetett elkülönítő korisme problematikáját tárgyalja.

B. Á. - 49 éves varrónő - aki 1995-től kezdetben enyhe, lassan progrediáló látáscsökkenést észlelt a bal szemén - amelyet az

alkalmazott optikai korrekció nem javított. 1995 szeptemberében klinikánkon történt kivizsgálás kapcsán mindkét szemén hypermetropiás astigmatizmust valamint a bal szem papillájának ödémáját állapítottuk meg. Az akkori szemészeti státusa: AV-OD-5/5cc, OS-5/10cc; LT-10-15°-os enyhe kórkörös beszűkülés fehérre és vörös/zöld színekre; Fundus OS - hyperaemias, elmosódott szelű, enyhén - 1-2 D - proemináló papilla, szűkebb arteriák, telt, kanyargós vénák, pozitív keresztezési tünet, maculáris idegen reflexek és capillarotikus gócok. A beutalás alatt megtörtént endokrinológiai vizsgálat - megfigyeles alatt álló Hypophysis adenomát, Hypothyroidiát és közepes foku pajzsmirigy megnagyobbodást mutatott ki. A neurológiai vizsgálat negatív volt. A L-L egyszerű koponya Rtg.felvételen (utólagosan!?) az elülső koponyagödörben jól körülhatárolt, közepesen radioopák kb. 2,5x3 cm-es elváltozás volt látható.

A beteg általános és lokális szteroid (Prednison, Dexamethason) kezelésben részesült.

Betegünk 1996 januárjában - a Marosvásárhelyi Endokrinológiai klinikán került kivizsgálásra. Endokrinológiai diagnózisa -

¹Marosvásárhelyi Szemkliniká

²Marosvásárhelyi Idegsebészeti Kliniká

³Ált. orv. hallgatók Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Szerkesztőségbe érkezett: 12.06.1998

Lévelem: Elekes Ella Mária, Marosvásárhelyi Szemkliniká, str. str. Lupeni nr. 26, 4300 Târgu-Mureș

Obezitás, Difúz Ib stádiumú, euthyroid golyva szekunder amenorrhoea (totális hysterectomia utáni állapot), Papillitis OS. A töröknyereg Rtg. vizsgálata - normális méretek mellett "osteoporotikus" csontelváltozást mutatott. Ez alkalommal koponya CT vizsgálat is történt - amelynek kiértékelése sajnálatos módon csak retrospektív történt meg.

1997 szeptemberében totális thyroidectomiát végeztek. A kórszovettani lelet - multinoduláris golyva. Ezt követően a bal szemén fokozódó látáscsökkenés miatt a beteg 1997 okt.-ben ismételt felvételre került.

-Szemészeti felvételi státusa -

AV-OD- +0,75 Dsph= +0,50 Dcyl = 5/5

-OS- +0,75 Dsph= +0,50 Dcyl = 1,50/50

TO - 21 - 20 Hgmm

CV - OD - megtartott határok

- OS - megtartott határok, 20°-os relatív centrális scotoma

Exophthalmometria (Hertel) - 17 - 20 mm

OD - kóros elváltozások nélkül

OS - diszkreten megnagyobbodott szemrés, enyhe exophthalmus, a bulbus kissé kifelé-lefele dislocált, retroponálásra - fokozott ellenállás; szemfenék: jól körülhatárolt, sápadt, temporálisan excavált papilla, elmosódott foveoláris reflex, szűkebb erek, telt vénák.

-L-L koponya Rtg. felvetelen - az első koponyagodorbán és a bal orbitában kerek, jól körül határolt Ø40-45 mm-es, porc-csontintenzitású elváltozás mutatható ki.

-Az Idegsebészeti vizsgálat eredménye: Elülső koponyagodri, részlegesen elcsontosodott - térszűkítő folyamat, OS Exophthalmus (valószínűleg ékcsont-szárnny meningeoma). Idegsebészeti megoldás indokolt.

-Az ismételt koponya CT - (egyszerű es kontrasztanyaggal) - egy hyperostoticus, terjedelmes térszűkítő folyamatot jelez a Crista galli-ból való esetleges kiindulással, az orbita mediális és felső falának érintésével, szekunder exophthalmiával. Az elváltozás egyben craniális- valamint ethmoidálisan is kiterjed, erősen jodofil, kb 5 cm-es átmérővel, I/II fokú perifokális oedemával. A kamrarendszer, mediális elhelyezkedésű [az oldalkamrák első szarva szét- és hátranyomott].

Az eset megoldása idegsebészeti úton történt. Általános anestheziában bifrontális craniotomia útján történő feltárás után a csontos tumor intracranialis része, majd az orbita felső és hátsó mediális fala került eltávolításra - így módon egyben dekomprimálva a n. opticus valamint az orbitát is. A posztoperatív szak szövődménymentes volt, a beteg sebészileg gyógyultán távozott, a szemészeti funkciók változatlanok maradtak:

AV-OD- +0,75 Dsph= +0,50 Dcyl = 5/5

-OS- +0,75 Dsph= +0,50 Dcyl = 1,50/50,

a szemfenék: jól körülhatárolt, sápadt, temporálisan excavált papilla, elmosódott foveoláris reflex, szűkebb erek, telt vénák.

Kórszovettani lelet: 2.117-2.118/1998.02.07. - Dg.: Tranzitórikus meningeoma.

ÉRTELMEZÉS

Esetünkben a szemészeti, endokrinológiai, idegsebészeti vizsgálatok és képalkotó eljárások által szolgáltatott információk kapcsán tisztázódott a kórisme, amely az egyes körfolyamatok - pajzsmirigymegbetegedés (sebészileg eltávolított euthyreoid golyva); ékcsonti-, bal orbitába toró meningeoma; szekunder paraaxiális exophthalmus, szekunder nervus opticus atrophia - egyidejű jelenlétét mutatta ki.

A kezdetben végzett klinikai és laboratóriumi vizsgálatok nem utaltak az exophthalmussal kapcsolatos szemelváltozás endokrin-autoimmun eredetére.

Az eset kapcsán leszögezhetjük, hogy igen fontos az egyes szakterületek (paraklinikum-klinikum) közötti szorosabb együttműködés a komplex differenciál-diagnosztikai problémák gyors megoldása, a letező információk értékesítése érdekében.

BIBLIOGRAFIA

1. PAUL CERNEA - *Patologia orbitei*; Tratat de Oftalmologie, Ed Medicală, București, 1997:889-925
2. DANIEL S CARPER, T LINDA CHI, STEPHEN L TIOREL - *Orbital Disease: Imaging and Analysis Orbital Disease: Imaging and Analysis*; Thieme Medical Publishers, Inc. New York; Goerg Thieme Verlag Stuttgart * New York, 1993
3. K JACK MOMOSE - *Orbital Pathology*; Radiology: Diagnosis - Imaging - Intervention, Vol 3, JB Lippincott Company, Philadelphia, Chap 11

Nefropatia de reflux și hipertensiunea arterială la copil. Observații pe marginea a cinci cazuri clinice

Cristina-Oana Mărginean, Ioan Muntean

Autorii prezintă cinci cazuri clinice de infecții urinare recidivante la care s-a pus în evidență un reflux vezico-ureteral bilateral și consecutiv nefropatie de reflux. Ceea ce a atras atenția și a stat la baza interesului pentru acest tip de nefropatie a fost hipertensiunea arterială, considerată ca o complicație de temut în evoluția nefropatiei de reflux. Diagnosticul de nefropatie de reflux s-a impus și la cazurile expuse, fiind întocmite datele ecuației: infecții urinare + reflux vezico-ureteral + leziuni ale parenchimului renal = nefropatie de reflux, respectiv pielonefrită cronică la copiii cu infecție urinară recidivantă și reflux vezico-ureteral. Posibilitatea alterării în plus a funcțiilor renale prin modificările hemodinamice produse de hipertensiunea arterială obligă la abordarea unui protocol de diagnostic rapid al acestora și efectuarea unui tratament complex medical și chirurgical.

Cuvinte cheie: nefropatie de reflux, hipertensiune arterială, copil.

The authors present five clinical cases of recurrent urinary tract infections (ITU) in which bilateral VUR (vesico-urethral reflux) and consecutive reflux nephropathy were put in to evidence. The thing that attracted and consisted the base of the interest for this nephropathy was arterial hypertension that is considered a feared complication in the evolution of reflux nephropathy. The diagnosis of reflux nephropathy was imposed upon to the exposed cases, the dates of the following equation being worked out: ITU + VUR + lesions of renal parenchima = reflux nephropathy, chronic pyelonephritis in the children with recurrent urinary infection respectively. The possibility of affecting even more the renal functions owing to the hemodynamic changes produced by a HTA calls for a rapid diagnostic protocol as well as a complex medical and surgical treatment.

Key words: reflux nephropathy, HTA, child.

Ocauză mai rară de hipertensiune arterială (HTA) de origine renală parenchimatooasă la copil este reprezentată de nefropatia de reflux. Sub această denumire sunt grupate anomaliile parenchimului renal în geneza cărora refluxul vezico-ureteral (RVU), singur sau asociat cu infecția, este presupus a fi mecanismul esențial.^{1,2,6,9}

Termenul de "nefropatie de reflux" a fost lansat în 1973 de Bailey (cit. de Iordăchescu și colab.⁷) pentru a descrie modificările anatomice realizate de cicatricile renale în prezența unui RVU. De fapt, Hodson a fost primul care, în 1959, a descris cicatricile renale frecvente la copiii cu infecții ale tractului urinar (ITU) recurente.

Deși era bine cunoscută la adulți, nefropatia de reflux a fost mult timp neglijată la copii, abia odată cu introducerea cistografiei micționale fiind relevată importanța ei ca factor de agravare al infecțiilor, finalizate cu insuficiență renală cronică.

Frecvența nefropatiei de reflux a fost și este diferit apreciată: Bailey o raportează în 8% din

cazurile de RVU, Scott și Stensfeld în 42%, Larbre în 52% și Royer în 22% din cazuri (cit. de Brumariu²). Această incidență aparent foarte diferită ține de faptul că, așa cum sublinia Rollenston în 1974, cicatricile renale – consecințe ale refluxului intrarenal (RIR) – se dezvoltă de obicei în primii ani de viață și mai rar după 5 ani.

Prima funcție renală afectată în cadrul nefropatiei de reflux este puterea de concentrare. Se pare că atingerea acestei funcții este mai frecvent legată de existența infecției decât de refluxul însuși sau de o leziune ireversibilă, pentru că ea se ameliorează constant după tratarea infecției, deși refluxul persistă.^{6,9,16} De asemenea, puterea de concentrare poate fi normală chiar în prezența unui grad de lezare renală. De altfel, asupra mecanismului leziunilor renale din cadrul nefropatiei de reflux vom reveni cu observații recente în partea de comentarii a acestei lucrări.

Ceea ce ne-a atras atenția și a stat la baza interesului nostru pentru acest tip de nefropatie a fost HTA, considerată o complicație de temut în evoluția nefropatiei de reflux. Smellie (cit. de Brumariu²) notează că din 83 copii prezentând o astfel de nefropatie, 25 aveau HTA (dintre care 6 cazuri mortale și 6 cazuri cu HTA severă) și 8

prezentau insuficiență renală cronică (dintre care 2 cazuri mortale și 2 cazuri într-un stadiu avansat de boală). Shanon (cit. de Popescu¹³) apreciază că HTA poate apare în nefropatia de reflux între 2,4% și 38% din cazuri. Asocierea strânsă în aceste cazuri între pielonefrita cronică (PNC) și HTA nu este o dovadă că infecția este cauza HTA. S-a văzut că eradicarea infecției nu modifică valoarea TA și, prin urmare, HTA pare mai degrabă legată de leziunea renală decât de bacteriurie.^{11,14,15}

Posibilitatea ca HTA să fie controlată cu ajutorul agenților hipotensori a condus la renunțarea la nefrectomia practică în scop terapeutic. Pentru adulți se consideră vindecare dacă valoarea TA la un an de la nefrectomie este egală sau mai mică decât 140/90 mmHg. O statistică făcută în 1961 asupra nefrectomiilor efectuate în scop terapeutic a evidențiat că HTA a fost vindecată în 40% din cazuri, iar în 17% s-a obținut un beneficiu substanțial, deși TA nu s-a normalizat. S-a exprimat atunci părerea că HTA este legată de leziunile de PNC. Într-adevăr, în contrast cu asocierea foarte rară a HTA cu infecția urinară, s-a constatat o prevalență înaltă a HTA la pacienții cu nefropatie de reflux și PNC care prezintă cicatrici renale. Jumătate din acești pacienți au prezentat o HTA la limita superioară sau mai mare. În sprijinul existenței cicatricilor renoparenchimatoase au venit în primul rând observațiile histopatologice și în al doilea rând cele imagistice (ecografice, radiologice, scintigrafice, computer tomografice, ș.a.).¹⁹

Urmărindu-se aspectul histopatologic al rinichiului în cursul acestei nefropatii s-a constatat că principalele leziuni se prezintă sub forma "cicatricilor corticopapilare segmentare" (Figura 1). Există, de asemenea, leziuni de atrofie renală, talia rinichiului fiind adesea inferioară normalului la investigarea imagistică. Zonele sănătoase ale rinichiului afectat și rinichiul controlateral se pot hipertrofia compensator.¹⁰

Relația între "cicatricea segmentară corticopapilară" și RVU, respectiv nefropatia de reflux, este demonstrată de faptul că un reflux este întâlnit în 90% din cazurile în care urografia intravenoasă (UIV) evidențiază aceste cicatrici și invers, aceste leziuni sunt vizibile la 30% din rinichii supuși unui reflux.^{3,4,7}

Două studii experimentale de referință au precizat mecanismele leziunilor parenchimatoase în cursul RVU.

Hodson și Edwards, în 1974, au realizat experimental un RVU la purcei. O infecție urinară a putut fi, de asemenea, provocată prin inocularea intravezicală de *E.coli*. Astfel, s-au putut reproduce toate gradele de RVU cu sau fără infecție. Autorii de mai sus au demonstrat că cicatricile

renale ar apărea în zonele de reflux intrarenal și sunt mai întinse și frecvente proporțional cu gradul RVU și mărimea hipertensiunii. În concluzie, leziunile parenchimatoase sunt create prin hipertensiune retrogradă; infecția nu este necesară, dar prezența ei devine un factor agravat.

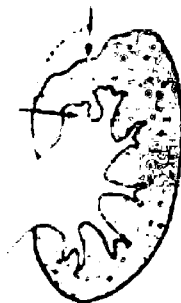


Figura 1. "Cicatrici" renale în pielonefrita cronică evidențiate pe pielografia i.v. (schemă) (după lordăchescu și colab.⁷)

O a doua etapă a fost marcată de lucrările lui Ransley și Risdon (1975), care au demonstrat că refluxul intrarenal (RIR)** se produce în zonele parenchimatoase situate deasupra unor papile anormale de aspect concav sau plat, în care tubii colectori sunt dispuși perpendicular (Figura 2), lăsând posibilitatea refluării urinei și a infecției, care devine componentă obligatorie, necesară în patogenia "cicatricilor" renale.



Figura 2 Factori papilari în refluxul intrarenal. A. Papila convexă (de non-reflux). Deschiderile tuburilor colectori spre papilă. B. Papila concavă (plană) de reflux. Deschiderile tuburilor colectori - rotunde - deschise în unghi drept spre papilă (după lordăchescu și colab.⁷).

Cele două studii menționate mai sus permit înțelegerea primelor etape ale nefropatiei de reflux. Mecanismele terminale care conduc la atrofia parenchimatoasă cu fibroză interstițială sunt mai puțin cunoscute. Se atribuie un anumit rol mecanismelor imunologice umorale și tisulare declanșate de trecerea în limfaticile renale a proteinei Tamm-Horsfall, exclusiv intratubulară,

**RIR este definit prin pasajul urinei din bazin în tubii renali prin canalele colectoare papilare (Kelalis și King, cit. de 7).

sau de modificările de structură a proteinelor renale, devenite astfel antigene.^{7,17}

Existența cicatricilor renale corticopapilare are o semnificație de certă gravitate deoarece aceste leziuni stau la baza afectării funcției renale și a insuficienței renale terminale din cadrul nefropatiei de reflux. O analiză recentă efectuată de "North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study" (1990) indică faptul că 4,1% din copiii la care s-a efectuat transplant renal prezentau nefropatie de reflux, la care se adaugă încă 2,9% care aveau pielonefrită cronică (nefrită interstițială – cit.de Popescu^{13,15}).

CAZURI CLINICE

1. S.L., sex masculin, în vârstă de 5 ani, cunoscut cu ITU recidivante de la vârsta de sugar, fără tratament profilactic între puseele infecțioase acute.

Creșterea staturală și ponderală a copilului este deficitară, valorile TA oscilează între 120-125 și 90-95 mmHg, densitatea urinară sub 1015, albuminurie persistentă, retenție azotată (uree sanguină 75 mg%), urocultura pozitivă.

Urografia intravenoasă (UIV): funcție diminuată la nivelul rinichiului drept (opacifiere slabă), sistemul pielocaliceal și umbra renală dreaptă hipoplazice.

Uretrocistografie micțională: RVU bilateral (gr.I-II stâng și gr.III drept).

Diagnostic: ITU recidivantă. RVU bilateral. Nefropatie de reflux.

2. B.M. de sex feminin, în vârstă de 7 ani, este spitalizată pentru investigarea unui enurezis primar nocturn. Câteva episoade de ITU tratate ambulator sunt menționate în antecedentele patologice ale fetei.

Clinic: dezvoltare somato-neuropsihică corespunzătoare vârstei, paloare marcată, astenie, randament școlar scăzut. TA la internare 135/95 mmHg, densitate urinară între 1011-1018, proteinurie pozitivă, uree serică 59 mg%, urocultură sterilă.

UIV: reducerea de volum a rinichilor cu neregularități de contur renal.

Cistografia micțională: RVU bilateral gr.II.

