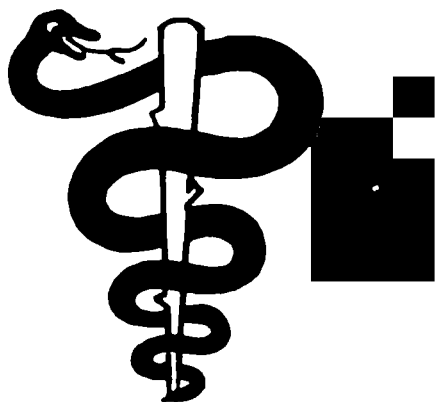




**REVISTA DE MEDICINA
SI FARMACIE
ORVOSI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI
SZEMLE**





COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor șef: prof. dr. Ion Pascu
Redactori șefi adjuncți: prof. dr. George Simu
prof. dr. Fazakas Béla
Secretar de redacție: Szilágyi Ludovic

ISSN: 1221—2229

U.M.F. Târgu-Mureș



★ 5 5 0 0 0 8 6 1 9 ★

Biblioteca Centrală

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

PUBLICATIE A UNIVERSITĂȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
TÂRGU-MUREȘ

Redacția: 4300 Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 115551, fax: 164407

1995, vol.41

Nr.2

IULIE-DECEMBRIE

SUMAR

REFERATE GENERALE

- Livia Chiorean*: Terapia genică în patologia umană 5
M. Pereanu, I. Pascu: Aspecte clinice în polineuropatia uremică 16
M. Pereanu, I. Pascu: Studii electrofiziologice în neuropatia uremică 23

STUDII CLINICE

- G. Oltean, Smaranda Demian, Simona Bălagă*: Aspecte clinice și terapeutice în limfoamele maligne mediastinale 32
Incze S., Frigy A., Vass R., Brânzaniuc E., Cotoi S.: Az atrio-ventrikuláris átvezetés vizsgálatá pitvari fibrillációban, digoxin adagolása után 36
Imola Török, Ana Bratu, C. Dudea: Tabloul clinic, factorii favorizanți, concordanța între diagnosticul ecografic și cel chirurgical în boala litiazică 40
C. Cotta, S. Cotoi: Corelația dintre potențarea postextrasistolă și ischemia miocardică 43
Lucia-Sanda Fetea, C. Rusnac, Maria Florișteanu, Marcela Sigmirean, L. Neagoș, Elisabeta Racoș: Reactualizarea unor aspecte clinice și de laborator în giardioza copiilor 46
S. Bancu, E. V. Bancu: Coborârea colonului transvers pe cale transmezenterică pentru anastomozele joase colorectale 51
D. Nicolescu, V. Oșan, I. Bakos, M. Imbăruș, O. Golea, Orsolya Mártha, C. Căniâr, I. Dumbrăveanu: Quelques considérations sur la

strategie des résections transurétrales (rtu) des tumeurs vésicales superficielles (tvs).....	55
<i>R.Boja, C.Catarig, C.Cantiâr, S.Nedelcu, D.Nicolescu:</i> Variante tehnice de rezolvare endoscopică a stricturilor uretrale.....	59

STUDII EXPERIMENTALE ȘI DE LABORATOR

<i>L.Hecser, V.Hădăreanu, Sabina Elena Marcu:</i> Modificări morfopatologice ale ficatului în intoxicațiile acute letale cu etanol. Nota I.....	68
---	----

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

<i>Melinda Székely, Simona Anca:</i> Căptușeala rezilientă a protezelor totale mandibulare.....	80
--	----

PROBLEME DE FARMACIE

<i>Dudutz Gyöngyi, K. Ajtay Mária:</i> Bioanorganikus elemek — Mg^{2+} és Zn^{2+} — és tetraciklin kölcsönhatásának fizikai-kémiai vizsgálata.....	85
--	----

DIN ISTORIA MEDICINEI

<i>A. Cojocaru:</i> Medici iluștri în "Biographisches Lexikon" de I.Fischer.....	90
---	----

MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE - RECENZII

Zilele franco-române de pediatrie. Lille, 4-6 septembrie 1995 (<i>G.Simu</i>).....	95
Prof.dr. Gh.Dănilă: Medicamente moderne de sinteză (vol.I) (<i>Á. Gyéresi</i>).....	96

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

THE PUBLICATION OF THE UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY, TÂRGU-MUREȘ

Editor's Office: 4300 Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38, tel.:115551, fax:164407
Romania

1995, vol. 41

Nr.2

JULY-DECEMBER

SUMMARY

GENERAL REPORTS

- Livia Chiorean*: Gene therapy in human pathology 5
M. Pereanu, I. Pascu: Clinical aspects of uraemic polyneuropathy 16
M. Pereanu, I. Pascu: Electrophysiological studies in uraemic neuro-
pathy 23

CLINICAL STUDIES

- G. Oltean, Smaranda Demian, Simona Bătagă*: Clinical and
therapeutical aspects in mediastinal lymphomas 32
S. Incze, A. Frigy, R. Vass, E. Brânzaniuc, S. Cotoi: The computerized
study of atrio-ventricular conduction in atrial fibrillation:
the effects of Digoxin 36
Imola Török, Ana Bratu, C. Dudea: Clinical manifestations,
predisposing factors, concordance between ultrasonographic
and surgical diagnosis in gallstone disease. Retrospectiv
study 40
C. Cotta, S. Cotoi: Correlation between postextrasystolic potentia-
lization and myocardial ischaemia 43
*Lucia-Sanda Fetea, C. Rusnac, Maria Florișteanu, Marcela
Sigmirean, L. Neagoș, Elisabeta Racoș*: Certain clinical and
laboratory aspects of children's giardiasis as recurrent topic
of the day 46