Diagnostic: RVU bilateral. Pielonefrită cronică (Nefropatie de reflux).

3. M.I. de sex masculin, în vârstă de 10 ani, fără istoric de ITU documentată, cu episoade febrile frecvente începând de la vârsta de 2 ani. Cu ocazia unui episod de hematurie macroscopică se efectuează o urografie care evidențiază rinichi de formă, poziție și dimensiuni normale, dar cu funcție diminuată bilateral (slabă opacifiere a bazinetelor, a calicelor inferioare la nivelul rinichiului drept și a calicelui mijlociu de la nivelul rinichiului stâng).

Clinic: ITU, TA oscilând între 155-135/100-105 mmHg, densitate urinară sub 1014, proteinurie permanentă și microhematurie constantă, uree sanguină 120 mg%, urocultură pozitivă.

Cistografie micțională: RVU bilateral gr. II-III.

Diagnostic: ITU recidivantă. RVU bilateral. Nefropatie de reflux.

4. N.A. de sex feminin, în vârstă de 8 ani, cu ITU recidivante din mica copilărie, neglijate, netratate, vine pentru paloare, astenie, hipotrofie staturo-ponderală, randament scăzut la învățătură.

La internare: HTA (155/105 mmHg), infecție urinară prezentă, densitate urinară: subizostenurie, retenție azotată (uree sanguină 135 mg%), urocultură pozitivă.

U.I.V.: rinichi reduși de volum și cu contururi neregulate, funcție de excreție a substanței de contrast diminuată și întârziată.

Uretrocistografia micțională: RVU bilateral gr.III.

Diagnostic: ITU recidivantă. RVU bilateral. Pielonefrită cronică (Nefropatie de reflux).

5. P.Z. de sex feminin, în vârstă de 3 ani, este internată pentru stare septică cu suspiciunea de urosepsis (urină de aspect purulent).

Clinic: palid-pământiu cu tentă icterică, febră septică, hepatosplenomegalie, hemoragii cutaneo-mucoase, sindrom de CID, preeclampsie; infecție urinară cu E. coli (germene prezent și în hemocultură), uree sanguină 165 mg%, tensiune arterială 115/95 mmHg (n: 95/45 mmHg).

U.I.V. pune în evidență un megaureter cu hidronefroză dreaptă, iar cistografia micțională un RVU gr. V la nivelul rinichiului drept și de gr. III în rinichiul controlateral.

Copilul decedează după o săptămână de la internare, în parenchimul rinichiului stâng punându-se în evidență histopatologic "cicatrici corticopapilare" (parenchimul rinichiului drept fiind complet atrofiat).

DISCUȚIA CAZURILOR

Am prezentat în studiul de față 5 bolnavi cu HTA și nefropatie de reflux, diagnosticați în Clinica de Pediatrie nr. I. Vârsta copiilor a fost cuprinsă între 3 și 10 ani (doi bolnavi cu vârsta sub 5 ani). Repartiția pe sexe a fost de 3 fete și 2 băieți.

Diagnosticul de nefropatie de reflux a fost stabilit pe baza prezenței următoarelor semne clinice, de laborator și paraclinice:

-infecție urinară prezentă și în momentul internării sau figurând numai în antecedente, de obicei recidivantă;

-proteinurie persistentă și uneori hematurie, cu uroculturi pozitive sau sterile în momentul internării;

-retenție azotată la toți pacienții (cu valori ale ureei sanguine între 59 și 165 mg%);

-funcție de concentrare scăzută până la izostenurie sau subizostenurie;

-hipertensiune arterială cu valori oscilând între 120/90 și 155/100 mmHg, prezentă la toți bolnavii.

Radiologic a fost evidentă, în majoritatea cazurilor, diminuarea volumului rinichilor, frecvent asimetrică și cu neregularități de contur renal, atât la radiografie abdominală "pe gol" cât și la urografie i.v., deficiență funcțională secretorie decelată în primele 5 minute de la injectarea substanței de contrast și modificări ale morfologiei sistemului pielocaliceal la urografia i.v., prezența uni sau bilaterală a RVU la cistografie micțională în absolut toate cazurile, date comparabile cu cele din literatură.^{15,17}

Histopatologic, aspectul observat la singurul caz finalizat cu deces a fost de "cicatrici renale" rezultate din absența focală a parenchimului cortical, înlocuit cu un țesut de granulație nespecific, de culoare roz, având baza la nivelul arterei arcuate; în grosimea și în jurul cicatricilor bogat infiltrat inflamator polimorf (limfo-plasmo-granulocitar). Împreună și cu celelalte leziuni mai mult sau mai puțin exprimate (scleroză glomerulară, atrofii și dilatații tubulare, fibroză interstițială) aspectul a fost de pielonefrită cronică focală.

Repetând principalele date ale tabloului clinic (HTA), ale examenului de urină (albuminurie persistentă și infecție urinară recidivantă), ale probelor funcționale renale (retenție azotată, hipostenurie), ale explorării radiologice și histopatologice (amintite), diagnosticul de nefropatie de reflux s-a impus și la cazurile noastre fiind întrunite datele importante ale ecuației: ITU + RVU + leziuni ale parenchimului renal (cicatrici cortico-papilare segmentare) = nefropatie de reflux, respectiv pielonefrită cronică focală la copii cu infecție urinară recidivantă și reflux vezico-ureteral.^{5,7,8,11}

Lipsește din această ecuație RIR pe care noi nu l-am putut pune în evidență, deși se consemnează că în cursul efectuării retrocistografiei micționale, RIR apare sub forma unor "striuri" (realizate de substanța de contrast) care se întind de la bazinet până la parenchimul renal.^{7,10}

COMENTARIUL PE MARGINEA NEFROPATIEI DE REFLUX

Mecanismul leziunilor renale la copiii cu nefropatie de reflux a fost postulat ca fiind rezultat următoarei secvențe: ITU + RVU + RIR = nefropatie de reflux (pielonefrită focală).⁸ Acest concept patogenetic a fost întemeiat pe studiile întreprinse în anii '60 și '70, și anume: în anii '60 o serie de studii au arătat că pielonefrita acută sau cronică este prezentă la autopsie la 15% din adulți și la 1,6-10% din copii. În ciuda faptului că PNA la copil era larg asociată cu sepsis și că

PNC era de obicei secundară leziunilor obstructive sau neurogene, impresia dominantă în literatura medicală în următoarea decadă (anii '70) era că infecțiile urinare, chiar și bacteriuria asimptomatică sau cistita recurentă la fetele de vârstă școlară erau capabile să evolueze spre pielonefrită cronică. Studiile morfopatologice ale lui Kimmelstiel și colab. (1961), Kleeman și Freedman (1966) și Heptinstall (1969) au demonstrat că leziuni similare de pielonefrită cronică erau văzute în cele mai multe cazuri de nefrită interstițială; numai prin examenul histopatologic al parenchimului renal era posibil să se decidă dacă nefrita interstițială era determinată de o infecție bacteriană anterioară sau de o altă cauză.

Conceptul patogenetic al leziunilor renale la copiii cu ITU, predominant în anii '60 și '70, era consecința observațiilor făcute în anii '50 de Huth (1958) care stabilea o relație între RVU și hidronefroza la pacienții cu vezică neurogenă spastică; anterior acestei concepții, RVU era considerat ca o variantă normală sau rezultat al obstrucției anatomice a colului vezical.

Ulterior, Ransley și Risdon (1975), prin studii anatomice au demonstrat – așa cum am arătat mai înainte (vezi figura 2) – că RIR era legat de morfologia papilelor renale, după ce în 1974 Rollenston și colab. precizaseră că RIR apare mai frecvent la copilul mai mic de 5 ani, observație ce ar concorda cu faptul că cicatricile renale se dezvoltă de obicei în primii ani de viață și mai rar după vârsta de 5 ani.⁷

Un alt concept privitor la cauzele leziunilor renale la copiii cu ITU și RVU a rezultat din studiile prospective ale lui Winberg și colab. (1982)²⁰ care, urmărind 600 de copii cu ITU simptomatice de la primul episod acut au găsit că "cicatricile" s-au produs în 23 de cazuri. RVU cu dilatația ureterului era constant numai la 1/3 din pacienți în cursul infecției, iar 2/3 nu prezentau reflux sau aveau un reflux ușor. Winberg și colab. (1982) au descris cazuri de RVU enorm și RIR fără nici o leziune renală, dar și cazuri fără RVU și RIR sau RVU ușor care prezentau "cicatrici renale". Aceste observații au îndreptat atenția spre virulența bacteriilor și rezistența gazdei în producerea ITU și în patogenia leziunilor renale. Studiile următoare au evidențiat faptul că un anumit tip de fimbrii (pili), fimbriile P, sunt mai frecvent găsite pe tulpinile de E.coli ce determină pielonefrită decât pe acelea care determină cistită sau bacteriurie asimptomatică (Svenson și colab., 1984).²⁰ Colonizarea vezicii urinare și ascensiunea infecției cu E.coli P-fimbriate este facilitată de aderența bacteriei la receptorii celulelor epiteliale ale ureterului. Rolul tulpinilor virulente de E.coli P-fimbriate ca și cauză de

leziune renală a fost demonstrată pe studii experimentale pe maimuțe (Roberts și colab. 1985).⁷ Au fost identificați și alți factori de virulență ce includ: antigenul capsular, aerobactina, hemolizina, colicina V. Virulența agentului bacterian este datorată adeziunii bacteriene la celulele epiteliale și abilității de a induce un răspuns inflamator la gazdă.

Lomberg și colab. (1984) au constatat, de asemenea, că infecția cu tulpini virulente de *E.coli* (P-fimbriate și producătoare de hemolizină) era probabil cauza pielonefritei acute la copil în absența RVU; de asemenea, acești autori au observat la pacienții cu RVU și ITU că tulpinile de *E.coli*, aparent mai puțin virulente sau alți agenți patogeni erau în cauza cea mai probabilă în dezvoltarea "cicatricilor" renale.⁷

La sfârșitul anilor '80 leziunile renale erau considerate că apar evident la copiii cu ITU fără anomalii obstructive datorită RVU și refluxului intrarenal sau datorită infecției cu tulpini de *E.coli* patogene virulente care pot perturba funcția ureterală și induce un reflux retrograd pielotubular.

În sfârșit, în 1989 Arant (cit. de Popescu,¹³) a sugerat că refluxul chiar și steril poate fi într-adevăr responsabil de "injură" parenchimului renal și a "cicatricilor" renale la om.

Cicatricile renale cauzate de RVU și ITU sunt evidente în general în ariile polare ale rinichilor, ordinea frecvenței fiind: polul superior, polul inferior și zona medie (Figura 3). Această ordine ține de faptul că în regiunile polare ale rinichiului papilele renale sunt concave sau plane într-o proporție de cel puțin 2/3 permițând RIR, spre deosebire de cele convexe, mai puțin numeroase, care nu permit refluxul. În cursul efectuării uretrocistografiei micționale RIR apare sub forma unor "striuri" (realizate de substanța de contrast) care se întind de la bazinet la parenchimul renal.¹³

Existența leziunilor vasculare la nivelul cicatricilor parenchimotoase a ridicat întrebarea asupra rolului jucat de acestea în producerea HTA. Heptinstall (cit.de Brumariu²) a analizat frecvența și severitatea leziunilor vasculare în rinichii cu PNC atrofică, ajungând la următoarele concluzii:

a) există o lipsă a modificărilor vasculare în zonele necicatriciale la cazurile cu TA normală, pe când majoritatea cazurilor cu HTA prezintă leziuni vasculare;

b) modificările vasculare sunt mai mari în zonele cicatriciale decât în cele normale;

c) modificările vasculare severe din cicatricile parenchimotoase au fost văzute numai în cazurile de HTA severă, deși HTA poate fi asociată și cu leziuni vasculare moderate.

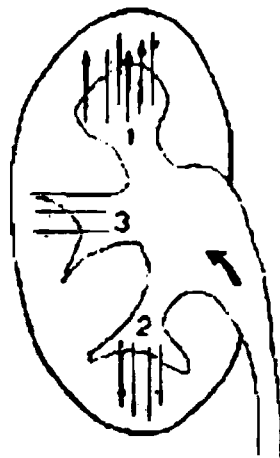


Figura 3. Schema reprezentând ariile renale afectate obișnuit de "cicatrici" datorate RVU (în evoluția pielonefritei)¹³.

Heptinstall (cit. mai sus) a subliniat complexitatea factorilor care intervin în relația HTA-leziune vasculară în PNC. Ischemia parenchimului renal este un factor important în inițierea HTA, lucru asupra căruia am insistat în capitoul privind HTA din pielonefritele acute și cronice. Aici vom aminti numai că modelul experimental al RVU a confirmat această idee.

Un argument clinic în favoarea rolului deținut de leziunile vasculare în producerea HTA este asocierea constantă a HTA în hipoplazia renală segmentară aglomerulară (boala Ask-Upmark). Prezența unui RVU a fost semnalată la 60% din cazurile urmărite de Tcherdakoff (cit.de Brumariu²).

În cursul evoluției nefropatiei de reflux poate apărea o HTA malignă care este asociată în mod obișnuit cu nivele crescute de renină și vasoconstricție periferică. Această situație este rară la copil. Când totuși intervine, ea poate fi însoțită de hemoragie intracraniană, encefalopatie hipertensivă sau insuficiență ventriculară stângă, ceea ce reclamă un tratament de urgență.

În final, este necesar să amintim despre existența sistemului vasodepresor renal care participă la modularea TA. Măsurarea kalicreinei urinare și a kininelor natriuretice a arătat că pacienții cu boli renoparenchimotoase însoțite de HTA secretă aceste substanțe în cantitate mai mică.¹² O deficiență în acest sistem poate determina dezvoltarea unei HTA prin descreșterea excreției de sodiu și creșterea retenției de apă, precum și o posibilă scădere a hormonului vasodilatator produs de rinichi. Ponderele acestui sistem în patogenia HTA din RVU și respectiv nefropatia de reflux este necunoscută.

Prezentăm în continuare două uretrocistografii micționale care evidențiază RVU, respectiv nefropatia de reflux (Figurile 4 și 5).



Figura 4. S.L., 5 ani, sex masculin. Reflux vezico-ureteral gr. II-III bilateral. Uretrocistografie micțională.



Figura 5. N.A., sex feminin. Reflux vezico-ureteral gr II-III bilateral. Nefropatie de reflux. Uretrocistografie micțională.

CONCLUZII

1. Ansamblul datelor de observație clinică și experimentală situează riscul nefropatiei de reflux în vârsta tânără a copilăriei, pe lângă un RVU de grad mare și o infecție urinară cu rol de factor agravant.

2. Apariția hipertensiunii arteriale reprezintă un indicator nefavorabil de progresie rapidă a nefropatiei de reflux către o insuficiență renală cronică și uremie terminală, candidată la transplant renal.

3. Posibilitatea alterării în plus a funcțiilor renale prin modificările hemodinamice produse de HTA obligă la abordarea unui protocol de diagnostic etiologic rapid al acestora și derularea unui tratament complex, medical și chirurgical.

4. În materialul nostru cazuistic figurează 5 copii cu nefropatie de reflux care au prezentat elementele de diagnostic ale acestui tip de nefropatie: ITU recidivantă, RVU de grad mare, semne clinice, biologice și radiologice de PNC, inclusiv HTA.

5. Unul dintre copii a decedat, altul face dializă cronică, un al treilea a fost supus unui tratament chirurgical antireflux și, împreună cu ceilalți doi copii, sunt urmărit de noi, aflându-se sub o profilaxie antibacteriană cu doze mici și monitorizarea HTA precum și a insuficienței renale.

BIBLIOGRAFIE

1. BEHRMAN RE, KLIEGMAN RM, NELSON WE, VAUGHAN VC - *Textbook of Pediatrics*, XV-th, ed, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1996:1329-1331, 1335, 1341-1344, 1359-1365
2. BRUMARIU O - *Refluxul vezico-ureteral, cauză de hipertensiune arterială la copil*, *Pediatria*, 1988; 37:81-83
3. GLUHOVSCHI GH (sub red) - *Nefrologie clinică*, Ed Helicon, Timișoara, 1997:9-68, 137-162, 175-310, 431-520
4. GLUHOVSCHI GH - *Rinichiul și hipertensiunea arterială*, Ed Helicon, Timișoara, 1996:9-171, 309-397
5. GLUHOVSCHI GH, DRAGAN I, GLUHOVSCHI L, et al - *Infecția tractului urinar în practica medicală*, Ed Helicon, Timișoara, 1995:21-76
6. GONZALEZ R - *Vesicoureteral reflux*, In: Behrman RE, Kligman RM, Arvin Ann M (eds.) - *Nelson Textbook of Pediatrics*, Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996; 24:1532-1534
7. IORDACHESCU F, BALGRADEAN M - *Refluxul vezico-ureteral primar la copil*, *Pediatria*, vol 46, 1997; 2:221-227
8. JONES KV, ASSCHER AN - *Urinary Tract Infections and Vesicoureteral Reflux*, In: Edelmann M, Chesr (ed) - *Pediatric Kidney Disease*, second edition, little Brown and Co, Boston, 1992:1943-1993
9. KINCAID-SMITH PS, BASTRES MG, BECKER GJ - *Reflux nephropathy in the adult*, *Contrib Nephrol*, 1994; 39:94-96

- 10 KRAMER A, STEPHEN - *Vesicoureteral Reflux*, In: Kelalis, King, Behman; *Clinical Pediatric Urology*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1992:441-500
- 11 MAJD M, RUSHTON HG, JANTAUSCH B - *Relationships among vesicoureteral reflux, fimbriated Escherichia coli and acute pielonephritis in children with febrile urinary tract infections*, J Pediatr, 1991; 119:578-588
- 12 MASSRY SG, GLASSOCK RJ - *Textbook of Nephrology*, ed 3, Williams and Wilkins, Baltimore, 1995:87-137, 234-267
- 13 POPESCU V - *Infecțiile tractului urinar la copil*, Pediatria, vol. 46, 1997; 2:256-276
- 14 POPESCU V, ARION C, DRAGOMIR D - *Infecțiile tractului urinar*, În Popescu V (red) - *Tratat de Pediatrie*, vol. III, Ed. Medicală, București, 1985:283-310
- 15 POPESCU V, ARION C, DRAGOMIR D - *Refluxul vezico-ureteral (RVU)*, În: Popescu V (red), *Tratat de Pediatrie*, vol. III, Ed Medicală, București, 1985:187-190
- 16 RUBIN RH, CONTRAN RS, TOLKOFF-RUBIN NE - *Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy*, In: Brenner B.M., *The Kidney*, 5 ed., Ed. Saunders, Philadelphia, 1996:1597-1601
- 17 STEINHARDT GF - *Reflux nephropathy*, J Urol, 1985; 134:855-859
- 18 URSEA N, PAUNESCU M, RAUȚA M - *Nefropatiile interstițiale infecțioase (pielonefrite)*, În: *Tratat de medicină internă Bolile rinichiului*. (sub red. Păun R), Ed Medicală București, 1987:431-471
- 19 WALKER DIXON editorial - *Vesico-ureteral reflux*, J Urol, 1994; 152:1225-1227
- 20 WINBERG J - *Urinary tract infections in infants and children*, In: Livigstone JO, Forfar A, Arneil GC (eds), *Textbook of Pediatrics*, Churchill, Edinburgh, London, 1993:983-1000



Contractul Cadru aprobat în 15 februarie 1999

NOTA DE FUNDAMENTARE

În baza art.11(2) din Legea nr.145/1997 și art.88 alin.(1) și (5) modificat și completat prin Ordonanța de Urgență nr.72/1998 pentru modificarea și completarea Legii asigurărilor sociale de sănătate nr.145/1997 privind asigurările de sănătate, drepturile persoanelor asigurate se stabilesc conform Contractului cadru elaborat de Casa Națională de Asigurări de Sănătate și Colegiul Medicilor din România, cu avizul Ministerului Sănătății și aprobat prin Hotărâre de Guvern.