<i>S.Bancu, E.V. Bancu</i> : Transmesenteric descent of the transverse colon for colorectal anastomosis.....	51
<i>D.Nicolescu, V.Oșan, I.Bakos, M.Imbăruș, O.Golea, Orsolya Mártha, C.Cantâr, I.Dumbrăveanu</i> : Quelques considérations sur la stratégie des résections transurétrales (rtu) des tumeurs vésicales superficielles (tvs).....	55
<i>R.Boja, C.Catarig, C.Cantâr, S.Nedelcu, D.Nicolescu</i> : Technical options for internal optical urethrotomy as endoscopic surgical treatment of urethral strictures.....	59

EXPERIMENTAL STUDIES

<i>L.Hecser, V.Hădăreanu, Sabina Elena Marcu</i> : Morphopathological modifications of the liver in lethal acute intoxications with ethanol. I.....	68
---	----

PROBLEMS OF DENTISTRY

<i>Melinda Székely, Simona Anca</i> : Soft-lining of mandibular complete dentures.....	80
--	----

PROBLEMS OF PHARMACY

<i>Dudutz Gyöngyi, K.Ajtay Mária</i> : Physico-chemical study of tetracycline and bioelements (Mg^{2+} and Zn^{2+}) interactions.....	85
---	----

HISTORY OF MEDICINE

<i>A. Cojocaru</i> : Famous doctors in "Biographisches Lexikon" by I.Fischer.....	90
---	----

SCIENTIFIC EVENTS — BOOK-REVIEWS

French-Romanian days of paediatrics. Lille, 4-6 Sept., 1995 (<i>G.Simu</i>).....	95
Prof.dr. Gh. Dănilă: Modern synthetic medicines (1 st volume) (<i>Á.Gyéresi</i>).....	95

REFERATE GENERALE

TERAPIA GENICĂ ÎN PATOLOGIA UMANĂ

Livia Chiorean

Disciplina de genetică
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Terapia genică este o nouă metodologie terapeutică în studiu, rezultată din posibilitățile aproape nelimitate de clonare a genelor sănătoase funcțional normale, în celulele somatice, germinale, embrioni, sau în stadii incipiente de dezvoltare. Aceste celule vor fi transferate în organismul indivizilor care au moștenit o copie anormală a aceleiași gene (1, 2, 3, 8, 9, 13, 17, 18).

Posibilitatea tratării bolilor umane și a celor mai importante tulburări genetice fundamentale, a fost de mult timp visul clinicienilor. Existența a peste 4000 de boli genetice distincte, multe debilitante sau mortale, majoritatea incurabile prin metode terapeutice obișnuite, justifică îndreptățite speranțe în aplicarea terapiei genice (22).

Aplicarea terapiei genice este justificată în următoarele condiții când:

1. Se poate demonstra că riscurile aplicării sale sunt mici;
2. Față de alte mijloace terapeutice, terapia genică este mai valoroasă;
3. Pacienții nu pot beneficia de alte alternative terapeutice.

Inițial cercetările au urmărit obținerea unor metode de tratament prin reinserție genică normală, interesând diferite celule somatice, dar foarte recent s-au utilizat și celulele seriei germinale (5, 11, 12).

Inserția genică în celulele germinale

O preocupare foarte actuală a terapiei genice o constituie selecționarea și modificarea prin reinserție genică a liniilor de celule germinale. Opiniile europene în acest sens sunt fie pesimiste, justificate de pericolele alunecării spre practicile eugenice, fie optimiste, bazate pe avantajele reale terapeutice care domină considerentele de ordin etic.

Se apreciază chiar că obligația normală a profesiei medicale, este aceea de a face utilizabile și publice unele tehnologii, capabile de a trata sau preveni mutații, cauzatoare de variate îmbolnăviri sau moarte, atât pentru generațiile prezente cât și cele viitoare (8, 24).

Deoarece metodele de screening prenatal sau embrionar precoce nu pot preveni decât o mică parte din tulburările genetice cunoscute, intervenția genetică directă asupra celulei ou este unica posibilitate pentru exercitarea drepturilor legale reproductive ale unor cupluri conjugale stigmatizate genetic (heterozigoți) (24).

O premieră genetică mondială (aprilie 1993) s-a înregistrat în cazul fibrozei chistice a pancreasului (mucoviscidoza). Astfel, după aplicarea tehnologiei de fertilizare in vitro a gameților de analiză computerizată a ADN-ului uneia din blastomere, dublată de transferul intrauterin al blastomerei gemene normale, s-a putut naște o fetiță normală într-o familie de heterozigoți pentru această mutație și cu primul copil bolnav de mucoviscidoză (11).

Această tehnologie anglo-americană a putut fi aplicată și în cazul altor boli determinate monogenic, la care produsul de sinteză al genei normale este cunoscut (hemofilie și unele miopatii) (11).

Ca urmare a acestui succes, în cazul mucoviscidozei, beneficiem deja de un program de diagnostic în faza de preimplantare pentru embrionii umani fecundați in vitro.

Insertia genică în celule somatice

Utilizarea în scop terapeutic a celulelor somatice manipulate genetic, poate avea efecte deosebite în caz de deficit și deficiențe proteice determinate monogenic, pentru gene care au fost deja și clonate, având șanse mari de terapie genică, față de bolile determinate poligenic. De asemenea ele pot fi aplicate în monosomii (pierderea unui cromozom întreg) sau trisomii (prezența unui cromozom suplimentar).

Condițiile pentru o terapie ideală au fost enunțate în 1990 de Verma (14), ele fiind următoarele:

- să asigure o vindecare pe viață a bolii;
- inserția genei să nu prezinte efecte secundare;
- gena să poată fi inserată în locusul său normal (recombinare omologă) în celulele gazdei;
- gena sănătoasă să substituie specific copia genei anormale;
- gena inserată să nu activeze oncogene latente sau să inactiveze o antioncogenă activă;
- cunoașterea bolilor care se pretează la terapie genică;
- cunoașterea posibilităților de control corespunzător a expresiei genei transferate.

Tehnicile de bază mai utilizate în transferul de gene normale în celulele somatice ale pacienților sunt: microinjecția de ADN normal purificat direct în celule; transfecția, preluarea de către celule în timpul cultivării a ADN-ului normal administrat; fuziunea protoplastelor bacteriene sau liposomilor conținând ADN cu membrana plasmatică a celulelor țintă;

- electroporația, o metodă prin care un șoc electric punctic face permeabilă membrana celulelor țintă pentru ADN-ul extracelular liber administrat;

- introducerea unor "vectori retrovirali" manipulați genetic, în celulele infectate, care convertesc ARN-ul lor în ADN, integrându-l într-un cromozom. Utilizarea cu preponderență a vectorilor virali, pentru introducerea de gene normale în ADN-ul celulelor afectate, a permis constatarea că numai anumite celule "țintă" pot fi utilizate în transferul genic, ele trebuind a fi: suficient de rezistente pentru a suporta manipularea; să poată fi ușor recoltate din corp și reintroduse; să aibă o durată lungă de viață, luni, ani sau toată viața.

Celule țintă

Cele mai utilizate celule și țesuturi, apte pentru a fi manipulate genetic prin transfer genic sunt:

A. Celule medulare

1. *Culturi de celule stem*, optimizate ca număr, corectate genetic prin inserția genei normale, asociate concomitent cu administrarea unor factori de creștere celulară ca interleukina 1, 3, 6 și factorul de creștere a coloniilor de macrofage pentru stimularea proliferării acestor celule la receptori (12).

2. *Culturi de celule medulare* cu reinsertia de gene normale, eficiente atât în transferul genetic normal, cât și în exprimarea genelor transferate în aceste celule (12, 18, 19).

3. *Transfer genic în culturi de limfocite T*, autologe corectate prin reinsertie genică, pentru diferite gene normale umane readministrate bolnavilor în injecții lunare. Recent National Institute of Health (NIH), a aprobat aplicarea clinică curentă a acestei metode, în tratamentul cancerului și al unor imunodeficiențe ale enzimei adenzin-deaminaza, reprezentând începutul unei noi ere în medicina moleculară (6, 22).

În cazul adenzin-deaminazei (ADA), după reinjectarea celulelor la bolnavi, gena normală ADA a fost capabilă a exprima enzima normală restaurând potențial funcția imună (5).

Sindromul SCID (imunodeficiența combinată severă), are următoarele caracteristici principale:

- deficitul ADA este cauza a 1/4 din cazurile SCID,
- nu se deosebește clinic de alte cauze SCID,
- din copilărie apar frecvente infecții oportuniste,
- se moștenește autozomal recesiv,
- are o frecvență rară de 1/100 000 nașteri,
- netratat are o evoluție fatală în primul an de viață,
- acumularea metaboliților deoxiadenosinei, în special dATP, conferă o toxicitate selectivă pentru limfocite.

Pe lângă tratamentul SCID (3) celulele medulare au făcut posibilă corectarea și tratarea talasemiei (prin inserția genelor pentru alfa și beta globină normală) (2, 21).

4. *Transplant de măduvă osoasă alogenă, de la un donor HLA compatibil* (19). A fost eficace în 60% din defectele congenitale imune, ca tratament precoce în osteopetroză, teaurizmoze congenitale mucopolizaharidoza Hurler sau Gaucher.

5. *Transplant de măduvă osoasă sărăcită în celulele T de la unul din părinți, haploidentică* (19).

B. *Culturi de celule somatice nehematopoietice (fibroblaști, celule endoteliale, cheratinocite etc.)*, corectate prin reinserție genică, obișnuit folosite în terapia de suplimentare, atât în tulburări ereditare, cât și în variate alte boli (infecțioase și cancerul).

1. *Implante de celule epiteliale*

Scopul acestor implante de celule epiteliale manipulate genetic este de a asigura sinteza și secreția unor proteine, produse normal în anumite celule și deversate în plasma sangvină, care să poată fi utilizate și de alte tipuri celulare.

Posibilitățile de tratament în acest caz includ: hemofilia, boli prin deficit hormonal, STH, boli prin deficit proteic.

2. *Implante de fibroblaste*

Sunt celule preferate, accesibile, rezistente, capabile de cultivare și de manipulare genică prin vectori virali, pot secreta substanțe în sânge, ar putea fi ușor de înlăturat la nevoie, posedă un mare potențial terapeutic.

Au fost create fibroblaste manipulate genic pentru factorul VIII și IX a coagulării (deși normal nu-l produc), pentru a sintetiza proteine diferite ca STH, NGF-factorul de creștere a nervilor, levodopa.

Verificarea experimentală a eficacității terapeutice in vivo pe șoareci și șobolani a demonstrat următoarele posibilități:

a) Gena umană pentru factorul VIII a fost inserată în ADN-ul celulelor ovariene de hamster în cultură. Globulina antihemofilică astfel sintetizată se aplică în tratamentul hemofiliei, din anul 1987, produsul fiind perfect tolerat de pacienți fără efecte secundare, sau risc de contaminare virală.

b) În cazul factorului IX uman al coagulării a fost realizată injectarea la șoareci a vectorului viral cu inserția genei pentru factorul IX uman. S-a evidențiat sinteza acestuia timp de 15 zile, șoarecii reacționând imun împotriva proteinei străine umane.

Au fost deja verificate în modele experimentale animale următoarele implante:

1. *Implante intracerebrale de fibroblaste manipulate genetic cu scopul de a corecta afectarea neuronilor*, permite depășirea barierei hematoencefalice pentru producții genelor inserate (clonate); permite

programarea fibroblastelor pentru diferite proteine care să difuzeze în celulele nervoase.

2. *Implante de fibroblaste manipulate genetic pentru a secreta factorul de creștere a nervilor (NGF).* Au stimulat creșterea neuronilor la șobolan, iar la om regenerarea neuronilor al căror deficit se asociază cu pierderea memoriei în boala Alzheimer (deși rolul NGF în determinismul bolii nu a fost evidențiat).