Până la data de 15.03.1999, Casa Națională de Asigurări de Sănătate și Colegiul Medicilor din România vor elabora norme de aplicare a contractului - cadru.

Aplicarea prevederilor acestui contract cadru este valabilă pe anul 1999.

Față de cele prezentate, supunem aprobării proiectul de Hotărâre de Guvern alăturat.

CASA NAȚIONALĂ DE
ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE,

VICEPREȘEDINTE,
Cristel Crețu

COLGIUL MEDICILOR
DIN ROMÂNIA,

PREȘEDINTE,
Conf. Dr. Mircea Cinteza

MINISTRUL MUNCII
ȘI PROTECȚIEI SOCIALE,
Alexandru Athanasiu

AVIZĂM FAVORABIL
MINISTRUL SĂNĂTĂȚII,
Hajdu Gábor

MINISTRUL FINANȚELOR,
Decebal Traian Remeș

MINISTRU DE STAT
MINISTRUL JUSTIȚIEI,
Valeriu Stoica

GUVERNUL ROMÂNIEI HOTĂRÂRE

pentru aprobarea Contractului cadru privind condițiile acordării asistenței medicale
în cadrul sistemului asigurărilor sociale de sănătate

În temeiul art.11, alin (2) din Legea asigurărilor sociale de sănătate nr.145/1997
GUVERNUL ROMÂNIEI hotărăște:

Art.1. - Se aprobă contractul - cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului asigurărilor sociale de sănătate pe anul 1999, prevăzut în anexa care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art.2. - Până la data de 15 martie 1999, Casa Națională de Asigurări de Sănătate împreună cu Colegiul Medicilor din România vor elabora norme metodologice de aplicare a contractului - cadru, numite în continuare norme, care vor fi actualizate după caz.

Art.3. - De la data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă orice dispoziții contrare.

PRIM-MINISTRU
Radu Vasile

ANEXA

CONTRACT - CADRU

CAPITOLUL I

Dispoziții generale

Art.1. Condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului asigurărilor sociale de sănătate în anul 1999 sunt reglementate în prezentul contract - cadru, elaborat de Casa Națională de Asigurări de Sănătate și Colegiul Medicilor din România.

Art.2. Comisiile stabilite în Legea nr.145/1997 se constituie și aduc la îndeplinire atribuțiile prevăzute de lege, până la 15.03.1999.

Art.3(1). Plata serviciilor se va face sub formă de sume globale care vor cuprinde și cheltuielile de personal. Criteriile și modul de plată a serviciilor medicale, se vor stabili prin norme.

(2) Asigurarea calității serviciilor medicale constituie o obligație a furnizorilor de servicii medicale de respectare a criteriilor privind calitatea asistenței medicale, elaborate de comisiile de specialitate ale Colegiului Medicilor din România și de Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

(3) Asigurarea calității serviciilor medicale se realizează prin respectarea criteriilor de evaluare a calității asistenței medicale și stomatologice, elaborate de Colegiul Medicilor din România, conform legii.

Art.4(1) Furnizorii de servicii medicale sunt obligați:

a) să respecte confidențialitatea prestației medicale;

b) să respecte criteriile medicale de calitate, conform legii;

c) să informeze asigurații despre serviciile oferite și modul în care vor fi furnizate;

d) să furnizeze tratamentul adecvat și să prescrie medicamentele prevăzute în Nomenclatorul de medicamente, conform reglementărilor în vigoare;

e) să utilizeze, în condiții de eficiență, fondurile contractate cu casele de asigurări de sănătate.

(2) Casele de asigurări de sănătate, sunt obligate:

a) să verifice autorizarea și/sau acreditarea furnizorilor de servicii medicale;

b) să verifice prescrierea medicamentelor în conformitate cu reglementările în vigoare și să asigure decontarea acestora către furnizorii de servicii farmaceutice;

c) să deconteze furnizorilor de servicii medicale și farmaceutice contravaloarea serviciilor contractate și prestate către asigurați, în maxim 30 de zile de la prezentarea actelor necesare în acest scop, care se stabilesc prin norme. Pentru

nerespectarea obligațiilor contractuale și de calitate asumate de părți, acesta își datorează penalități stabilite prin norme.

d) să asigure un sistem permanent de informare a asiguraților asupra mijloacelor de păstrare a sănătății, în vederea reducerii și evitării cauze de imobilizare.

e) să accepte înscrierea în bugetele furnizorilor de servicii a cheltuielilor privind educația medicală continuă, pe baza unor criterii stabilite prin norme.

f) să accepte un sistem informațional unitar corespunzător asigurării a cel puțin unei evidențe primare privind diagnosticul și terapia aplicată.

g) să organizeze un sistem de asigurare pentru răspunderea civilă a furnizorilor de servicii medicale.

h) să creeze un sistem de stimulente pentru furnizorii de servicii medicale, care activează în zone defavorizate ale țării precum și pentru medicii care urmează să intre în sistemul asigurărilor sociale de sănătate. Sistemele de stimulente se vor stabili prin norme.

Art.5(1) Pentru a obține drepturile prevăzute de Legea nr.145/1997, asigurații urmează:

a) să se înscrie pe lista unui medic de familie acreditat potrivit legii;

b) să anunțe medicul de familie ori de câte ori apare o modificare în starea lor de sănătate;

c) să anunțe medicul de familie în cazul în care se decid să se înscrie pe lista altui medic de familie, pentru a putea fi radiati de pe listele celui dintâi;

d) să anunțe, în termen de 5 zile, medicul de familie și casa de asigurări dacă sănătate atunci când apar modificări ale datelor de identitate sau modificări referitoare la încadrarea lor într-o anumită categorie de asigurat;

e) să se prezinte la controalele periodice stabilite prin norme;

f) să respecte cu strictețe tratamentul și indicațiile medicului curant;

g) să aibă o conduită civilizată în relațiile cu personalul medical.

(2) Medicul de familie poate refuza un asigurat de pe listă, dacă acesta nu respectă prevederile alin.(1) lit. e), f) și g). În caz de litigiu, nerespectarea prevederilor lit. e), f) și g) este supusă analizei și deciziei comisiei paritare organizate de Casa Națională de Asigurări de Sănătate și Colegiul Medicilor din România, conform normelor.

Art.6. Asigurații care, potrivit unor prevederi legale cu caracter special, au dreptul la

gratuitate în asistența medicală, procurarea de medicamente și dispozitive medicale, echivalentul contribuției personale este suportat din fondurile prevăzute cu această destinație sau după caz, din alte fonduri decât fondul de asigurări sociale de sănătate.

CAPITOLUL II

Asistența medicală primară

Art.7. Asistența medicală primară se acordă în cabinete medicale autorizate și/sau acreditate conform prevederilor legale în vigoare.

Art.8(1). Listele cuprinzând asigurații înscrși la fiecare medic de familie se depun de către medicul titular al cabinetului medical sau cel delegat de medicii asociați, la casele de asigurări de sănătate pentru verificare și avizare. Până la verificarea și avizarea acestei liste, plata se va efectua conform listei înaintate, urmând ca în termen de 90 de zile să se facă regularizarea. Pacienții care nu sunt cuprinși pe lista medicului de familie achită contravaloarea serviciilor medicale, cu excepția cazurilor prevăzute la art.8 alin. (3).

(2) Asistența medicală primară se acordă numai de medicul acreditat ca medic de familie.

(3) Cabinetul medical poate oferi servicii medicale și altor asigurați în cazul asigurării continuității, tuturor persoanelor care se adresează în situații de urgență și cazuri speciale prevăzute prin norme. Modalitatea de asigurare a continuității și de plată a acestor servicii se stabilește prin norme.

Art.9. Cabinetul medical are următoarele obligații:

a) să respecte dreptul la libera alegere de către asigurat a medicului, în limitele de calitate impuse de activitatea medicală, și dreptul asiguratului de a-și schimba medicul de familie după expirarea a cel puțin 3 luni de la data înscrierii. Transferul fișei medicale a asiguratului care a solicitat scoaterea de pe lista medicului se face prin serviciul poștal în maximum o lună de la solicitare, iar cabinetul medical de la care pleacă asiguratul păstrează, minim 5 ani, o copie de pe fișa medicală a acestuia;

b) să actualizeze lista proprie a asiguraților înscrși ori de câte ori apar modificări în cuprinsul acesteia și să comunice aceste modificări caselor de asigurări de sănătate;

c) să-și stabilească programul de activitate și să-l aducă la cunoștința asiguraților și a casei de asigurări de sănătate;

d) să solicite asiguraților, la înscrierea pe lista proprie, documentele justificative care atestă calitatea de asigurat. Actele necesare în acest sens se stabilesc prin norme.

Art.10. Modalitățile de plată a furnizorilor de servicii în asistența medicală primară sunt:

- a) tarif pe persoana asigurată sau per capita;
- b) tarif pe serviciu medical.

Art.11(1). Plata prin tarif pe persoana asigurată se face în raport cu numărul de puncte, calculat în funcție de numărul și de structura pe grupe de vârstă a asiguraților înscrși pe listele proprii. Numărul de puncte în funcție de structura pe grupe de vârstă se stabilește prin norme.

(2) Numărul de puncte acordate pentru fiecare persoană înscrșă corespunde asigurării de către cabinetul medical a unui pachet de servicii medicale pe durata unui an. Acest pachet de servicii medicale și condițiile în care se acordă se stabilesc prin norme.

(3) Valoarea punctului este unică pe țară și se stabilește de către Casa Națională de Asigurări de Sănătate și Colegiul Medicilor din România anterior încheierii contractelor. Ea va fi regularizată trimestrial, conform normelor.

(4) Cabinetele medicale nou înființate, cu avizul Colegiului Medicilor din România care stabilesc relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate, li se asigură un buget de practică, timp de maximum 3 luni, perioada acordată pentru întocmirea listei de asigurați. Plata se efectuează dintr-un fond distinct, alocat din fondul de asigurări sociale de sănătate. Cuantumul acestui fond se stabilește prin norme.

Art.12. Plata prin tarif pe serviciu medical se face pentru anumite servicii și activități. Lista acestor servicii și activități precum și numărul de puncte acordat pentru acestea se stabilesc prin norme.

Art.13. Conform competenței medicilor și dotării cabinetelor se pot furniza servicii medicale suplimentare care sunt plătite direct de către asigurat sau de către terți.

Art. 14. Tarifele serviciilor care sunt oferite persoanelor care nu sunt asigurate se stabilesc de către fiecare cabinet medical.

Art.15. Pentru perioada concediului de odihnă, a concediilor medicale și a altor perioade de absență, medicii de familie organizează preluarea activității medicale de către un alt medic de familie. În cazurile în care acest lucru nu este posibil, pe baza unei notificări prealabile din partea medicului titular al cabinetului medical sau cel delegat de medicii asociați, casele de asigurări de sănătate au obligația de a numi un înlocuitor, cu licență de înlocuire. Condițiile de înlocuire se stabilesc prin norme.

Art.16.(1) Pentru realizarea serviciilor medicale primare, cabinetul medical poate avea ca salariați sau colaboratori medici acreditați sau orice altă categorie de personal.

(2) Numărul de personal sanitar mediu și auxiliar se stabilește de către fiecare cabinet medical, în limitele de calitate impuse de activitatea medicală, conform unor criterii stabilite prin norme.

Art.17(1) Pentru acordarea serviciilor medicale contractate și pentru funcționarea cabinetelor medicale, cabinetul medical are dreptul la un buget de practică medicală, care este prevăzut în contractul de furnizare de servicii încheiat de acesta cu casele de asigurări de sănătate.

(2) Bugetul de practică medicală cuprinde:

- a) cheltuielile de personal pentru personalul angajat, alții decât medici;
- b) cheltuielile de administrare și funcționare a cabinetului medical;
- c) cheltuielile cu medicamentele și materialele sanitare pentru trusa de urgență;
- d) cheltuieli pentru investiții.

Condițiile acordării bugetului de practică se stabilesc prin norme.

CAPITOLUL III

Asistența medicală de specialitate din ambulatoriu

Art.18. Asistența medicală de specialitate din ambulatoriu se realizează de către medicii specialiști acreditați în cabinetele medicale autorizate și/sau acreditate conform prevederilor legale în vigoare.

Art.19.(1) Asigurații au dreptul la asistență medicală de specialitate în ambulatoriu la indicația medicului de familie, cu respectarea liberei alegeri de către asigurat a medicului specialist acreditat.

(2) Asigurații se pot prezenta direct la medicul specialist acreditat în toate cazurile care constituie urgențe precum și în cazurile când:

- a) necesită tratament prespitalicesc, la recomandarea medicului specialist;
- b) necesită tratament postcură, dacă acest lucru este menționat în biletul de externare;
- c) necesită tratament și supraveghere medicală activă la nivel de medic specialist, pentru afecțiuni care se stabilesc prin norme.

Art.20(1) Tarifele minime ale serviciilor medicale decontate de către casele de asigurări de sănătate în asistența medicală de specialitate din ambulatoriu se stabilesc prin norme.

(2) Asigurații care se prezintă direct la medicul specialist acreditat fără bilet de trimitere de la medicul de familie, cu excepția cazurilor prevăzute la art.18 alin(2), suportă integral tarifele serviciilor medicale acordate.

Art.21 Medicul specialist din ambulatoriu are obligația să informeze medicul de familie, prin scrisoare medicală expediată direct sau prin intermediul pacientului, despre diagnosticul și tratamentele recomandate.

Art.22 Lista serviciilor medicale de specialitate și a altor activități prestate de

medicul de specialist acreditat din ambulatoriu se stabilește prin metode.

Art.23(1) Acordarea serviciilor în asistență medicală ambulatorie de specialitate asigurătorilor se face în baza contractului de furnizare de servicii medicale, care se încheie între unitatea sanitară de specialitate și casele de asigurări de sănătate.

(2) În contractele încheiate cu spitalele care au în structura lor și unități sanitare de asistență medicală de specialitate ambulatorie se prevede în mod distinct suma aferentă acestora.

(3) Fondul aferent asistenței medicale ambulatorii de specialitate reprezintă o sumă distinctă, alocată din fondul de asigurări sociale de sănătate, al cărei quantum se stabilește prin norme.

(4) Plata serviciilor medicale efectuate în ambulatoriile de specialitate se face prin tarife pe serviciu, a căror valoare minimă se stabilește prin norme. Furnizorii care au tarife mai mari decât cele stabilite prin norme încasează diferența de la pacient.

CAPITOLUL IV

Servicii medicale spitalicești

Art.24. Asistența medicală spitalicească se realizează în cadrul spitalelor autorizate, dacă tratamentul ambulatoriu sau la domiciliu nu este eficient sau spitalizarea se impune potrivit diagnosticului. Necesitatea și durata optimă de spitalizare se stabilesc prin norme.

Art.25 Serviciile medicale spitalicești se acordă prin spitalizare integrală sau parțială (spitalizare de scurtă, medie și lungă durată, precum și spitalizare la domiciliu) și cuprinde:

- a) consultații;
- b) investigații;
- c) stabilirea diagnosticului;
- d) tratament medical, chirurgical și/sau fizikal recuperator;
- e) îngrijire, medicamente și materiale sanitare, cazare și masă. Definirea spitalizării de diverse tipuri se stabilește prin norme.

Art.26(1) Serviciile medicale spitalicești urmăresc rezolvarea cazurilor internate într-o anumită perioadă de spitalizare, optimă pentru afecțiunea tratată.

(2) Continuarea tratamentului spitalicesc se poate face cu măsuri de îngrijire sau de recuperare, acordate de medic în unități ambulatorii de specialitate prin secții cu spitalizare de zi și/sau la domiciliu, în condiții stabilite prin norme.

Art.27(1) Serviciile medicale spitalicești sunt:

- a) de profil medical;
- b) de profil chirurgical;
- c) alte servicii, inclusiv speciale.

(2) Definirea și detalierea acestor servicii se va face prin norme.

Art.28(1) Serviciile medicale spitalicești acordate asiguraților pe baza recomandării medicului de familie acreditat sau a medicului specialist acreditat, precum și urgențele medico-chirurgicale se suportă din bugetul fondului de asigurări sociale de sănătate, conform normelor.

(2) Din fondul de asigurări sociale de sănătate se acoperă anumite servicii medicale de înaltă performanță, stabilite prin norme.

Art.29 Însoțitorii copiilor bolnavi în vârstă de până la 3 ani nu vor suporta contravaloarea serviciilor hoteliere, în condițiile prevăzute de criteriile stabilite prin norme.

Art.30 Persoanele care nu dovedesc calitatea de asigurat suportă tarifele serviciilor medicale, stabilite de fiecare unitate furnizoare de servicii medicale. Excepție fac urgențele medico-chirurgicale a căror plată se asigură din fondul asigurărilor de sănătate, conform normelor.

Art.31(1) Asigurații suportă contravaloarea:

a) serviciilor hoteliere care au grad înalt de confort. Contribuția personală se stabilește de către conducerea fiecărui spital;

b) unor servicii medicale de înaltă performanță, stabilite prin norme;

c) serviciilor efectuate la cererea pacientului.

Contribuția personală are la bază tarifele stabilite de către unitatea furnizoare de servicii medicale.

(2) Cheltuielile pentru serviciile de înaltă performanță acordate personalului din sectorul sanitar se suportă din fondul asigurărilor de sănătate.

Art.32(1) Asigurarea asistenței medicale spitalicești se realizează în baza contractului de furnizare de servicii medicale încheiat între spital și casele de asigurări de sănătate.

(2) Fondul aferent asistenței medicale spitalicești reprezintă o sumă distinctă, alocată din fondul de asigurări sociale de sănătate, al cărui cuantum se stabilește prin norme.

(3) Plata de către casele de asigurări de sănătate a serviciilor medicale spitalicești furnizate se va face prin buget global constituit în urma negocierii constituit în proporție de 70% pe baza istorică și restul pe baza criteriilor prevăzute în contractul individual, urmărindu-se utilizarea la maximum a bazei materiale existente și eliminarea cheltuielilor neeconomice și ineficiente.

(4) Cheltuielile cu medicamentele și materialele sanitare se evidențiază separat în bugetul global al spitalelor. Asigurarea cu medicamente și materiale sanitare se face numai prin contracte directe între spitale și furnizorii respectivi.

(5) Calitatea serviciilor medicale furnizate este reglementată de nivelul de acreditare a unității spitalicești precum și de alte criterii stabilite prin norme.

(6) În bugetul global nu se includ cheltuielile pentru achiziționarea aparatelor de înaltă performanță și investiții. Aceste cheltuieli provin de la bugetul de stat și fac obiectul unor negocieri separate între spital și comisia constituită conform art.46 alin.(2) din Legea nr.145/1997.

CAPITOLUL V

Asistența medicală ambulatorie stomatologică

Art.33 Serviciile medicale stomatologice se acordă de către cabinetele de stomatologie și de serviciile de chirurgie buco-maxilo-facială, autorizate și/sau acreditate pentru acest tip de activitate medicală.

Art.34 Serviciile medicale stomatologice se asigură de către medicii stomatologi, acreditați conform legii.

Art.35 Serviciile medicale stomatologice cuprind servicii stomatologice preventive, corective, curative, lucrări proteice și urgențe stomatologice. Urgențele stomatologice se vor asigura de către medic stomatolog printr-un sistem organizat de către aceștia, cu avizul caselor de asigurări de sănătate.

Art.36 Serviciile medicale stomatologice preventive, suportate de casele de asigurări de sănătate, sunt prevăzute la art.17 din Legea nr.145/1997.

Art.37 Lista serviciilor medicale stomatologice și a tratamentelor stomatologice plătite de casele de asigurări de sănătate, precum și tarifele aferente acestora se stabilesc prin norme.

Art.38(1) Tratamentele stomatologice conform prevăzute la Art.36 se suportă de către casele de asigurări de sănătate, astfel:

a) integral, în cazurile prevăzute de lege;

b) integral, pentru personalul sanitar;

c) 40%, pentru asigurații care nu respectă indicațiile preventive;

d) 60%, în cazul asiguraților care se prezintă la controalele profilactice impuse de serviciul stomatologic.

(2) Modalitățile de plată în asistența medicală ambulatorie stomatologică se stabilesc prin norme.

Art.39(1) Contractarea serviciilor medicale stomatologice se realizează între casele de asigurări de sănătate și titularul cabinetului sau serviciului.

(2) Fondul aferent asistenței medicale stomatologice reprezintă o sumă distinctă, alocată din fondul de asigurări sociale de sănătate, al cărui cuantum se stabilește prin norme.

CAPITOLUL VI

Servicii medicale de urgență prespitalicești

Art.40 Asistența medicală de urgență se acordă în toate cazurile de îmbolnăviri care, prin

dezechilibrul funcțiilor vitale, pun în pericol imediat viața bolnavului.

Art.41(1) Asistența medicală de urgență se asigură prin serviciile de ambulanță, în următoarele situații:

- a) la locul accidentului sau al îmbolnăvirii;
- b) în timpul transportului până la unitățile sanitare.

(2) Lista serviciilor medicale de urgență și unele tipuri de transporturi medicale se stabilesc prin norme.

(3) În situațiile de urgență, se recomandă ca asiguratul să apeleze întâi la medicul de familie sau la medicul care asigură permanența, conform prevederilor stabilite în contractele de furnizare de servicii medicale. În cazuri deosebite, asiguratul poate apela la serviciile de urgență direct la serviciul de ambulanță care are contract încheiat cu casele de asigurări de sănătate.

Art.42(1) Plata serviciilor medicale de urgență se asigură din bugetul fondului de asigurări sociale de sănătate, pe baza contractelor de furnizare de servicii medicale care se încheie între serviciile de ambulanță și casele de asigurări de sănătate și reprezintă un fond distinct al cărui cuantum se stabilește prin norme.

(2) În situațiile în care medicul de urgență sau unitatea sanitară de destinație constată că nu este urgență, plata serviciilor prevăzute la alin(1) se face direct de către solicitant, potrivit tarifelor stabilite prin norme.

(3) Modalitățile de plată a serviciilor medicale de urgență se stabilesc prin norme.

(4) Serviciile de ambulanță pot asigura și alte tipuri de transporturi medicale.

CAPITOLUL VII

Servicii medicale de reabilitare a sănătății

Art.43. Asigurații au dreptul la servicii medicale de reabilitare a sănătății - recuperare, medicină fizică și/sau asistență balneo-climatică, în unități acreditate de tip ambulator, spital și/sau sanatoriu, pentru o perioadă și potrivit unui ritm, recomandate de medicul curant, cu avizul medicului de specialitate de profil autorizate și/sau acreditate. Lista serviciilor medicale de reabilitare, inclusiv unele servicii medicale complementare și modalitate de decontare a acestora se stabilesc prin norme.

Art.44. Fondul aferent asistenței medicale de reabilitare a sănătății reprezintă o sumă distinctă, alocată din fondul de asigurări sociale de sănătate, al cărui cuantum se stabilește prin norme.

CAPITOLUL VIII

Asistența cu medicamente în tratamentul ambulatoriu

Art.45 Asigurații au dreptul la medicamente în tratamentul ambulatoriu, pe bază de prescripție medicală, cu sau fără contribuție personală.

Art.46 Serviciile farmaceutice se asigură de către farmacii autorizate de către Ministerul Sănătății cu avizul prealabil al Colegiul Farmaciștilor din România și acreditate conform normelor.

Art.47(1) Plata cheltuielilor aferente medicamentelor prescrise în tratamentul ambulatoriu cu sau fără contribuție personală se face în baza contractului de furnizare de servicii farmaceutice, încheiat între casele de asigurări de sănătate și farmaciile acreditate.

(2) Fondul aferent asistenței cu medicamente în tratamentul ambulatoriu reprezintă o sumă distinctă din fondul de asigurări sociale de sănătate, al cărui cuantum se va stabili prin norme.

Art.48(1) Lista și denumirile comune internaționale ale medicamentelor din Nomenclatorul de medicamente, de care beneficiază asigurații pe bază de prescripție medicală, cu sau fără contribuție personală, se elaborează de către Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate, cu avizul Colegiului Medicilor din România și al Colegiului Farmaciștilor din România.

(2) Prețurile de referință ale medicamentelor cu contribuție personală de care beneficiază asigurații pe bază de prescripție medicală se stabilesc de către Casa Națională de Asigurări de Sănătate, cu consultarea Colegiului Farmaciștilor din România și Colegiul Medicilor din România.

Art.49 Decontarea medicamentelor prescrise în tratament ambulatoriu se face pe baza prețurilor de referință în vigoare la data achiziționării medicamentului de către farmacie și se suportă dintr-un fond distinct prevăzut în bugetul fondului de asigurări sociale de sănătate, al cărui cuantum se va stabili prin norme.

Art.50 Modul de prescriere, eliberare și decontare a medicamentelor de uz uman este prevăzut prin norme.

CAPITOLUL IX

Dispozitive medicale destinate corectării și recuperării deficiențelor organice sau funcționale ori corectării unor deficiențe fizice

Art.51(1) Asigurații au dreptul la materiale sanitare pentru corectarea sau protezarea unor funcții pe baza prescripției medicale, cu sau fără contribuție personală. Lista acestor proteze și materiale sanitare, standardele de calitate și performanță precum și modalitatea de rambursare sunt prevăzute în norme.

(2) Materialele sanitare, protezele și ortezele pot fi furnizate numai de persoane fizice sau juridice acreditate de casele de asigurări de sănătate.

(3) Fondul aferent rambursării cheltuielilor cu dispozitivele medicale destinate corectării și

recuperării deficiențelor organice sau funcționale ori corectării unor deficiențe fizice reprezintă o sumă distinctă din fondul de asigurări sociale de sănătate, al cărui quantum se va stabili prin norme.

CAPITOLUL X

Îngrijiri medicale la domiciliu

Art.52 Asigurații au dreptul la asistență medicală la domiciliu, dacă este necesară și indicată de medic. Îngrijirile medicale la domiciliu se acordă de către medicul de familie pe lista căruia figurează asiguratul, în limitele competenței acestuia, de către medicul specialist, după caz, precum și de alt personal sanitar acreditat, numai la recomandare și sub control medical. Condițiile de acordare a asistenței medicale la domiciliu se stabilesc prin norme.

CAPITOLUL XI

Servicii speciale

Art. 53(1) Casele de asigurări de sănătate preiau cheltuielile de transport, dacă acestea sunt necesare pentru realizarea unui serviciu medical pentru asigurat în cazul urgențelor medicale și a cazurilor stabilite prin norme.

(2) Asigurații au dreptul la ajutor în menaj pe perioada bolii sau a invalidității în cazul în care nu pot să se îngrijească și nu au susținători legali care să îi ajute; durata în ore, pe zi, se stabilește prin norme.

CAPITOLUL XII

Servicii de asistență medicală preventivă și de promovare a sănătății, inclusiv pentru depistarea precoce a bolilor

Art.54(1) Lista serviciilor medicale pentru prevenirea și depistarea precoce a bolilor care ar putea afecta dezvoltarea fizică sau mentală a copiilor, care sunt suportate de casele de asigurări de sănătate se stabilesc prin norme.

(2) Asigurații în vârstă de peste 30 de ani au dreptul la un control în fiecare an pentru prevenirea bolilor cu consecințe majore în morbiditate și mortalitate. Aceste afecțiuni se stabilesc anual de către comisiile de specialitate ale Colegiul Medicilor din România. Controlul este efectuat de către medicii de familie, fiind inclus în pachetul de servicii medicale stabilit prin norme.

(3) Asigurații care au efectuat controalele medicale periodice preventive beneficiază de reduceri sau de scutiri de la plata unor contribuții personale, în condiții stabilite prin norme.

Art.55 Casele de asigurări de sănătate colaborează cu comisiile de specialitate ale Colegiul Medicilor din România, cu medicii cu experiență, cu unitățile sanitare și cu organizațiile neguvernamentale, pentru întocmirea și realizarea de programe de sănătate finanțate de la bugetul de stat, de la bugetul asigurărilor sociale de sănătate, precum și din alte surse.

CAPITOLUL XIII

Informarea corespunzătoare a asiguraților

Art.56 În scopul prevenirii îmbolnăvirilor și al păstrării sănătății, asigurații sunt informați permanent asupra mijloacelor de păstrarea a sănătății, de reducere și de evitare a cauzelor de îmbolnăvire.

Art.57 Casa Națională de Asigurări de Sănătate, împreună cu Colegiul Medicilor din România și Colegiul Farmaciștilor din România este obligată să folosească orice mijloace de mediatizare pentru reprezentarea, informarea și susținerea intereselor asiguraților.

Art.58 În vederea informării sistematice a asiguraților, Casa Națională de Asigurări de Sănătate împreună cu Colegiul Medicilor din România va edita u periodic, precum și un îndrumar anual de informare generală a asiguraților.

CENTRUL DE EDUCAȚIE MEDICALĂ

Alexandru Boțianu, Anca Sin

În condițiile cooperării interuniversitare europene se impune din partea tuturor instituțiilor de învățământ superior din țările Europei răsăritene o restructurare organizatorică și strategică privind conținutul, calitatea și forma activității didactice. În acest context devine necesară crearea de compartimente și structuri adecvate pentru realizarea politicii de transfer de credite.

Noile structuri îndeplinesc funcțiuni coordonatoare.

O asemenea structură instituțională implementată în prezent este Centrul pentru Educație Medicală, care are ca principale funcții:

- reformularea strategiei didactice în vederea alinierii la sistemul european de transfer de credite;
- implementarea noilor tehnici în învățământul universitar medical;

- implementarea unui sistem adecvat de management al cadrelor universitare intervenind în selecția, formarea continuă și evaluarea activității acestora.

Centrul de Educație Medicală se încadrează în prioritățile programului Tempus și este o structură flexibilă, capabilă să adapteze continuu restructurarea învățământului medical, permițând trecerea de la actuala organizare tradițională la una departamentală și transferabilă. Prin crearea acestui nou departament, apariția Centrului pentru Educație Medicală reprezintă o restructurare instituțională. Funcționarea acestei noi structuri presupune elaborarea, dezvoltarea și implementarea unui sistem didactic capabil să funcționeze în condițiile transferului de credite europene. Pentru că se bazează pe o nouă structură, sistemul cuprinde elaborarea unei strategii de durată a selecției, formării și evaluării cadrelor didactice.

Nu mai este vorba despre o simplă reciclare a cadrelor existente cu efecte de scurtă durată. Este formulată astfel o nouă strategie de management a personalului universitar având la bază o nouă infrastructură.

Centrul de Educație Medicală este și o structură de cooperare cu partenerii externi în vederea angajamentului instituțional, realizării afectării de credite pentru unități didactice și elaborării dosarului informațional. Acestea sunt primele etape obligatorii în vederea transferului european de credite.

Apariția Centrului de Educație Medicală răspunde sugestiilor făcute de Biroul Național Tempus astfel:

- este un proiect interuniversitar care are ca scop modernizarea organizării activității didactice în vederea creării unui sistem de cursuri compatibile și creditabile între universitățile partenere prin utilizarea noilor tehnici și metode în învățământul medical;

- implementarea unui sistem care să garanteze calitatea activității didactice (validare și acreditare);

- elaborarea unui sistem de analiză pe domenii a necesității de formare continuă a cadrelor universitare și implementarea de forme adecvate de pregătire postuniversitară;

- înfățișarea unui sector de învățământ medical asistat de calculator (în cadrul Centrului pentru Educație Medicală) care să promoveze mijloacele moderne de învățământ computerizat (teleînvățământ, multimedia) cu caracter interdisciplinar.

Centrul pentru Educație Medicală are următoarele subdiviziuni organizatorice:

- Biroul pentru activitatea didactică universitară;

- Biroul pentru activitatea didactică post-universitară;

- Centrul pentru formarea continuă;

- Centrul pentru învățare asistată de calculator.

Centrul pentru Educație Medicală este o structură executivă a Rectoratului, căruia i se subordonează nemijlocit. El suplinește lipsa unei structuri organizatorice din învățământul superior medical românesc care să permită alinierea acestuia la sistemul european de transfer de credite.

Biroul pentru activitatea didactică universitară gestionează activitatea didactică pentru studenți și are următoarele atribuții;

- coordonează examenele de selectare a studenților (admiterea în învățământul superior) la universitățile respective;

- coordonează activitatea de predare prin stabilirea metodologiei, duratei, tematicii activității didactice în funcție de criterii obținute prin evaluarea pregătirii studenților. Pentru aceasta se vor utiliza baze de date cu toate rezultatele studenților pentru a evidenția materiile care în mod constant au rezultate mai slabe sau prea bune,

pentru căutarea de soluții de asigurare a unui nivel de pregătire corespunzător și a unui sistem de cursuri compatibile cu partenerii vest-europeni;

- organizează examenul de licență după criterii care să permită atât atestarea cantitativă și calitativă a pregătirii studenților cât și evaluarea pe grupe de materii a calității activității didactice;
- coordonează împreună cu decanatele facultăților schimbarea structurii organizatorice a activităților didactice;

- se implică în etapele de inițiere a transferului de credite pentru obținerea unei atestări interuniversitare a diplomelor de absolvire.

Biroul pentru activitatea didactică postuniversitară este proiectat a fi forul coordonator al pregătirii postuniversitare din universități având ca funcții principale:

- analiza pe domenii a necesarului de formare postuniversitară pentru recomandarea:

- dezvoltării de noi cursuri care să vină în întâmpinarea medicilor din rețea;

- modernizării unor cursuri care se dovedesc a fi lipsite de interes la momentul respectiv

- elaborarea de noi metodologii pentru cursurile postuniversitare (teleînvățământ, etc.);

- evaluarea conținutului și formelor cursurilor postuniversitare având ca scop validarea acestora (atestarea materiei);

- organizarea examenelor de absolvire a acestor cursuri pentru certificarea participanților;

- coordonarea activității de rezidențiat în universitate:

- evidență

- rotarea stagiului

- validarea cunoștințelor de etapă.