3. *Implante de fibroblaste programate pentru sinteza de Levodopa*

Au fost verificate în modele animale create pentru boala Parkinson, a cărei cauză nu este precis cunoscută.

4. *Celule hepatice manipulate genetic*

Au fost create în vederea unei terapii genice în hepatopatiile prin deficit, hipercolesterolemie familială sau cu deficit de receptori LDL, fiind verificate experimental la iepuri.

Hepatocite recoltate de la iepurii din linia Watanabe, o linie cu deficit genetic de receptori LDL (low density lipoprotein), după inserarea genei normale în ADN-ul celular, celulele au sintetizat un receptor LDL biologic activ. Acest model extrapolat la om ar permite utilizarea sa în cazuri de hipercolesterolemie familială sau cu deficit de receptor LDL.

Injectarea directă a iepurilor Watanabe cu gene pentru receptori LDL, a permis detectarea tranzitorie în corpul lor a acestor proteine.

5. *Implante de celule endoteliale umane manipulate genetic prin vectori retrovirali*

Aceste celule manipulate genetic, pot insera gene pentru producția de secreție în celulele endotelului care mărginește vasele sangvine, eliberând mai repede producția, oferind un contact mai intim cu sângele decât fibroblastele.

6. *Mușchii*

Terapia degenerescenței musculare Duchenne, beneficiază de rezultatele cercetărilor de inginerie genetică (16).

S-a demonstrat că copiii suferinzi de această boală le lipsește o proteină numită distrofină. Gena care codifică această proteină este prea mare pentru a putea fi inserată într-un vector retroviral. Severitatea simptomelor poate fi mult ameliorată prin înlocuirea doar a unei jumătăți a genei absente sau anormale. Verificarea eficienței terapeutice s-a făcut la șoareci cu distrofie musculară prin injectarea intramusculară directă de ADN normal crud sau numai a genei normale pentru sinteza distrofinei. Administrarea a dus la ameliorarea simptomatologiei cu sinteza produsului timp de câteva luni. În mod similar, alte gene injectate direct în mușchii unor animale de experiență au dus la o creștere a cantității proteinelor codificate de acestea timp de câteva luni, chiar dacă ADN-ul injectat nu s-a integrat în cromozomi.

În prezent se fac cercetări pentru găsirea unui vehicul potrivit, care prin administrarea in vivo sau in vitro în culturi de celule deficitare să **insezeze** gena în ADN-ul propriu, celulele urmând a fi reinjectate bolnavului în **tesutul țintă** (16).

7. Plămânul

Se preconizează în cazul tratamentului fibrozei chistice a pancreasului, inhalarea de spray sau aerosoli conținând vectori retrovirali, cu gene normale umane inserate.

Terapia genică anticanceroasă

Orice celulă modificată genetic în sens malign, v-a prezenta una din următoarele modificări care interesează:

- factorii de creștere celulară sau receptori pentru factorii de creștere și diferențiere celulară;

- căile lor pentru transducerea semnalelor nucleare și citoplasmatic;

- creșterea rezistenței la factorii citotoxici;

- alterarea comunicării intercelulare între celulele învecinate (4, 7, 10).

În măsura descifrării mecanismelor genice și biochimice de cancerizare, scopul terapiei genice în afecțiunile maligne urmărește:

- identificarea indivizilor cu antioncogene defecte moștenite sau câștigate (gene supresoare ale tumorilor);

- identificarea modificărilor precursorale ale cancerizării;

- caracterizarea gradului de progresie a unei tumori nedagnosticabile;

- formarea de anticorpi antimembranari ai celulelor tumorale;

- sinteza de substanțe imune variate, care să transporte citotoxine sau izotopi radioactivi în anumite populații celulare;

- folosirea semnalelor celulare pentru a modifica proliferarea tumorală (15).

Strategiile genetice ale supresiei tumorale prin terapie genică se bazează pe următoarele considerente:

- clonarea și caracterizarea genelor supresoare ale tumorilor, descoperite până acum;

- constatarea prezenței aceleiași gene supresoare (antioncogenă) sau oncogenă în mai multe tipuri tumorale;

- prezența în aceeași tumoare a mai multor tipuri de oncogene sau antioncogene;

- tipuri de gene supresoare și oncogene, caracteristic alterate în tipuri tumorale specifice;

- observarea că antioncogenele au ca funcție controlul activității celulelor normale în special proliferarea, diferențierea și senescența;

- identificarea genelor implicate în învingerea senescenței (ele duc la **imortalitate** având un potențial de proliferare nelimitat);

- utilizarea vectorilor retrovirali în scopuri terapeutice prin terapie genică.

Vectorii retrovirali după *Sincovics* (20) posedă următoarele avantaje:

1. rup și transduc oncogene celulare;

2. pot introduce în ADN-ul celulelor maligne antioncogene (gena Rb), pentru a le transforma în celule revertante normale urmând a fi reinjectate intratumoral după cultivarea lor in vitro;

3. virusurile oncolitice lizează celulele tumorale.

Parvovirusurile se replică numai în celulele în curs de diviziune pe care le lizează, exercitând astfel un efect selectiv antitumoral, fără a afecta celulele normale aflate în repaus mitotic.

- infecția cu mixovirusuri și paramixovirusuri asigură creșterea capacității de răspuns a antigenelor de suprafață celulară și stimularea capacității de apărare a gazdei, acționând și asupra altor celule de același tip, neinfectate cu virus, fiind denumită *imunitate antitumorală postoncolitică*.

4. Virusurile, celulele infectate viral și celulele tumorale, induc sinteza de limfokine, citochine și a factorului de necroză a tumorilor (TNF), care activează celulele NK (natural killer) și T (celulele T citotoxice), împotriva celulelor infectate viral și a celulelor tumorale.

5. Virusul rujeolei poate activa direct sau indirect celulele supresoare, cauzând remisia limfopatiilor și hematopatiilor maligne. Activarea directă are loc prin infectarea celulelor de limfom cu virusul rujeolei, iar activarea indirectă se realizează prin inducerea mediatorilor moleculari ai celulelor mononucleare supresoare, față de proliferarea celulelor tumorale în limfo- și hematopatiile maligne, cauzând remisiunea lor.