Centrul pentru formarea continuă a cadrelor didactice universitare are ca funcție principală managementul personalului didactic universitar prin:

- organizarea examenelor de selecție a cadrelor universitare;

- analiza pe domenii a necesarului de formare a cadrelor didactice pentru recomandarea cursurilor necesare formării lor continue;

- elaborarea criteriilor de evaluare a activității didactice și împreună cu prorectorul științific a celor de evaluare a activității științifice;

- alături de conducerea universității pe baza criteriilor de evaluare stabilite participă la acreditarea periodică a cadrelor didactice.

Centrul pentru învățare asistată de calculator este forul metodologic implicat în:

- sensibilizarea cadrelor didactice pentru identificarea situațiilor în care utilizarea învățării asistate de calculator este benefică (atât din punct de vedere al calității cât și din punct de vedere al costurilor implicate);

- elaborarea de mijloace moderne de învățământ computerizat cu caracter interdisciplinar:

- tutorial-uri;

- software de stimulare;

- sisteme de regăsire a informației:

- baze de date de specialitate;

- baze de cunoștințe;

- sisteme de hypertext;

- utilizarea tehnicii de calcul în evaluarea candidaților, studenților, activității cadrelor didactice;

- realizarea de variante electronice ale cursurilor și difuzarea acestora prin rețelele de calculatoare ale Universității și prin Internet;

- realizarea bazelor de date necesare activității celorlalte compartimente ale Centrului pentru Educație Medicală.

Colegiul Medicilor din România și Ministerul Sănătății au propus următoarele criterii de organizare și evaluare a Educației Medicale Continue pentru medicii din țara noastră:

Educația medicală continuă se realizează astăzi prin

- învățământul medical postuniversitar ce cuprinde:

- rezidențiatul;

- specializarea pentru dobândirea celei de a doua specialități;

- obținerea de competențe;

- masterat, doctorat.

- educația medicală continuă propriu-zisă ce cuprinde:

- cursuri de reactualizare (teoretice și/sau practice);

- participare la manifestări științifice;

- publicarea de materiale științifice medicale.

Centrul de Educație Medicală îndeplinește în această direcție următoarele funcții principale:

- primirea ofertei de cursuri de la Centrul de Perfecționare și de la institutele de învățământ acreditate;

- solicitarea de suplimentare de tematică în funcție de nevoile de perfecționare;

- creditarea cursurilor;

- înregistrarea și creditarea diferitelor manifestări științifice;

- mediatizarea calendarului anual de cursuri și manifestări științifice.

Pentru îndeplinirea acestor funcții, Centrul de Educație Medicală continuă este în permanentă legătură cu Comisiile de Specialitate ale Colegiului Medicilor din România, Departamentul de Avizări și Acreditări care va certifica procesul de reavizare de la 5 ani.

Creditarea cursurilor de perfecționare (punctajul) se face după următoarele criterii:

- durata cursului;

- tematica cursului;

-evaluarea finală a cursanților.

A fost propusă următoarea evaluare în trei trepte: A, B și C.

Durata

- A: curs > 20 ore = 30 credite,
- B: curs 10-20 ore = 20 credite,
- C: curs < 10 ore = 10 credite

Tematica

-în caz de tematică de interes major, conform priorităților identificate de Comisiile de Specialitate, se va multiplica cu 1,25

Evaluare finală

- dacă DA, se va multiplica cu 1,25

Participarea la cursuri internaționale, cu valoare recunoscută, va fi creditată cu 40 credite.

Creditarea participărilor la manifestări științifice:

Criterii:

- manifestări internaționale, naționale, regionale, locale;
- congres, conferință, simpozion/seminar, grupuri de lucru;
- cu/fără lucrare.

Se propune următoarea creditare:

Manifestare științifică

Congres, conferință ≥ 3 zile

Congres, conferință < 3 zile

Simpozion/seminar/grup de lucru

Participarea la manifestări științifice
x 1,5

internaționale

Participarea cu conferință: se adaugă un număr de credite corespunzător manifestării/conferinței;

Participarea cu una/mai multe lucrări (poster/comunicări orale):

- se adaugă 1 număr de credite corespunzător manifestării/lucrării pentru primul autor;
- se adaugă 1 număr de credite corespunzător manifestării/lucrării pentru coautor.

Creditarea publicațiilor:

-articole în reviste de specialitate; 75 credite/articol pentru primul autor; 50 credite/articol pentru coautor;

-articole medicale în mass-media: 10 credite/articol;

-capitole de cărți/tratate: 150 credite/capitol;

-carte/monografii: 300 credite;

-editor carte: 300 credite.

Publicații în străinătate: x2.

Stabilirea "Punctajului medicului" se va face în funcție de:

-participarea la diferitele forme ale educației medicale continui, detaliate mai sus;

-finalizarea anumitor forme de învățământ postuniversitar:

-obținerea titlului de medic rezident: 50 credite;

-obținerea titlului de medic specialist (inclusiv a doua specialitate): 200 credite;

-obținerea de competențe: 75 credite;

-obținere doctorat: 300 credite;

-masterat: 100 credite.

Numărul minim obligatoriu de puncte în ultimii 5 ani pentru un medic este de 250 puncte.

Calcularea punctajului medicului se va face odată cu introducerea sistemului de asigurări. Este foarte probabil ca în învățământul superior medical, în cadrul evaluării academice, acest punctaj să fie mult mai mare, iar chestionarul să fie lărgit.

Centrul de Educație Medicală pregătește și proiectele europene de parteneriat de tipul SOCRATES, cu scopul lărgirii transferului de credite și a parteneriatului, spre o recunoaștere academică cât mai largă între universitățile românești și cele vest-europene.

Filosofia în serviciul lui Esculap

Gheorghe Crăciun¹, Maria Georgescu²

În studiul de față, argumentele noastre se bazează pe un dialog deschis cu tinerii din anul I medicină generală din cadrul UMF Târgu-Mureș care studiază Istoria filosofiei. Ne-a interesat cum apreciază studenții cursurile și seminariile, precum și aportul orelor de Istorie a filosofiei la formarea profilului spiritual al viitorilor medici. Redăm două păreri care exprimă succint opinia studenților: „Părerea mea este că acela care cunoaște filosofie nu poate fi decât mai echilibrat sufletește și mai înțelept decât cel care nu-i respectă principiile... Aceste ore reprezintă un fel de cursuri de sănătate, de igienă morală a individului” (R. 40). În majoritatea lor, studenții au simțit că acest tip de ore i-a marcat prin complexitatea problemelor abordate, i-a dinamizat: „Într-un mediu cu o asemenea luminozitate nu mai poate fi vorba de „creiere atrofiate”. Totul se transformă, totul devine o incandescență a gândirii exaltând idei impresionante, de o arhitectonică aparte” (R. 54).

Cuvinte cheie: filosofie, dialog deschis

The present study consists of arguments based on an open dialogue with medical students in the first year, from UMF Târgu-Mureș, who study philosophy from a historical point of view. We have been interested both in the students' opinions on our courses and seminars and in the way the lectures we deliver contribute to the spiritual profile of the physicians to be. Here are two of our students' concise opinions: „I think that one who knows philosophy cannot be but better-balanced and wiser than one who is not aware of it and doesn't observe its rules... Actually, these lectures aren't but a kind of mental and moral health courses” (R. 40). Most of the students feel that these courses, by means of the complex matters they tackle, affect them deeply, influence them and strengthen them: „In such a bright environment atrophic brains can no longer exist”. Everything is changing, everything is turning into incandescent output of mind giving birth to impressive ideas in a very special framework.

Key words: philosophy, open dialogue

Nevoia de filosofie derivă din specificul existenței omenеști; căutarea propriului Eu, căutarea ființării noastre, înțelegerea lumii în ansamblul ei, urmărirea marilor idei de adevăr - bine - frumos, decantarea valorilor și încă multe alte neliniști de clarificat sau de alungat ne îndeamnă spre fagașurile filosofiei. Oricum, problematica este o caracteristică a vârstei tinere, iar recursul la filosofie este calea cea mai sigură și binevenită spre a ieși în întâmpinarea întrebărilor nesfârșite ale tinerilor, spre a le canaliza sensibilitatea și entuziasmul către marile idealuri care au legănat omenirea.

În studiul de față, argumentele noastre, se bazează pe un dialog deschis cu tinerii, în cazul nostru fiind vorba despre studenții de la Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu - Mureș. Autonomia universitară a permis, printr-o hotărâre de senat, introducerea unor ore de Istorie a filosofiei pe parcursul unui

semestru al anului I - medicină generală. Ne-a interesat cum apreciază studenții cursurile și seminariile de Istoria filosofiei, precum și aportul acestor ore la formarea profilului spiritual al viitorilor medici.

Am chestionat un număr de 106 subiecți, răspunsurile înregistrate conținând analize profunde și chiar aspecte surprinzătoare.

După un semestru de frecventare a cursurilor de Istoria filosofiei se nasc impresii, se formează păreri: „Părerea mea este că acela care cunoaște filosofie nu poate fi decât mai echilibrat sufletește și mai înțelept decât cel care nu-i respectă principiile... Aceste ore reprezintă un fel de cursuri de sănătate, de igienă morală a individului...” (R. 40).

În majoritatea lor, studenții au simțit că acest tip de ore i-a marcat prin complexitatea problemelor abordate, i-a dinamizat: „Într-un mediu cu o asemenea luminozitate nu mai poate fi vorba de „creiere atrofiate”. Totul se transformă, totul devine o incandescență a gândirii exaltând idei impresionante de o arhitectonică aparte” (R. 54).

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

²Universitatea „Petru Maior” Târgu - Mureș

Primit la redacție: 22 04 1997

Adresa pentru corespondență: Gheorghe Crăciun, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

În continuarea studiului nostru ne-am axat pe următoarele coordonate:

- direcțiile în care studenții au resimțit aportul filosofiei pentru împlinirea personalității lor;
- aprecieri asupra manierei de desfășurare a cursurilor și seminariilor de Istoria filosofiei;
- corelația stabilită între orele de Istoria filosofiei și formarea profilului spiritual al viitorului medic;
- sugestii ale cursanților.

Precizăm că orele de Istorie a filosofiei s-au desfășurat nu doar ca o însiruire de gânditori, ci ca o încercare de abordare a problematicii ontologice, gnoseologice și axiologice prin intermediul operei acestora.

Contribuția acestor ore a fost înregistrată ca o lărgire a orizontului spiritual, ca o îmbogățire a cunoștințelor generale: „Cursurile de Istoria filosofiei au reușit să deschidă ferestre spre orizonturi pe care poate le bănuim bogate, dar ale căror comori nu am știut să le descoperim. Au reușit o dată în plus să ne trezească gustul pentru îmbogățirea universului nostru spiritual” (R. 10).

Obişnuiți să trăiască într-o realitate imediată, studenții au fost sensibilizați asupra marilor idei de adevăr - bine - frumos, au înțeles că trebuie să-și făurească idealuri care să le călăuzească viața. Aceste cursuri „m-au ajutat să înțeleg că omul trebuie să ajungă să cunoască binele pentru a-l înfăptui ... Am înțeles că trebuie să trăiesc pentru adevăr, pentru dreptate (R. 47). Învățarea filosofiei m-a liniștit, dându-mi forțe noi, necesare împlinirii idealurilor propuse în viață și totodată mi-a motivat necesitatea acestor idealuri”.

Sensul educațional, înlăturarea simplismului, problematizarea continuă sunt alte aspecte sesizate în legătură cu menirea orelor de filosofie. „Aceste discuții m-au făcut să reflectez îndelung asupra unor probleme pe care probabil altădată le tratam superficial” (R. 25).

Fiind la vârsta căutărilor, subiecții noștri sunt în procesul conturării personalității, iar întâlnirea cu filosofia îi ajută în aceste căutări. „Studiul obiectului Istoria filosofiei a reușit să îmi arate noi laturi ale personalității mele, atât pozitive cât și negative, dându-mi posibilitatea de a-mi corecta anumite greșeli... Am reușit să învăț să gândesc mult mai matur și mai serios la problemele existențiale” (R. 6). „Cursurile și seminariile de filosofie mi-au deschis un drum nou în ceea ce privește rezolvarea problematicii mele ca individ. E un start maiestuos” (R. 92).

Totodată, studenții consideră că datorită acestor ore au început să privească altfel viața, au dobândit un ghid, iar unii și-au schimbat complet stilul de viață. Iată câteva formulări: „Mulțumită cursurilor predate am aflat multe lucruri noi pentru mine, multe idei după care mă pot ghida în

viață și care cred că-mi vor fi de un mare folos” (R. 73). „Seminariile, în special, mi-au dezvăluit un fel de a gândi, un fel de a fi și chiar au trasat pentru mine câteva reguli de viață” (R. 57).

În ceea ce privește aprecierile venite din partea tinerilor asupra modului de desfășurare a cursurilor și seminariilor de Istoria filosofiei, remarcăm delimitarea netă de maniera de predare a filosofiei în liceu. Mulți dintre ei se considerau complet lipsiți de informație în acest domeniu, cauzele fiind multiple.

Am găsit două categorii de studenți: unii pentru care orele de Istoria filosofiei au însemnat o continuare a cunoștințelor acumulate în liceu la orele de filosofie și alții care au rezervat puțin timp Filosofiei în liceu, fapt datorat în parte lipsei de interes: „Filosofia așa cum am făcut-o în liceu, a avut puține puncte interesante, prea puține ...” (R. 1). La facultate însă interesul lor a crescut: „Pentru mine, studiul „Istoriei filosofiei” a fost ceva util, o experiență nouă, diferită de modul de abordare a filosofiei în perioada liceului” (R. 14).

Studenții au apreciat caracterul deschis al discuțiilor la seminariile de Istoria filosofiei. Maniera de lucru care acceptă diferitele puncte de vedere, depășirea autocenzurii, stimularea gândirii, sunt puncte câștigate pentru această disciplină. „Cursurile și seminariile de Istoria filosofiei au fost fără îndoială contribuabile la edificiul nostru spiritual. Partea cea mai interesantă au reprezentat-o pentru mine seminariile, care au probat o adevărată maieutică socratică. Stilul discuțiilor, atmosfera creată au avut darul să ne alunge acea teamă de exprimare liberă care până nu demult era încă prezentă în școli și poate că mai este” (R. 5).

Folosirea metodelor activ - participative s-a dovedit încă o dată cea mai bună cale de dobândire a cunoștințelor, fiind în asentimentul tinerilor. „Aceste discuții s-au desfășurat așa cum am dorit să se desfășoare toate celelalte seminarii, adică liber, netimorat, fără teamă că aş putea spune sau aş putea afirma ceva care nu este tocmai științific” (R. 9).

Confruntările de idei au generat puncte de vedere superioare. Studenții au remarcat ei înșiși profunzimea temelor abordate și caracterul sintetic al acestora. „M-au impresionat adâncimea și frumusețea ideilor pe care Istoria filosofiei le scoate la suprafață” (R. 71).

Familiarizați cu eseul literar sau stilul gazetăresc la modă, tinerii au fost puși în fața unor texte de maximă coerență logică. Aceste generații au absolvit liceul fără să fi parcurs disciplina „Logică” destul de recent introdusă în planul de învățământ, iar studiarea istoriei filosofiei și-a îndeplinit rolul de dezvoltare a gândirii, de a o ajuta pe aceasta să pătrundă în esența lucrurilor. Conform aprecierilor lor, cursurile de Istorie a

filosofiei au fost bine concepute cuprinzând „exact ceea ce era esențial” (R. 9).

În concluzie, cursurile și seminariile de Istorie a filosofiei li s-au părut interesante, termen regăsit în marea majoritate a răspunsurilor primite și pentru care spațiul este prea restrâns spre a face exemplificări.

Dar aspectul revelator al felului în care studenții mediciniști au receptat filosofia îl constituie considerarea acesteia ca parte necesară a formării lor pentru profesia aleasă. „Am ajuns la concluzia că filosofia este într-o oarecare măsură răspunzătoare de formarea unui om. Și este importantă chiar în cadrul medicinei în formarea unui stil de viață, a unor idei corecte, bine gândite, temeinic analizate”.

Să nu uităm că o parte dintre absolvenții liceelor se îndreaptă spre medicină nu din chemarea față de această profesiune, ci pentru prestigiul, poziția socială și chiar materială deținută de medic. Ori, prin aceste ore de filosofie mulți au afirmat că au înțeles mai bine adevărata menire a medicului; cel care vindecă trupul trebuie să cunoască și sufletul omului. „Am întâlnit la marii filosofi idei care sunt valabile și pentru noi, mai ales că vom deveni medici și vom avea contact permanent cu omul... Știm că pentru a ajuta un om vom prescrie o serie de medicamente, dar medicamentele nu reprezintă totul. Noi trebuie să încercăm să răspundem la problemele care-l frământă, să îi cunoaștem psihologia, să-l înțelegem, să purtăm cu el permanent un dialog și lucrul acesta m-au învățat filosofii pe care i-am cunoscut în orele de Istoria filosofiei” (R. 7).

Ca toți tinerii, candidații la profesiunea de medic vor să se afirme într-un mod ireductibil. „Problemele abordate în acest răstimp m-au făcut să privesc oarecum altfel viața” (R. 40).

În viziunea studenților mediciniști, modelul socratic este de referință, antrenând și alte valori decât cele ale societății de consum. Înțelepciunea socratică se explicitează prin strălucirea gândului unui tânăr discipol de medicină. Reluăm un fragment din R. 40 privitor la lecțiile de filosofie: „aceste ore reprezintă un fel de cursuri de sănătate, de igienă morală a individului”.

Îngemănarea dintre filosofie și medicină, dintre asanarea trupului și a sufletului apare acum în toată splendoarea adevărului ei.

Argumentarea, în acest sens, poate fi de natură intelectuală: „marea filosofie, cunoașterea ei, nu trebuie să lipsească din informațiile deținute de oricare om instruit. Pentru un medic în formare erudiția reprezintă o condiție sine qua non a valorii sale profesionale și mai ales intelectuale” (R. 87).

Fondul legăturii dintre filosofie și medicină este mult mai profund, atingând atât aspectul general - uman cât și pe cel profesional: „Filosofia are mare importanță în dezvoltarea noastră ca oameni, ca viitori medici. Medicina nu este, așa cum cred unii, o meserie care se ocupă strict bolile corpului uman, care în cele mai multe cazuri este privit ca un mecanism ce trebuie să funcționeze. Trebuie să țină cont și de suflet. Tocmai acest lucru face filosofia, pune accent pe suflet, pe lumea interioară” (R. 85).

Studenții chestionați și-au imaginat portretul lor ca „medici ai viitorului”. Ei au opinat că profesia lor, mai mult decât orice, are nevoie de omenesc, de dragoste de oameni. Orele de filosofie, consideră ei, „ne-au făcut să înțelegem că suntem posesori a celei mai mari valori pe care ne-o cere calitatea de medic: iubirea de oameni”.

Odată atinsă problematica enunțată la începutul studiului nostru vom reține și câteva sugestii ale cursanților. Unele exprimă dorința activării într-un cerc de specialitate iar altele, foarte multe la număr, dorința continuării orelor de filosofie, a extinderii timpului destinat meditației organizate: „Cred că aceste cursuri de istorie a filosofiei ar trebui să se țină pe parcursul întregului an. Astfel ne-am crea o imagine clară asupra a ceea ce suntem și dorim să devenim” (R. 49).

În loc de încheiere, precizăm că predarea orelor de Istorie a filosofiei într-o instituție de învățământ superior își are rostul fie și numai pentru șansa acordării fiecărui tânăr a posibilității de „a-și șlefui diamantele gândirii”. Dacă avem în vedere personalitățile în formare, câștigul este enorm.

De fapt, orele de istorie a filosofiei declanșează acea stare de conștientizare atât de necesară existenței umane autentice.

Societatea educațională și educația permanentă

Începând cu acest număr al Revistei de Medicină și Farmacie, Colegiul județean al Medicilor din Târgu - Mureș dorește să acorde revistei nu numai un sprijin material, dar și o implicare redacțională. Este de dorit ca tot mai mulți membri ai Colegiului Medicilor, Colegiului Farmaciștilor, din Mureș sau județele arundate să se adreseze redacției cu cât mai multe articole. Dorința noastră concordă cu cea a Colegiului de redacție, în sensul că revista Universității de Medicină și Farmacie din Târgu - Mureș se dorește cât mai ancorată în procesul de educație permanentă a medicilor și farmaciștilor. Concomitent cu această conlucrare, la sugestia distinșilor noștri colegi, Dl. Prorector Prof. dr. Constantin Copotoiu și Dl. Secretar științific Conf. dr. Alexandru Boțianu scriu acest articol, încercând într-o formă restrânsă să mă refer la două concepțe vitale pentru început de mileniu cum sunt cele de „societate educațională” și de „educație permanentă”.

Termenul de „societate educațională” (learning society) a fost introdus în 1974 de către Torsten Husen și obiectivul vizat era constituirea unei asemenea societăți până la sfârșitul mileniului.

Toate comunitățile profesionale au îmbrățișat termenul iar în țările occidentale a intrat în limbajul oficial.

Husen, în „The Learning Society” (Londra, 1974), arată care sunt trăsăturile unei societăți educaționale:

1. Statutul social al indivizilor va depinde mai mult de educația încorporată în formarea personală (educated ability) decât de condițiile sociale și materiale pe care aceștia le moștenesc.

2. Rolul experților și tehnocraților va crește în așa măsură încât democrația va recurge din ce în ce mai mult la cei cu merite (meritocrație).

3. Accesul la cunoaștere va fi generalizat datorită evoluției spectaculoase a tehnologiilor.

4. Principiul egalității șanselor se va realiza pentru toți indivizii, grupurile sau comunitățile (oferă „largă” de educație).

„Societatea educațională” a fost imediat privită ca un proiect major căruia i se subordonează politicile diverselor sectoare ale societății. Această concepție marchează trecerea de la o educație centrată pe școală la paradigma educației permanente.

Sistemul de „educație permanentă” este un sistem social definit ca ansamblul experiențelor de învățare oferite de societate pe toată durata vieții indivizilor.

Educația permanentă cuprinde trei componente:

1. Educația formală care se desfășoară în grădinițe, școli, universități, după programa oficială și se finalizează prin certificate sau diplome. (Activitatea educațională nefinalizată prin diplome este o educație nonformală).

2. Educația informală are loc în cluburi, asociații, comunități sau în alte locuri care nu au o misiune educațională. Această educație este complementară și sprijină educația formală. Este exemplul educației extrașcolare (extracurriculare) organizate în sprijinul programelor oficiale.

3. Educația incidentală, care este o activitate întâmplătoare (programe TV, concerte, etc.)

Privită astfel, educația permanentă în cadrul societății educaționale a modificat și rolul universității. Funcțiile humboldtine, funcția academică (calificare superioară) și cea de cercetare nu mai corespund în prezent. Se cere astăzi transformarea universităților în instituții de educație permanentă. Ele nu mai pot fi niște sisteme închise, ci trebuie să fie prezente oriunde are loc procesul de învățare și în legătură cu beneficiarii (funcția socio-economică).

În medicină, unde a existat întotdeauna o îmbinare a pregătirii teoretice cu practica, educația permanentă în calificarea post-graduală a medicilor a funcționat sub formă de cursuri de specializare, de perfecționare, stagii practice, etc. cu toate că datorită unor lipsuri au existat disfuncționalități.

Pentru a face față noilor solicitări de educație permanentă (mai adecvat pentru medicină ar fi termenul de pregătire permanentă) se impune un cadru adecvat, cadru care necesită câteva condiții:

- Existența unui departament (compartiment, direcție) de pregătire permanentă, ca structură specifică, aparte, în cadrul universității;

- Universitatea să poată participa la pregătirea de bază a specialiștilor având laboratoare, aparatură, în general o dotare corespunzătoare. Să aibe revistă proprie, cursuri aduse la zi (informația medicală se schimbă în proporție de 25% din cinci în cinci ani).

- policlinică, farmacie și alte servicii proprii (prin care se asigură o legătură cu „beneficiarii”,

răspunzând funcției socio-economice a universității (inclusiv sursă de îmbogățire a bazei proprii).

Trăim astăzi reforma învățământului, reformă care impune individual afirmarea mult mai puternică decât în trecut a rolului propriei personalități și pregătiri în raport cu ceilalți membri ai societății.

Asistăm totodată în lupta dusă de Colegiul Medicilor de a crea un sistem național de

educație medicală continuă și de a introduce noi standarde la care medicii trebuie să se adapteze într-un interval de timp foarte scurt.

Sperăm că Revista de Medicină și Farmacie a Universității noastre va răspunde în viitor tuturor acestor deziderate, atât a celor din învățământul medical superior cât și ale profesiei de medic; dorim să fie o cărămidă a sistemului nostru de educație permanentă.

Ioan Muntean

președintele

Colegiului Județean al Medicilor Târgu - Mureș



Claude Bernard și vocația sa demiurgică

Aurel Cojocaru

Autorul evocă la 120 de ani de la moartea lui Claude Bernard personalitatea celebrului fiziolog. Sunt trecute în revistă principalele repere ale vieții sale: debutul în dramaturgie, eșecurile, studiul medicinei, influența benefică a întâlnirii sale cu François Magendie, maestrul său, căruia avea să-i succedă la College de France. Sunt consemnate succint principalele cercetări ale savantului: studiul sucurilor digestive, descoperirea funcțiilor glicogenice și glicogenolitice a ficatului, producerea diabetului experimental, definirea noțiunii de „secreție internă”, introducerea conceptului de „mediu intern” în fiziologie, studiul căldurii animale și al termoreglării, descrierea nervilor vasomotori, studiul farmacodinamic al curarei etc. Se fac referiri la lucrările publicate și se insistă asupra celebrei „Introduction à l'étude de la médecine expérimentale” (Paris, 1865). Sunt menționați principalii exegeți ai operei sale, este evocată rezonanța pe care opera savantului francez a avut-o în medicina românească de la sfârșitul secolului al XIX-lea și este subliniată importanța sa pentru medicina și fiziologia actuală.

The author evokes the personality of the famous physiologist Claude Bernard at the commemoration of 120 years since his death. Landmarks in his life are mentioned; his debut in drama, his failing, the study of medicine, his beneficial meeting with François Magendie, his mentor, whom he followed at college de France. The main aspects of his research are briefly noted; the study of digestive juices, the discovery of the glycomenic and glycogenolytic functions of the liver, the production of experimental diabetes. He defined the notion of "internal secretion" and introduced the concept of interval medium in physiology. He also studied the animal heat, thermoregulation, described the vasomotor nerves and was interested in the pharmacodynamic study of curare. His works are remembered the stress being laid on his famous "Introduction a l'etude de la médecine expérimentale" (Paris 1865) this main disciples are mentioned as well as the impact his work had on the Romanian medicine at the end of the 19th century. This importance for the present medicine and physiology is emphasized.

„Laisser parler la nature. L'observation et l'expérience ne se séparent pas; c'est au fond la même chose”.

Claude Bernard

S-au scurs de la plecarea sa spre Câmpiile elizee 120 de ani. E mult, e puțin ...? Cert este că evoluția medicinei din secolul nostru i-a confirmat previziunile științifice și este puțin probabil ca ele să fie infirmate în sec. XXI care se apropie insidios, titubând de incertitudini și aureolat de speranță.

S-a născut la 12 iulie 1813 în satul Saint-Julien în apropiere de Villefranche - sur - Saône, ca fiu al unui modest viticultor. Studiază în satul natal, ulterior la colegiul catolic din Villefranche, apoi din Thoissey în departamentul Ain. După absolvire se angajează ca practicant într-o farmacie din Lyon, ucenicie la care renunță în 1833 neinteresându-l deloc.

Acest tânăr de o inteligență scânteietoare care fascinează (portretele din tinerețe și din anii senectuții sunt elocvente^{15,21,23}) are ambiții literare. Scrie mai multe piese, între care o tragedie „Arthur de Bretagne” și obținând o recomandare către *Saint-Marc Girardin* pleacă la Paris. Criticul, după ce îi citește lucrarea, îi spune pe un ton deferent, dar fără menajamente, că „n-are talent” și îl sfătuiește să mai încerce, învățând între timp o meserie din care să poată trăi ... de pildă, medicina. Ceea ce, resemnat, tânărul Bernard va și face.²²

Student în medicină la Paris, intră în 1837 ca extern la Hôtel-Dieu în serviciul lui Magendie¹ căci „observația și experiența nu pot fi dissociate” va scrie el mai târziu.⁷ Într-o zi, profesorul solicitat de chestiuni urgente, grăbindu-se să prepare la o broască rădăcinile spinale strică preparatul și părăsind nervos laboratorul îl însărcinează pe Bernard să facă altul. La

întorcere, *François Magendie* este uluit: preparatul tânărului său ucenic nu era cu nimic mai prejos decât excelențele preparate pe care le făcea el însuși. Dându-și seama de valoarea lui Bernard, profesorul Magendie îl ia ca preparator în laboratorul său de la Collège de France. „Claude Bernard avea să cunoască aici asprimea acestui maestru pe care avea să-l părăsească, pentru ca apoi să-i succedă în 1853 la Collège de France” - vor scrie mai târziu M. Caullery și G. Canguilhem.¹⁰ Va fi numit aici, de fapt, în 1855 ca profesor titular de fiziologie experimentală, după ce în 1847 Magendie îi încredințase suplinirea catedrei.⁸

Deși n-a fost un student strălucit, iar la examenul de internat (1839) s-a clasat printre ultimii, siguranța cu care stăpânea tehnicile de laborator se dovedise a fi excepțională. În 1843 își susține doctoratul în medicină cu teza intitulată: „*Du suc gastrique et de son rôle dans la nutrition*” dar în 1844 va fi respins la concursul pentru un post de agregat fiindcă „nu dovedise calități prea mari de vorbitor”,⁹ el, vivisectorul neîntrecut, ale cărui prelegeri la Collège de France aveau să fascineze auditoriul și care după descoperirile efectuate între 1845 și 1865 avea să fie recunoscut printre cei dintâi fiziologi ai lumii.

Această recunoaștere universală nu i-a împiedicat pe guvernanti să-l lase să lucreze într-o pivniță întunecoasă și umedă - laboratorul de la Collège de France - unde și-a distrus sănătatea, dar l-a determinat pe Napoleon al III-lea (pe care Victor Hugo îl numise, poate exagerând, „Napoleon cel Mic”) să-i confere demnitatea de senator. Stranie înțelegere a omului de știință din partea clasei politice!

Claude Bernard a ocupat la Paris succesiv o catedră de fiziologie generală la Facultatea de științe de la Sorbona, apoi la catedra de fiziologie de pe lângă Muzeul de Istorie Naturală unde a predat fiziologia generală (celula). Dacă cursurile universitare ținute în fața studenților urmau o anumită programă analitică, prelegerile sale libere de la Collège de France unde adesea experimenta în fața auditoriului au reunit - observă Raymond Miller²² - un public select, de la studenți și medici până la scriitori, artiști, oameni de știință sau capete încoronate. Vom înțelege mai bine excelența prelegerilor sale dacă vom reaminti că lecțiile sale de fiziologie au fost audiate de *Louis Pasteur* însuși.²⁵

Pentru meritele sale științifice i se decernează Premiul de fiziologie experimentală (1847 - 1848, 1851, 1853), este ales membru al Academiei de Științe (1854), al Academiei Franceze (1868) unde îi succede lui *P J M Flourens*, în fine, membru de onoare al mai multor societăți științifice europene. Pe una din cărțile sale apărută în 1872 găsim enumerarea câtorva din prestigioasele sale titluri

academice: „... Membre de l'Institut de France et de l'Académie de médecine, Professor de médecine au Collège de France, Professeur de physiologie générale au Muséum d'histoire naturelle, etc.”²⁴

În 1853, în fața unei comisii alcătuită din *Milne-Edwards*, *Dumas* și *Jussieu* își susține teza de doctorat în științele naturale: *Recherches sur une nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et les animaux*.

François Dagognet de la Facultatea de litere și științe umane din Lyon ne informează (1966) într-un studiu introductiv la cea mai cunoscută operă a savantului⁵ asupra cronologiei scrierilor sale publicate aproape toate (cu câteva excepții menționate mai jos) de prestigioasa editură „J B Baillière et Fils, Libraires de l'Académie de Médecine” din Paris: *Recherches expérimentales sur le grand sympathique et spécialement sur l'influence que la section de ce nerf exerce sur la chaleur animale* (1853-1854); suita de cursuri publicate în 7 volume ținute la Collège de France: *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine* (2 vol, 1855 - 1856), *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses* (1857), *Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux* (2 vol, 1858), *Leçons sur les propriétés physiologiques et les alterations pathologiques des liquides de l'organisme* (2 vol, 1859); studiile intitulate: *Leçons sur les propriétés des tissus vivants* (1866) și *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France* (Imprimerie nationale, Paris, 1867); noua serie de cursuri ținute la Collège de France: *Leçons de pathologie expérimentale* (1871) publicate de dr. Ball în „*Medical Times and Gazette*” și traduse din nou de el în franceză, *Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie* (1875), *Leçons sur la chaleur animale, sur les effets de la chaleur et de la fièvre* (1877).

După moartea sa apare seria operelor postume: *Leçons sur les phénomènes de la vie communes aux animaux et aux végétaux* (2 vol, 1878-1879) cuprinzând cursul de fiziologie generală de la Muzeul de Istorie Naturală, *La Science expérimentale* (1878) care include un anumit număr de articole, discursul lui *J B A Dumas* și *P Bert* la funeraliile lui Claude Bernard și Elogiul lui *P J M Flourens*, din discursul de recepție la Academie ținut la 27 mai 1869, *Leçons de physiologie opératoire, Cours de médecine au Collège de France* (1879), *Pensées, Notes détachées* publicate de doctorul Delhoume (1937), *Philosophie* publicată de J Chevalier (Boivin, 1938), *Le Cahier rouge* (Gallimard, 1942) publicat de *L Delhoume* și ediția sa integrală intitulată: *Cahier de Notes, 1850-1860* (Gallimard, 1965)

prezentat și comentat de *Mirko Dražen Grmek*, prefațat de *Robert Courrier*, secretar permanent al Academiei de Științe și apărut într-o versiune română în traducerea lui *Horia Vasilescu* cu un Cuvânt înainte semnat de *G Brătescu* (1969).

Ca în atâtea situații similare din istoria umanității, geniul acestui savant s-a confruntat cu mari dificultăți materiale. „Am cunoscut - scria el - durerea omului de știință care, din cauza lipsei de mijloace materiale nu poate să întreprindă realizarea experiențelor pe care le concepe și este obligat să renunțe la anumite cercetări ori să-și abandoneze descoperirea în stare de proiect”.¹⁰

Claude Bernard a explorat întreaga fiziologie, vocația sa demiurgică manifestându-se în cele mai diverse ramuri ale acestei științe. Studiază între 1843-1856 sururile digestive, saliva, sucul gastric, sucul pancreatic și demonstrează rolul pancreasului în digestia grăsimilor, susținând contrar opiniilor lui *Pasteur* existența unor fermentații fără intervenția microorganismelor. Abia la începutul secolului nostru *E H Fischer* va confirma ipoteza savantului francez demonstrând corespondența dintre un ferment și substratul asupra căruia acesta acționează.^{17,25}

În 1848 când Europa, inclusiv Franța era cuprinsă de febra revoluției, Bernard descoperă funcția glicogenică a ficatului, rămânând exterior oricărei problematice sociale: fiziologul și-ar părăsi prea ades scalpelul dacă s-ar lăsa antrenat de vijeliile politice care trec pe la fereastra lui. Sunt propriile sale gânduri.²² În 1855 izolează glicogenul, stabilește constanța conținutului de glucoză al sângelui și, prin studiul funcției glicogenolitice a organului hepatic detaliată în *Leçons de physiologie experimentale appliquee à la médecine*, conferă cel dintâi substanță conceptului de *secreție internă*, fiind considerat astăzi unul din precursorii endocrinologiei.