6. Vectorii retrovirali pot introduce în celulele tumorale antioncogene (gene supresoare tumorale normale) sau alte gene virale (herpes) ce codifică noi antigene de suprafață, sau proteine specifice normale, crescând astfel antigenitatea celulelor tumorale, care devin mai vulnerabile în reacția de rejecție a gazdei împotriva tumorii. Vectorii ca retrovirusurile au următoarele avantaje:

a) În celulele infectate, retrovirusurile convertesc ARN-ul propriu în ADN, integrându-l într-un cromozom (dar numai în celulele care se divid).

b) Pot include mai mult material genetic străin pentru vehiculare decât virusurile ADN.

c) Pot infecta o gamă largă de specii și tipuri celulare.

d) Retrovirusul modificat în vector retroviral nu conține genele proprii pentru sinteza proteinelor virale și ca urmare el nu se va reproduce în organism, decât gena străină inclusă în genomul său.

e) În transferul genic se utilizează numai anumite "celule țintă" suficient de rezistente pentru a suporta manipularea genică (celule medulare, limfocite, fibroblaste etc.). Celulele țintă trebuie să poată fi recoltate ușor de la pacienți și reintroduse în organism cu ușurință: să aibă o durată de viață

lungă (luni sau ani); în celule expresia genei terapeutice inserate în vector să imite exact pe aceea a genei normale.

Metode de terapie genică anticanceroasă

1. Metoda TIL (limfocite T care infiltrază tumorile).

A fost creată și utilizată cu mare succes de *Rozenberg*, în terapia antineoplazică umană. Constă în prelevarea din țesutul tumoral de limfocite T care se cultivă in vitro în prezența interleukinei.

În urma cultivării, limfocitele devin ucigăse numite și celule LAK (limphokine activated killers). Reinjectarea intratumorală a acestor limfocite a dus la dispariția tumorilor și metastazelor la zeci de pacienți.

2. Transfecția (preluarea directă de gene normale sau de mici fragmente de ADN normal) in vivo sau in vitro urmată de reinjectarea celulelor.

Această tehnică terapeutică a fost verificată în culturi de celule tumorale din retinoblastom, transfectate cu gena Rb normală sau cu celule dintr-o tumoră mamară sau prostatică, transfectate cu ADN normal.

Reinjectarea celulelor transfectate la bolnavi a prevenit dezvoltarea tumorilor primare, prin apariția fenomenului de revertanță (transformarea celei cancerose în celulă normală) (7, 27).

3. Imunomodularea genetică prin introducerea în celulele cancerose sau limfocite a genelor pentru citokine, acizi nucleici antisens, ribozimi (molecule circulare mici intronice care funcționează ca gene mobile) sau gene pentru diferiți factori de creștere sau necroză a tumorilor (12).

Inserția factorului de necroză al tumorilor (TNF) în limfocitele LAK extrase din tumori, cultivate în prezența interleukinei este o tehnică terapeutică în lucru, determinând stimularea capacității antitumorale a limfocitelor LAK.

4. Utilizarea de vectori virali cu afinități tisulare specifice (herpes, hepatită B) special construiți, pentru replasarea țintită a unor gene.

Virusul herpes modificat a putut insera în ADN-ul celulelor tumorale în cultură o genă care le conferă sensibilitate la distrugerea prin ganciclovir, medicament antiviral. Administrarea de ganciclovir cobailor sau bolnavilor la o săptămână de la reinjectarea intratumorală a celulelor cultivate a determinat regresia tumorilor. Ca urmare National Institute of Health a solicitat autorizarea aplicării metodei la pacienții fără șanse de supraviețuire.

5. Transfer de gene mediat de cromozomi în celulele transfectate

Se realizează izolarea cromozomilor metafazici printr-o tehnică specială, care vor interacționa cu o suspensie de celule tumorale ($2 \cdot 10^6$) cultivate inițial pe un mediu neselectiv, apoi pe un mediu selectiv, permițând proliferarea doar a celulelor transfectante, în care a pătruns cromozomul străin administrat.

În cazul tumorilor renale s-a realizat în cultură replasarea în celule tumorale a unui cromozom 11 normal. Reinjectarea celulelor la bolnavi a

suprimat dezvoltarea tumorii (Stanbridge citat de 7). Cromozomul 11 conține diferite oncogene dintre care amintim: HRAS 1 (sarcom de șobolan tip Harvey 1); TCL2 (leucemie/limfom cu celule T); MEN (neoplazii endocrine multiple); SEA (eritroblastoză aviară S 13); BCL 1 (leucemie cu celule B); ANC (carcinom de canal anal-2); CBL 2 (secvență retrovirală transformantă); antioncogenul ST 3 (genă supresoare a tumorigenității-3) (Mc Kusick. Mendelian Inheritance in Man. Ed. 9-a.1993).

În acest caz, suprimarea dezvoltării tumorale a fost indusă de antioncogenul ST3 normală, existentă pe cromozomul 11, transfectat în celulele tumorale.

6. Metode specifice de imunoterapie

a) Utilizarea terapeutică a anticorpilor monoclonali (25).

Administrarea anticorpilor monoclonali în carcinoame de glandă mamară (antigen pozitiv) împotriva oncogenei neu/Her-2, exercită un efect direct de inhibare a dezvoltării tumorale (25).

b) *Imunoterapia* antitumorală bazată pe manipularea genelor pentru sinteza antigenelor tumorale specifice. Schema cea mai actuală și eficientă de imunoterapie specifică se bazează pe descoperirea că limfocitele T citolitice, izolate de la unii pacienți canceroși pot fi induse a reacționa cu un complex molecular numit antigen E (o moleculă specifică HLA-A1 și o peptidă derivată dintr-o proteină MAGE-1).