Glucoza, arată Bernard, este sursa căldurii animale studiate de *A - L de Lavoisier* și *P - S de Laplace*, dar sediul acestei combustii nu este plămânul cum credeau cei doi savanți, ci țesuturile. Perturbarea echilibrului metabolic a cărei rezultată este glicemia normală, arată el în *Leçons sur le diabete et la glycogenese animale* (Paris, 1877), produce diabetul zaharat. În aceeași ordine de idei demonstrează posibilitatea influențării funcției glicogenolitice a ficatului prin începerea bulbului rahidian (*piqûre diabétique*), demers experimental urmat de glicemie și glicozurie. Astăzi, este un fapt bine cunoscut, inclus în manualele universitare, că „glicemia, concentrația glucozei circulante este menținută în limite normale (0,8 - 1,2 g/%) prin intervenția unor mecanisme homeostazice de control neuro-hormonal care asigură echilibrul dintre utilizarea

glucozei circulante și eliberarea sa din depozite”.¹⁶

Claude Bernard a introdus în fiziologie conceptul de „mediu intern” (*le milieu intérieur*), „produs de secreție al organelor cu compoziție constantă”,² prin care înțelegea „seulement le plasme du sang” - noțiunea include plasma interstițială, sângele și limfa. Întâlnim acest concept în *Leçons sur les propriétés physiologique et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme*. Studiind termoreglarea, Bernard arată că sângele care vehiculează glucoza și oxigenul este reglatorul căldurii animale. Rolul sistemului nervos în termoreglare se exercită prin acțiunea simpaticului asupra calibrului vaselor sanguine. Descrie nervii vasomotori (1852, 1858) și aprofundează fiziologia și patologia sistemului nervos. Organismul, observă savantul, reacționează la perturbările din mediul ambiant prin mecanisme compensatoare.^{3,8,9,10}

Claude Bernard a consacrat o parte a vieții sale, dezvoltării pe baze experimentale cu metode fiziologice a cercetărilor de farmacologie și toxicologie, cu referire specială la fiziologia mușchilor și experiențele de curarizare. Extract brut, uscat, din diferite specii de *Strychnos* (*Strychnos nux vomica*), curara conține o serie de alcaloizi (tubocurarina etc), care blocând placa terminală paralizază musculatura²⁴ și era - ca și astăzi - preparată de aborigenii din bazinul hidrografic al Amazonului, fiind utilizată ca otravă pentru săgeți (curara = „otravă”). De notat că informații pertinente asupra curarei au fost furnizate de *A J A Bonpland* și de *F W H A von Humboldt* - prima informație asupra curarei datează din 1595 iar izolarea principiilor ei active din 1886 - dar farmacodinamia curarei a fost elucidată de către Claude Bernard.^{4,8,18}

Meditând asupra propriilor sale descoperiri, reflectând asupra cercetărilor altora, savantul francez a stabilit criteriile generale ale experimentării în biologie și medicină într-o carte celebră care l-a făcut nemuritor: *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* (Paris, 1865).⁵

Acest opus, strălucită expunere a filozofiei și metodologiei științelor fiziologice^{3,5,9,10,21,23} despre care Claude Bernard însuși ar fi putut spune ca *Horatius*: „Exegi monumentum aere perennius”, a fost tradus în numeroase limbi, inclusiv la noi în țară de un eminent iatroistoriograf român, *G Brătescu*,¹² care a prefațat cartea însoțită de comentarii și note cu un amplu studiu introductiv.⁸ Profunzimea gândirii, rigoarea cu care ne relatează despre propriile sale descoperiri, stilul literar inefabil, fac din acest ilustru fiziolog unul din cei mai elevați scriitori ai lumii.

„Ați creat un stil” a remarcat *Patin* în

răspunsul la discursul de recepție al savantului în Academia Franceză. Despre geniul său de scriitor va vorbi *Ferdinand Brunetiere*, celebrul critic literar francez, adept al pozitivismului, cu ocazia dezvelirii monumentului lui Claude Bernard de la Lyon (1894).⁸

Comparată cu *Principes de Médecine expérimentale*, operă postumă, publicată de doctorul *L. Delhoume* (P.U.F. Paris, 1947) pe baza manuscrisului preluat după moartea savantului de către *J. A. d'Arsonval*, „*Introducerea în studiul medicinii experimentale*” a fost și rămâne cartea reprezentativă pentru gândirea lui Claude Bernard.⁹

Introducerea, „o lucrare capitală care marchează o epocă în istoria gândirii omenеști” cum o caracteriza *J. L. Faure*,⁸ figurează în programa baccalaureatului francez, pasaje din ea au fost publicate în colecțiile școlare ale „clasicilor literaturii”, tezele sale fundamentale au fost asimilate de *Émile Zola* în încercările sale de elaborare a „romanului experimental”; unii exegeți au comparat-o cu celebrul „*Discours de la méthode pour bien conduire sa raison et chercher la verité dans les sciences*” (1637) al lui Descartes.⁹

La data apariției cărții (1865), bacteriologia nu se născuse încă, anatomia patologică, fizica și chimia nu aveau consistența și complexitatea științifică de astăzi. Medicina era considerată o artă care se bazează exclusiv pe simț clinic, inspirație, intuiție, instinct. Astfel încât, la primul său curs la Collège de France (1847) Claude Bernard s-a simțit obligat să spună: „Medicina științifică pe care sunt însărcinat să v-o predau nu există”.⁸ Deși *Pierre Mauriac* îl considera un mare savant căruia îi lipsea spiritul filozofic, prin *Introducerea în studiul medicinii experimentale* spiritul său circumspect se delimitează de fondatorul pozitivismului (*Auguste Comte*), de adepții acestuia (*Émile Littré*, *Marcelin Berthelot*) și de materialismul vulgar (*Jakob Moleschott*), susține determinismul în știință - opus vitalismului (*Paul Joseph Barthez*) și fatalismului, critică empirismul și previne asupra scepticismului, după cum subliniază caracterul subiectiv al finalismului.⁹

Pretinsa neutralitate filozofică a științei nu există, remarcă *G. Vassails*⁹ în „*Claude Bernard et la prétendue neutralité philosophique de la science*” (Pensee, 1951 - 1952). Găsim în studiul lui *Pierre Lamy*¹⁹ faptul că *Charles Richet*, comparându-l pe Pasteur cu Bernard făcea următoarea apreciere: „În domeniul practicii descoperirile lui Pasteur au determinat o răsturnare mai plină de consecințe decât cele ale lui Claude Bernard, dar dovedind o putere de observație și o logică egală, Claude Bernard este mai mare decât Pasteur ca înălțime de gândire, ca

adâncime a cugetării, ca largime de vederi”.

*Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*⁵ cuprinde după o „Introducere” 3 părți: „Despre raționamentul experimental”, „Despre experimentalul la ființele vii” și „Aplicații ale metodei experimentale la studiul fenomenelor vieții”. Claude Bernard tratează în cartea sa „Despre observație și experiment”, „Despre ideea apriorică și despre îndoială în raționamentul experimental” (partea I); face „Considerații experimentale comune ființelor vii și corpurilor brute” și „Considerații experimentale speciale pentru ființele vii” (partea a II-a); dă „Exemple de cercetări fiziologice experimentale” și „Exemple de critică experimentală fiziologică”; discută „Despre cercetarea și critica aplicată în medicina experimentală” și „Despre obstacolele filozofice pe care le întâmpină medicina experimentală” (partea a III-a).

„Păstrarea sănătății și vindecarea bolilor: aceasta este problema pe care și-a pus-o medicina încă de la originile sale și a cărei rezolvare științifică o urmărește și astăzi”.⁵ Nici o descoperire nu constituie, remarcă el în această carte tonică, o limită a cunoașterii. Mentalitatea experimentatorului trebuie să fie eliberată de orice fel de spirit de sistem, supunându-se controlului unei metode ea însăși perfectibilă și deci îndoielnică fără a ajunge prin aceasta la scepticism.¹⁰ „Prin ea însăși metoda experimentală nu reprezintă altceva decât un raționament cu ajutorul căruia supunem metodic ideile noastre experienței faptelor”.⁵ În controversa care a polarizat tabere adverse în jurul ideii dacă medicina este artă sau știință, Claude Bernard se situează tranșant de partea celor care o consideră o știință biologică aplicată,^{11,13,14} subliniind că „La partie scientifique et purement theorique de toutes nos connaissances est absolument impersonnelle”.⁴

Arătând că medicina poate fi o știință experimentală (nu numai o medicină de observație), Claude Bernard scria cu modestie: „Desigur că nu pretind a fi primul care a crezut că fiziologia să fie aplicată la medicină. În stadiul actual al științei, adăuga el, nimeni nu poate pretinde să explice pe deplin patologia prin fiziologie, către aceasta trebuie să tindem fiindcă acesta este drumul științei dar trebuie să ne ferim de iluzia că astfel problema ar fi rezolvată”. „Obişnuința de a recurge la explicații vitaliste, continuă el în altă parte, ne face lesne încredători și ușurează pătrunderea în știință a unor fapte greșite sau absurde”. „Medicina experimentală așa cum o concepem noi cuprinde problematica medicală în totalitatea ei și include, scria Claude Bernard, atât medicina teoretică cât și medicina

practică". „Astăzi, constată el cu amărăciune, medicina științifică nu s-a constituit, dar datorită metodei experimentale care pătrunde tot mai mult în acest domeniu, ea tinde să devină o știință precisă. Medicina se găsește într-un moment de trecere, vremea doctrinelor și a sistemelor personale a trecut, ele fiind înlocuite încet cu teoriile care reprezintă stadiul actual al științei, reprezentând din acest punct de vedere rezultatele eforturilor tuturor".^{5,8}

Fenomenele vieții, consideră el, sunt, cu toată aparența lor de spontaneitate, dependente de legi tot atât de precise, fixe și previzibile ca și cele ale materiei nevie. Deși conșcins că medicina experimentală nu corespunde nici unei doctrine medicale²⁰ și nici unui sistem filozofic și cu toate că teoretic Bernard admite existența unei „cauze primare", creatoare a vieții, inaccesibilă înțelegerii noastre, forța vitală și cauza finală sunt eliminate din studiul fenomenelor fiziologice. Delimitând cu strictețe domeniul științei scrie: „la science n'a pas pour objet de prouver ni desapprouver Dieu, elle est indépendante de cette question. Le matérialisme qui affirme qu'il n'y a rien au-delà de la matière sort de la science".²¹

În discursul de recepție la Academia franceză inserat în volumul *La science expérimentale* Claude Bernard a combătut excesele „filozofiei naturii": „Dacă ne-a fost dat să cunoaștem legile naturii acestea este cu puțință numai cu condiția de a le deduce cu ajutorul experienței prin analiza directă a fenomenelor, iar nu apelând la concepțiile speculative ale minții noastre" și confirmându-și ideea în *Leçons de physiologie opératoire* scria: „Nu pot admite ca știința să caute sprijin în ideile metafizice și religioase, după cum nu admit ca religia să caute argumente în rezultatele și teoriile științifice care fiind întotdeauna provizorii și dependente de nivelul cunoștințelor noastre actuale sunt în permanență mobile și supuse discuției. O astfel de alianță nu întărește nici opiniile religioase nici pe cele științifice".⁸ Interesul său pentru filozofia științei a rămas constant pe parcursul vieții.⁶

Au existat desigur filozofi și scriitori celebri care sondându-i ezităările au încercat să facă din el un adept al idealismului (*Henri Bergson*), l-au criticat pentru amestecul de vitalism și agnosticism (*Jean Rostand*), l-au atacat pentru gândirea științifică și impactul social al determinismului său (*Leon Daudet*), l-au acuzat pentru îndepărtarea sa de fideism (*Pierre Mauriac*) și l-au admonestat, plecând de la afirmația că ar fi catolic practicant, pentru devierile sale idealiste (*Marcel Ghibert*). Și aceasta în timp ce *Emile Zola* mărturisea că prototipul savantului din „Doctorul Pascal" cu care intenționa să încheie ciclul de romane „Rougon-Macquart", savant ale cărui cercetări se

confruntă cu prejudecățile sociale și religioase ale timpului, nu era altul decât Claude Bernard.⁸

În magistralul său *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie en France* scris cu ocazia expoziției internaționale din 1867, Claude Bernard atrăgea atenția autorităților asupra necesității imperioase de a se asigura condiții materiale mai bune cercetării științifice. Observațiile sale pertinente au fost confirmate pe deplin în secolul nostru când statele care au investit cel mai mult în cercetarea științifică fundamentală (SUA, Japonia, Germania, Franța, Marea Britanie, Canada, Rusia, etc) au devenit și cele mai mari exportatoare de știință și tehnologie din lume, asigurând pe această cale progresul întregii umanități.

Datorită influenței covârșitoare pe care a exercitat-o personalitatea lui Claude Bernard asupra contemporanilor săi, se dezvoltă la sfârșitul secolului al XIX-lea numeroase laboratoare de fiziologie în universitățile cu tradiție ale lumii, se înființează institute cu atribuții didactice și de cercetare și numeroase periodice de fiziologie de circulație internațională.¹

Ca o ironie a sorții, ilustrul savant care a primit din partea corpului academic toate onorurile pe care și le poate dori un om de știință, cărui i-au acordat stima și prețuirea lor frații Goncourt și Ernest Renan, Théophile Gautier și Gustave Flaubert,³ a fost tratat de propria-i soție care l-a părăsit și de fiicele sale cu indiferență totală. Mai mult, doamna Bernard care devenise patroana unei societăți de protecție a animalelor și-a atacat soțul în presă sub pretextul că „ucide" animale,²² iar una dintre fete a înființat în apropierea Parisului un azil pentru câinii amenințați de vivisectori. Acest savant de geniu a murit în singurătate, la Paris, în 11 februarie 1878. Soția sa și cele două fiice n-au fost de față; unul dintre elevii săi, J A d'Arsonval i-a închis ochii. În discursul ținut la 16 februarie 1878, cu ocazia funerariilor naționale organizate la propunerea lui *Leon Gambetta*, fiziologul și neurologul parizian *Alfred Vulpian* recunoaște că „el a fost cu adevărat în deplinul înțeles al cuvântului, un maestru al aproape tuturor fiziologilor epocii sale".⁹

Claude Bernard a creat o prestigioasă școală de fiziologie din care au făcut parte: *Paul Bert*, succesorul său la Sorbona (a studiat anoxia, publicând la Paris în 1877: „La pression barometrique. Recherches de physiologie expérimentale"), *Jacques A d'Arsonval*, urmașul său la Collège de France (a introdus în 1887 curenții de înaltă frecvență în terapeutică), *Albert F Dastre* (publică la Paris împreună cu J P Morat în 1884 „Recherches expérimentales sur le système nerveux vasomoteur"), *Charles Brown-Séquard* (a studiat fiziologia și patologia măduvei spinării),

Charles Richet (descrie împreună cu P Portier fenomenul de anafilaxie), *Émile Gley* (a stabilit criteriile histologic, chimic și fiziologic pentru definirea glandelor endocrine), *John Call Dalton* (promovează în SUA tehnicile operatorii ale lui Claude Bernard), *Constantin A Polichronie* (și-a susținut la Paris teza de doctorat sub conducerea lui Claude Bernard și Paul Bert intitulată: „Studiu experimental asupra acțiunii terapeutice și fiziologice a ipecacuanhei și a alcaloidului său”) *Ivan Ramazovici Tarhanov* (a descoperit reflexul psihogalvanic) și mulți alții.^{8,9,10}

Dastre făcea remarca că datorită lui Claude Bernard fiziologia a devenit o știință independentă având metodele și obiectivele sale proprii. *Henri Bergson*, reluând o idee a lui *Jean Baptiste André Dumas* scria că Bernard n-a fost un fiziolog ci fiziologia însăși, iar *Paul Bert* va spune cu simplitate: „Il découvrait comme d'autres respirent”.³

Lucrările lui Claude Bernard au rămas pentru medicii și fiziologii români o operă de referință iar viața sa un model de existență, sacrificată pe altarul unei idei: elaborarea unui concept general al medicinei științifice sub denumirea de *medicină experimentală*.

Au scris la noi în țară despre el numeroși autori, unii, prestigioși savanți, care au valorificat prin propriile cercetări ideile fecunde ale „Introducerii”: A Sutzu, A N Vitzu, D Călugăreanu, N Kalinderu, C A Polichronie, E Racoviță, I Athanasu, O Apostol, N Șanta, A Mironescu, F I Rainer, D Danielopolu, V Rășcanu, G A Benetato, acad. Gheorghe Brătescu, acad. Ion Hăulică, acad. Ion Baci et al. Unele periodice medicale îi vor acorda operei lui Bernard încă în cursul vieții savantului, atenția cuvenită: „Medicul român” (1859), „Gazeta spitalelor” (1867), „Gazeta medico-chirurgicală a spitalelor” (1870).

Numeroasele achiziții ale științelor fiziologice actuale: reconsiderarea conceptului clasic „un neuron, un mediator chimic”, precizarea rolului de mediator chimic sau cotransmițător al unor aminoacizi și peptide biologice, cunoașterea hormonilor secretați de sistemul endocrin difuz, descoperirea unor produși fiziologici activi de natură lipidică, cunoașterea participării canalelor ionice și pompelor active membranare în geneza unor importante manifestări funcționale,¹⁶ sunt tributate atât dezvoltării impetuoase a tehnologiei secolului nostru cât și orientării deterministe, cauzal - analitice a fiziologiei imprimate de savanții secolului al XIX-lea (Johannes Peter Müller, Carl Ludwig, Hermann von Helmholtz et al.) printre care se distinge cu pregnanță

personalitatea generoasă și inconfundabilă a lui Claude Bernard.^{1,3,8,9,21,23}

BIBLIOGRAFIE

- 1 BACIU I - *Fiziologia normală și patologică*, în Bologa V L (sub îngrijirea) - Istoria medicinei universale. Editura Medicală, București, 1970:374-386
- 2 BACIU I - *Fiziologie*. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1977
- 3 BARIÉTY M, COURRY C - *Histoire de la medecine*. Librairie Artheme Fayard, Paris, 1963:656-668
- 4 BERNARD CL - *Leçons de pathologie expérimentale*. J B Bailliere et Fils, Paris-Londres-Madrid, 1872
- 5 BERNARD CL - *Introduction à l'étude de la medecine experimentale (chronologie et préface par François Dagognet)*. Garnier - Flammarion, Paris, 1966
- 6 BERNARD CL - *Casul de note (1850 - 1860)* (trad. de Horia Vasilescu), Editura Științifică, București, 1969
- 7 BINET L, DELHOUME L - *Les dernieres leçons de Claude Bernard*, J de Physiol, 1950; 42:739-749
- 8 BRĂTESCU G - *Despre concepțiile filozofice ale lui Claude Bernard*. În Claude Bernard: Introducere în studiul medicinei experimentale (trad din limba franceză, studiu introductiv și note de G Brătescu). Editura Științifică, București, 1958:7-57
- 9 BRĂTESCU G (sub îngrijirea) - *Dicționar cronologic de medicină și farmacie*. Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1975
- 10 CAULLERY M, Canguilhem G - *Physiologie animale*. În: Taton R (sous la direction): *Historie générale des sciences*, tome III: La science contemporaine; volume I: La XIXe siècle. Presses Universitaires de France, Paris, 1961:475-484
- 11 COJOCARU A - *Istoria medicinei*, vol. I, UMF Târgu - Mureș, 1995:1-3
- 12 COJOCARU A - *Sub specie aeternitatis*, Revista de Medicină și Farmacie/Orvosi es Gyogyszereszetu Szemle, UMF Târgu - Mureș, 1998 (sub tipar)
- 13 COJOCARU A - *Istoria medicinei*, vol. II, UMF Târgu - Mureș, 1998 (în curs de apariție)
- 14 COJOCARU A - *Istoria medicinei*, vol. III, UMF Târgu - Mureș, 1998 (sub redactare)
- 15 CSEHI G, MIKÓ I - *Claude Bernard az elet egysege* Kriterion Konyvkiado, Bukarest, 1975:12-13
- 16 HAULICA I - *Fiziologia umană*. Editura Medicală, București, 1989:46-48
- 17 IFTIMOVICI R - *Istoria medicinei*. Editura All, București, 1994:205-207
- 18 IZSAK S - *Farmacia de-a lungul secolelor*. Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1979:12-18
- 19 LAMY P - *Claude Bernard et le materialisme*. Editions Felix Alcan, Paris, 1939
- 20 MAGNER L N - *A History of Medicine*. Marcel Dekker Inc, New York-Basel-Hong Kong, 1992
- 21 METTE A, WINTER IRENA - *Geschichte der Medizin*, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1968
- 22 MILLET R - *Claude Bernard sau aventura științifică* (trad de F Gottlieb), București, 1948
- 23 SOURNIA J C - *Histoire de la medecine et des medecins*. Larousse, Paris, 1991:350-353
- 24 STROESCU V - *Bazele farmacologice ale practicii medicale*. Editura Medicală, București, 1989, 1:514-527
- 25 TAUNTU P - *Louis Pasteur*, Editura Tineretului, București, 1959

Al 17-lea Congres Internațional de Cancer Rio De Janeiro, 23-28 August 1998

Între datele menționate a avut loc în marele oraș brazilian reuniunea științifică pe care președintele ei, profesorul Marcos F Moraes, directorul institutului național brazilian de cancer, a caracterizat-o ca una dintre cele extraordinare realizate vreodată, atât prin calitatea și numărul participanților din lumea întreagă, cât și prin programul științific cuprinzând cele mai noi și semnificative aspecte de oncologie clinică, de prevenire și educație, de cercetare fundamentală în cancer. Au fost programate conferințe ale celor mai competenți specialiști, alături de simpozioane cu subiecte de oncologie teoretică sau clinică și numeroase comunicări sau postere grupate pe diferite probleme. S-a dat o importanță deosebită aspectelor legate de îngrijirea bolnavilor, de combaterea durerii, dar și de reabilitarea și educația profesională a bolnavilor.

Interesul deosebit al Braziliei, al Americii latine în general, pentru această problemă reiese în primul rând din existența în această regiune a unui număr încă important de bolnavi recunoscuți într-un stadiu avansat. Această situație explică numărul important de decese prin cancer, în jur de un milion anual la o populație de 166 milioane, cât și diferențele dintre regiunile nordice și sudice ale țării, exprimând intervenția unor factori sociali și economici.

Lucrările au avut loc la Riocentro, una din performanțele recente ale prestigioasei arhitecturi braziliene, uriaș palat gen Pompidou extins mai degrabă în suprafață decât în înălțime, în ambiția unui parc tropical fermecător. Ele s-au deschis de fapt în seara zilei de 22 august, cu salaturile oficiale, un concert de muzică de cameră braziliană din care n-au lipsit compozițiile lui Heitor Villa-Lobos și recepția celor aproximativ 4000 participanți pe terasele palatului. Aceștia proveneau atât din țările europene și americane, cât și din Australia, Noua Zeelandă sau Africa, inclusiv din Africa de sud, Egipt, Libia sau Zambia, ca și din Orientul mijlociu; ca de obicei au participat, numeroși cercetători din Asia, în special din Japonia, China, India, Coreea, Malaezia sau Vietnam.

În desfășurarea congresului, au fost deosebit de interesante conferințele susținute de personalități ale cancerologiei mondiale invitate să

vorbească despre experiența lor în probleme esențiale ale bolii. Astfel, *Richard Doll* (Regatul Unit), protagonist al studiilor de carcinogeneză, și-a intitulat sugestiv expunerea: despre natură și nutriție sau potențialul carcinogen al comportărilor umane. Din îndelungile sale observații reiese că obiceiurile unor persoane, comportamentul lor, sunt uneori mai importante în producerea cancerului decât agenții externi, ceea ce oferă largi posibilități de prevenire prin aplicarea unor metode educative. Experiența ultimilor ani a demonstrat că efectele fumatului sunt mult mai grave și mai extinse decât s-a crezut; în țările industrializate acest obicei este responsabil de producerea a 30% din cazurile de cancer, nu numai pulmonar ci și al altor organe, fiind la fel de nociv la femei ca și la bărbați.

Observații atente au produs însă surpriza existenței unei acțiuni carcinogene a alcoolului, în asociere cu fumatul, în cazul cancerului bucal, faringian sau laringian, dar și în cazul cancerului mamar la femeie, probabil în urma interferenței în metabolismul hepatic și al estrogenilor. S-a constatat de asemenea o incidență crescută a tumorilor maligne, în special a cancerului mamar, ca și a celui de vezică biliară sau de corp uterin, la persoanele supraponderale, după cum un regim alimentar bogat în legume și fructe verzi și galbene are un efect protector față de apariția bolii; nu s-a putut însă demonstra cu certitudine un efect protector deosebit al carotenilor.

Cancerul hepatic, frecvent în țările tropicale, apare evident legat de infecția cu virusurile hepatitei B și C și se speră că vaccinarea în copilărie va duce la o scădere importantă a incidenței concomitente a hepatitelor și a cancerelor hepatice. Creșterea incidenței melanomului la persoanele de rasă albă apare de asemenea evident legată de expunerea exagerată la radiația ultravioletă solară care poate fi evitată.

În general, alte forme de cancer n-au prezentat o creștere semnificativă a incidenței în ultimii ani în țările industrializate, cu excepția limfoamelor ne Hodgkiniene și a cancerelor de testicul. Fenomenul ar putea fi urmarea existenței în mediul înconjurător a unor carcinogeni necunoscuți. Întrucât în ultimul timp s-a demonstrat natura virală a unor tumori maligne,

această ipoteză trebuie luată în considerare, mai ales datorită perspectivelor profilactice și curative deschise de prepararea unor vaccinuri.

Toate aceste aspecte subliniază importanța raportului care se stabilește între o substanță cu potențial carcinogen și comportarea diferitelor organisme umane în favorizarea sau prevenirea tumorilor maligne.

O adevărată completare a conferinței precedente a fost expunerea lui *David Hill* (Australia) asupra științei comportamentului, asupra investigării celor mai potrivite metode de educație sanitară, de convingere a publicului larg pentru aplicarea unor măsuri care să evite acțiunea carcinogenă a mediului. Desigur s-a insistat asupra campaniei antifumat dar, preocupare particulară a specialiștilor australieni, și pentru combaterea expunerii excesive la radiația solară, cauză a creșterii importante a incidenței leziunilor cutanate maligne.

Donald Metcalf (Australia), pionierul cercetărilor asupra rolului timusului în imunitate și colaborator apropiat al lui Burnet, a vorbit despre combinația fatală dintre autostimulare și autoregenerare ducând la apariția cancerului. Observații clinice și experimentale demonstrează cum tulburări ușoare și întâmplătoare ale procesului de regenerare celulară din organism pot să ducă la regenerări excesive exprimate prin procese neoplazice.

Roberto Estevez (Argentina), care exact acum 20 de ani organizase cel de al 12-lea Congres Internațional de cancer la Buenos Aires, chirurg oncolog preocupat de aspectele experimentale ale cancerului, a vorbit despre contribuția cercetării fundamentale la perfecționarea oncologiei clinice, despre importanța translației cercetării în clinică. De exemplu, s-a subliniat importanța telomerilor, structuri cu rol esențial în stabilizarea porțiunilor terminale ale cromozomilor și ancorarea lor în matricea nucleară, ca și a telomerazelor, enzime care controlează activitatea lor. Observații recente asupra acestor structuri furnizează explicații mai clare asupra mecanismelor apoptozei și a morții celulare selective, inhibitorii telomerazei putând facilita moartea celulelor canceroase.

Studiul moleculelor de adeziune sau al anticorpilor monoclonali a permis de asemenea subtile aplicații practice cum ar fi acțiunea unor astfel de anticorpi împotriva unor glicoproteine produse de gene care reglează formarea de pori în endoteliul capilarelor limfatice sau sanguine și favorizează pătrunderea și adeziunea celulelor canceroase ducând la constituirea metastazelor. Anticorpii monoclonali sunt valoroși și în evidențierea structurilor genetice care se interferează în producerea cancerelor mamare, pulmonare sau de intestin gros.

Herald Zur Hausen (Germania), în legătură cu intervenția unor virusuri în apariția cancerului, a vorbit despre relația dintre virusul papiloma uman și cancerul cervical, relație necesară dar nu suficientă în producerea bolii. În afară de infecția cu acest virus sunt necesare modificări ale unor gene specifice permițând expresia unor oncogene virale care în mod normal sunt reprimare în celulele în proliferare. Într-o primă fază, virusul este capabil să producă mutația acestor gene după care, într-o a doua fază, factori chimici și fizici cu potențial mutagen pot contribui la apariția cancerului cervical. Este demonstrată în special acțiunea tipurilor 16, 18, 33 și 35 de virus papiloma, dar și tipurile 45, 52 și 58 par să se interfereze mai rar. În sfârșit, infecția cu HIV, prin deprimarea imunității favorizează în mod evident infecția cu virus papiloma.

În problema bolilor limfoproliferative, *Heinz Ludwig* (Austria) a discutat rolul interleukinei 6 (IL-6) în apariția și propagarea mielomului multiplu. Pornind de la observația că în cazul sarcomului Kaposi apărut la bolnavi cu SIDA IL-6 virală are un rol evident în apariția și propagarea bolii, consideră că această limfokină are rol și în producerea și evoluția mielomului multiplu. În mod cert există o relație între nivelul IL-6 și prognosticul bolii, aceasta apărând ca un factor de proliferare care crește agresivitatea bolii. Există și alți factori care stimulează proliferarea celulelor neoplazice, după cum există și cazuri în care celulele mielomatoase devin independente la stimularea cu IL-6. În orice caz, administrarea de anticorpi anti IL-6 inhibă proliferarea mielomatoasă, dar acest efect este de obicei trecător: progresul bolii poate fi temporar oprit, dar nu se obțin remisiuni definitive. S-a sugerat și utilizarea de anticorpi anti-receptori IL-6 sau de antigene care inhibă expresia IL-6 sau a receptorilor IL-6. Rămâne însă problema controlului unor celule neoplazice care sunt independente față de stimularea de către IL-6. În acest sens, dintre medicamentele bifosfonate, pamidronatul pare să aibe o acțiune mai eficientă, tocmai datorită efectului său asupra sistemului imun, posibil asupra IL-6; de aici evidenta acțiune favorabilă, încetinind evoluția bolii și calmând durerile osoase.

Elisabeth Mickiewicz (Argentina) s-a referit la progresele recente ale aplicării interferonului în tratamentul tumorilor solide, în special în melanoame (uneori în combinație cu chimioterapia), în nefrocarcinoame sau în carcinoide. S-au obținut rezultate substanțiale chiar în forme avansate de melanom datorită proprietăților anti-angiogenice și chimioradiosensibilizante ale substanței. Rezultate încurajatoare au fost înregistrate și în tratamentul limfoamelor, mieloamelor sau al leucemiei cu celule păroase.

Combaterea durerii în cancer și problema alegerii celor mai potrivite metode paliative au constituit subiectul discuțiilor unor simpozioane asupra controlului farmacologic al durerii în cancer (moderator: *Michael H Levy*, USA) sau asupra tratamentului paleativ (moderator: *Arthur G Lipman*, USA). Alte simpozioane au abordat cele mai variate aspecte ale oncologiei clinice și experimentale, dar și aspecte psihosociale ale cancerului. S-au discutat problemele actuale legate de prevenirea, diagnosticul timpuriu, tratamentul complex în principalele forme de cancer: bronhopulmonar, mamă, prostă, gastrointestinal, uterin, ovarian, testicular, cutanat, cerebral, fără să se negligeze limfoamele și leucemiile sau tumorile sarcomatoase. O documentată conferință asupra sarcoamelor de părți moi a fost susținută de *M Brennan* (USA). Simpozionul asupra opțiunilor terapeutice în cancerul mamă a fost susținut reprezentanții colegiului american al chirurgilor, fiind moderat de *Jonathan E Rhoads*, în vârstă de 92 ani; s-a insistat asupra criteriilor de selecționare a cazurilor pentru intervenții conservative.

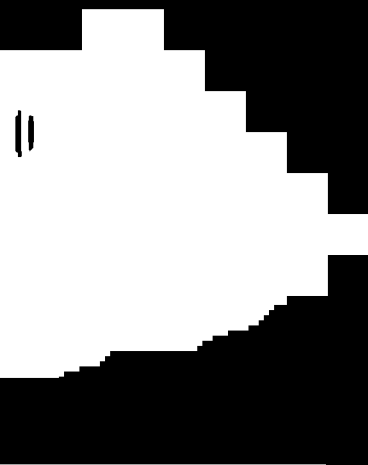
Cercetarea fundamentală a constituit subiectul a numeroase discuții despre biologia moleculară a cancerului, cromosomii sau proteazele în cancer, importanța instabilității genetice și a mutațiilor, citokinele și alți semnalizatori, apoptoza și telomeraza, ciclul celular, glicozilarea aberantă și cancerul, importanța angiogenezei, a adeziunii celulare și coagulării. S-au subliniat posibilitățile de aplicare practică a acestor cercetări: detectarea timpurie a transformării canceroase prin metode

moleculare, terapia biologică, vaccinuri și seroterapie, ca și, desigur, aplicarea anticorpilor monoclonali în diagnosticul și tratamentul cancerului. S-a vorbit și despre aspectele tehnice și etice ale clinicii, despre psihologia bolii, despre importanța sfatului genetic în prevenirea diferitelor forme de cancer, de programe igienice și dietetice. În mod constant, aceste discuții erau sugestiv ilustrate în special cu proiecții video.

În cadrul uneia din ședințele consacrate sarcoamelor de părți moi, s-a prezentat lucrarea asupra importanței diagnosticului corect al sarcoamelor retroperitoneale (*G Simu, T Georgescu, C G Simu, Târgu - Mureș*). Colegii de la Institutul Oncologic I Chiricuță din Cluj-Napoca (*Nuți Rădulescu, L Petrov*) au prezentat lucrări asupra diagnosticului imunohistochimic al leucemiilor și asupra unei noi metode de tratament și formele agresive de limfom ne Hodgkinian.

Așa cum și-au dorit organizatorii brazilieni ai congresului, programul științific a oferit întregului spectru al problematicei cancerului, atât ca cercetare fundamentală, cât și ca prevenire, diagnostic, tratament. Pe lângă medici și biologi, s-a înregistrat o importantă participare a fizicienilor, psihologilor, sociologilor, ca și a personalului medical auxiliar. Importanța mondială a problemei a fost subliniată de participarea specialiștilor din lumea întreagă care au ținut să asiste la această riguroasă apreciere a posibilităților actuale și a perspectivelor care există în prevenirea și tratamentul cancerului.

George Simu



ALPIS

O lume a viitorului



rețele și cablări structurate (LUCENT)

soluție calculatoare ALPIS

soluții complexe IT (partener COMPAQ, EPSON)

IBM, MICROSOFT Certified Solution Provider)

consultanță, proiectare și servicii

vânzări în LEASING



O lume a viitorului

Cluj-Napoca, str. Iuliu Maniu, nr.2 Cluj-Napoca, blvd. N. Titulescu, nr.4 Târgu-Mureș, str. Iuliu Maniu, nr.