MAGE-1 este prezentă la peste 30% din melanoame la peste 15% din tumorile mamare și pulmonare. Metoda nu e aplicată decât la pacienții cu alele HLA-A₁ (26% albi și 17% negri). Se caută variante tehnice pentru aplicarea schemei la pacienții care au moștenit alte tipuri de alele HLA.

Redăm după Boon Thierry (29) schema etapelor de imunizare.

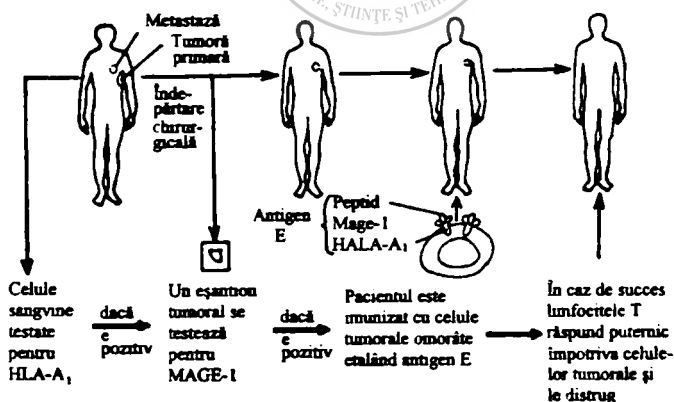


Fig. nr. 1: Terapia genetică a bolii SIDA

O terapie eficace a bolii SIDA este dificil de realizat ținând cont de existența genelor suprapuse în genomul viral. În principiu se urmărește creșterea rezistenței limfocitelor față de atacul virusului HIV (SIDA).

Ipoteza de lucru vizează două obiective și anume:

- manipularea genică a limfocitelor recoltate de la bolnavii de SIDA, prin inserția în ADN-ul celulelor a unor gene care să împiedice pătrunderea virusului SIDA în celule și diseminarea sa în organism;

- obținerea unor celule de diferite tipuri programate a sintetiza o proteină de înveliș (CD₄) găsită pe limfocitele T, de care se fixează virusul. Se speră că lansarea în circulație a unor celule programate pentru sinteza proteinei CD₄ ar deveni o capcană de fixare a virusului salvând limfocitele T, care și-ar menține capacitatea de apărare antivirală (26).

Bibliografie selectivă

1.Akhurst R.J.: Prospects for gene therapy now and in the future.J. Inherited Metab.Dis. 1989, 12 Suppl. 191-201;

2.Bank A., Markowits D., Lerner N.: Gene therapy transfer. Apotential aproach to gene therapy for sickle cell disease. Ann N.J., Acad. Sci. 1989, 564, 37-43;

3.Blaese R.M.: Progress toward gene therapy. Clin.Immunol. Immunopathol. 1991, 61, 547-555;

4.Cerruti P.A.: Response modification in carcinogenesis. Environ Health Perspect. 1989, 81, 39-43;

5.Coenetta K., Wieder R., Anderson W.: Gene transfer into primates and prospects for gene therapy in humans. Prog.Nucleic Acid. Res.Mol.Biol. 1989, 36, 311-322;

6.Culver K.W., Anderson W.F., Blaese R.M.: Lymphocyte gene therapy.Hum. gene ther., 1991, 2, 107-109;

7.Darling D., Tarin D.: The spread of cancer in the human body. New Scientist, 1990, 426, 50-53;

8.Fawler G., Juengst E.I., Zimmerman B.K.: Germ line gene therapy and the clinical ethos of medical genetics. Theor.Med. 1989, 10, 151-165;

9.Friedman I.: Progress toward human gene therapy. Science, 1989, 244, 1275-1281;

10.Gutierrez A.A., Lemoine N.R., Sikura K.: Gene therapy for cancer. Lancet, 1992, 339, 715-721;

11.Handyside A.H. et al.: Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. The New Engel.J. of Med. 1992, 327, 905-909;

12.Hosderfer C. et al.: Somatic gene therapy. Hematol. Oncol. Clin. North Am.J. 1991, 5, 423-432;

13. *Hughes P.F. et al.*: High efficiency gene transfer to human hematopoietic cells maintained in long-term marrow culture. *Blood*, 1989, 1/4, 1915-1922;
14. *Inder Verma*: Gene therapy, *Sci. Am.* 1990, 34-41;
15. *Jarbo J.W.*: The new biology of cancer future clinical applications *Semin. Oncol.* 1989, 16, 254-259;
16. *Kingman Sharon*: Gene therapy inches closer. *New Scientist*, 1990, 20 jan.31;
17. *Lim B. et al.*: Long-term expression of human adenosine deaminase in mice transplanted with retrovirus-infected hematopoietic stem cells. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1989, 86, 8892-8896;
18. *Mayer M.P.*: Human cells models for genetic engineering. *Med. Prog.Technol.* 1989, 15, 83-100;
19. *Schiason G., Bardigoni P., Leverger G.*: Bone Marrow transplation for genetic and metabolic disorders. *Nouv.Rev.Fr.Hematol.* 1989, 31, 119-123;
20. *Sincovics J.*: Oncogenes-antioncogenes and virus therapy of cancer. *Anticancer Res*, 1989, 9, 1281-1290;
21. *Talbot D. et al.*: A dominant control region from the human betaglobin locus conferring integration site independent gene expression. *Nature*, 1989, 338, 252-355;
22. *Uzama K.*: Recent advances in gene therapy and future prospects *Hum. cell.* 1991, 4, 13-17;
23. *Watts Susan*: Surprise succes for genetic jabs. *New Scientist*, 1990, 1713, 31;
24. *Zimmerman B.K.*: Human germ-line therapy: the case for its development and use. *J.Med. Philos.* 1991, 16, 593-612;
25. *Hellstrom K.E., Hellstrom I.*: Oncogene-associated tumor antigens as targets for immunotherapy. *Faseb J.* 1989, Apr. 3, 1715-1722;
26. *Coghlan A.*: Engineering the therapies of tomorrow. *New. Scientist*, 1993, 1870, 26-36;
27. *Kohn D.B., French W.A., Blaese R.M.*: Gene therapy for Genetic Diseases. *Cancer invest.* 1989, 1, 179-192;
28. *Boon T.*: Teaching the Immune system to fight cancer. *Sci.Amer.* 1993 March, 32-39.

GENE THERAPY IN HUMAN PATHOLOGY

Livia Chiorean

Gene therapy is a new therapeutic methodology under study, resulting from the almost limitless possibilities of cloning healthy, normally functioning genes in the somatic, germinal cells, or embryos or in initial development stages. After inserting the gene in the patient's cells, they will be retransferred in the body of the individuals who inherited an abnormal copy of the same gene. The conditions of

application of gene therapy, as well as the technologies of gene insertion in germinal and somatic cells are specified.

The transfer of normal genes into the somatic genes of patients is achieved through: direct microinjection of normal purified DNA into the cells: transfection (the taking over of normal DNA during cell culturing); the fusion of bacterial protoplasts or DNA containing liposomes (artificial phospholipidic vesicles in bimolecular layer) with the plasmatic membrane of the target-cells; electroporation, the permeation of target-cell membrane by means of a strong electric shock for free extracellular DNA; the use of retroviral vectors, genetically manipulated etc.

This study analyzes different target-cells used for genetic reinsertion in different diseases, cancer therapy included.

Sosit la redacție: 20.06.1994

ASPECTE CLINICE IN POLINEUROPATIA UREMICĂ

M. Pereanu, I. Pascu*

Spitalul Clinic Județean Sibiu

*Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Județean Mureș
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Polineuropatia constituie una dintre cele mai frecvente complicații ale insuficienței renale cronice (I.R.C.) ajunsă în stadiul uremic ireversibil (1).

Afectarea sistemului nervos periferic (S.N.P.) la bolnavii uremici a atras atenția clinicienilor destul de târziu, începând din a doua jumătate a secolului al XIX-lea, prima utilizare a termenului de polineuropatie uremică fiind atribuită lui *Lancereaux* (1884).

De menționat faptul paradoxal că în decursul primei jumătăți a secolului al XX-lea neuropatia periferică din cadrul I.R.C. nu mai apare pomenită în tratatele medicale de specialitate (30).

Urmare articolului original publicat de *Asbury, Victor și Adams* (4) a apărut în mod clar că o polineuropatie mixtă senzitivomotorie poate apărea frecvent la pacienții uremici ca rezultat al I.R.C.

Interesul asupra manifestărilor nervoase periferice din I.R.C. a crescut în special după aplicarea metodelor moderne de *dializă artificială cronică* și mai ales după efectuarea cu succes a *transplantului renal* (21). Aceste două evenimente cruciale au stimulat interesul asupra studierii neuropatiei uremice atât din punct de vedere clinic cât și al modificărilor paraclinice (în special neurofiziologice).

Incidența polineuropatiei este practic necunoscută, materialele publicate până în prezent relevând variații considerabile (30), cuprinse în general între 25% și 85% din bolnavii cu I.R.C. (40).

În toate studiile, cu excepția celui al lui *Thomas* (40) predominanța masculină a afecțiunii este netă, natura nefropatiei nepărând să aibă influență asupra dezvoltării afecțiunii neurologice (32).

Manifestări ale neuropatiei periferice constituie parte integrantă din tabloul clinic al sindromului uremic terminal. La pacienții examinați riguros, semnele de neuropatie lipsesc în general atât timp cât clearance-ul la creatinină depășește 6 ml/min. (22).

Tabloul clinic al polineuropatiei uremice este nespecific, fapt ce îl face greu de delimitat de alte neuropatii metabolice sau carențiale în care simptomele senzitive sunt predominante, cel puțin în stadiile incipiente ale afecțiunilor (24). Ulterior, o dată cu involuția axonală progresivă, apare evidentă o disfuncție senzitivă și motorie ascendentă.

A. Simptomele subiective constau în:

- *Parestezii* sub formă de furnicături, înțepături, amorțeli în repaus sau prurit difuz (15,26) și constituie de obicei primele acuze ale bolnavilor. Acestea pot să apară cu aceeași frecvență în degetele de la mâini și de la picioare, spre deosebire de alte semne neurologice care se manifestă mai pregnant la nivelul regiunilor distale ale membrului inferior (30). Pruritul, cel mai adesea generalizat, se datorează involuției și reducerii numărului total al terminațiilor senzoriale cutanate ca o consecință a polineuropatiei uremice (17).

- *Sindromul de arsuri în picioare* "burning feet syndrome" apare doar la o mică parte din numărul bolnavilor. Trebuie menționat că acest sindrom și-a pierdut din importanța diagnostică pentru polineuropatia uremică, el fiind mai des întâlnit în neuropatiile: diabetică, alcoolică, arsenicală, prin carența de vitamina B1 și de acid pantotenic (26).

- *Durerea*, simptom adesea absent în stadiile primitive ale polineuropatiei, poate fi proeminent în neuropatia avansată, manifestându-se sub formă de dureri lancinante de-a lungul nervilor (22).

- *Crampele musculare* apar descrise de o minoritate a pacienților seara sau târziu în noapte.

- *Sindromul de picioare neliniștite* "restless legs syndrome" descris de *Ekbom* (16), a fost raportat ulterior de către *Nielsen* (30) la 70% din pacienți. Apare în special seara la culcare și este descris ca o necesitate stringentă de a mișca picioarele și de a face câțiva pași în cameră (10, 23). Unii autori descriu acest sindrom ca și cel mai timpuriu semn de neuropatie clinică uremică. Tratamentul de elecție îl constituie clonazepamul 0.5 mg seara la culcare (22). După *Nielsen* însă, sindromul apare și independent de

neuropatia uremică, el fiind descris adesea și în alte neuropatii (diabetică, prin avitaminoze, paraneoplazică s.a.) (30).

B. Semnele obiective

- *Scăderea percepției vibratorii și diminuarea sau abolirea reflexelor ostendinoase* (R.O.T.) *achiliene* apar cel mai timpuriu și constituie inițial unicele semne clinice obiective ale neuropatiei periferice (8, 18, 22, 29). Afectarea sensibilității vibratorii este mai importantă la nivelul halucelui decât la nivelul maleolei interne, argument clinic esențial în încadrarea uremiei în afecțiunile de tip "dying-back" (38).

- *Diminuarea sensibilității profunde* și în primul rând al sensibilității vibratorii, care apare mai afectată decât cea mioartrokinetică, cu păstrarea relativ nealterată a sensibilității termoalgice (25) duc la apariția tabloului clinic de "pseudotabes nefrogen" (26).

Determinarea *pragului de sensibilitate vibratorie* cu ajutorul unui vibrator electromagnetic a relevat decelarea unei scăderi a valorilor sale la bolnavii la care neuropatia uremică s-a ameliorat după instituirea hemodializei cronice, în timp ce conductibilitatea nervoasă scăzută poate să mai persiste luni de zile (37, 38). O scădere și mai marcată a pragului de sensibilitate vibratorie a fost observată după transplantul renal (7, 30, 45).

Măsurarea *sensibilității termice* la 20 pacienți cu I.R.C. terminală a evidențiat anomalii doar la 6 pacienți. Rezultatele obținute dovedesc o disfuncție nesemnificativă a fibrelor aferente mici, care conduc sensibilitatea termoalgică. Când aceste modificări totuși apar, ele nu se corelează cu aspectele clinice relevate în polineuropatia uremică (3, 13).

Trebuie menționat că semnele clinice apar de obicei la nivelul membrelor inferioare și au un caracter ectromelic, prezența lor la nivelul membrelor superioare constatându-se doar în cazuri severe (22).

- *Afectarea tuturor modalităților senzitive* mergând până la *anestezie* cu distribuție "în șosetă", precum și *deficitul motor* și *atrofia musculară* distală începând cu mușchii mici ai piciorului, reprezintă semne tardive în evoluția neuropatiei uremice. Apariția lor constituie o dovadă de mare gravitate, recuperarea completă a funcției motorii odată afectată nu mai poate fi atinsă nici după inițierea unui program de dializă eficient (23, 31).

S-au citat cazuri de instalare precoce a amiotrofiilor cu atingerea mușchiului pedios, apoi a mușchilor gambieri, ai coapsei și extrem de rar ai mușchilor antebrăului și brațului, cu tendință la generalizarea amiotrofiilor. Se poate afirma că atingerea musculară nu se datorează exclusiv afectării *nervoase periferice*, o amiotrofie difuză dominând uneori tabloul clinic, în timp ce R.O.T. și sensibilitatea obiectivă sunt conservate (22). Tulburările *nutriționale* și *reducerea activității musculare* în cadrul uremiei par a fi *principalele cauze* ale afectării musculare; nu poate fi însă exclusă nici *ipoteza prezenței unei miopatii uremice* la această categorie de bolnavi (28).

După *Sobh* și colab. (35) amiotrofia la nivelul mușchilor proximali ca și în mușchii lojii anterioare ai gambei și ai mușchilor mici ai picioarelor conduc la o stare de oboseală timpurie caracteristică uremiei. Cauzele sunt complexe, nu sunt în întregime cunoscute și ele cuprind, printre altele, deficiența de carnitină, malnutriția, neuropatia, miopatia uremică și excesul de parathormon.

Haider și colab. (19) descriu apariția unei *neuropatii optice* în I.R.C. Urmărind incidența acestei afecțiuni timp de 24 de luni la 60 de pacienți aflați în hemodializă, autorii au constatat apariția la 4 pacienți a unei neuropatii optice acute tipice. Au fost descrise și alte cazuri de neuropatie optică severă în cursul hemodializei cronice (20, 33).

Rezultatele obținute în urma efectuării audiogramei și a înregistrării potențialelor evocate auditive din trunchiul cerebral la bolnavi uremici evidențiază o diminuare a acuității auditive și o alungire a undelor I-III. Rezultatele reflectă o *afectare subclinică a nervului acustic* ca o parte a neuropatiei uremice axonale generalizate.

Dintre factorii patogenici agravanți ai polineuropatiei uremice, cei mai semnificativi par să fie reprezentați de gradul insuficienței renale, exprimat cel mai bine prin rata filtrării glomerulare, precum și de durata de la instalarea I.R.C. până la efectuarea măsurărilor electrofiziologice (6, 31). Nu s-a constatat nici o corelație între severitatea neuropatiei și gradul azotemiei rezultat din determinările serice ale ureei și ale creatininei (30).

Vârsta pare să constituie o importanță deosebită în special la bărbați și într-o mai mică măsură la sexul feminin. Trebuie menționat că și în mod fiziologic s-a constatat o relație invers proporțională între scăderea V.C.N. și vârsta cazurilor examinate (41).

S-a constatat de asemenea o vulnerabilitate crescută a nervilor periferici la pacienții uremici, manifestări clinice constatându-se la leziuni nervoase minime. De asemenea efectul medicamentelor cu acțiune neurotoxică dovedită apare mai pregnant în cursul polineuropatiei uremice, fapt ce obligă la urmărirea atentă a concentrațiilor serice pentru aceste substanțe la bolnavii cu I.R.C. (2, 11, 34).

Prezentarea tuturor acestor date confirmă afirmația lui *Tenckhoff* (39), rămasă încă valabilă, care susține că fiecare pacient cu I.R.C. avansată trebuie obligatoriu examinat pentru a evalua existența sau absența neuropatiei.

C. Neuropatia autonomă uremică

O serie de cercetări au demonstrat anomalii în funcționarea sistemului nervos autonom la pacienții uremici, atât la cei aflați în hemodializa cronică, cât și la cei care nu au început acest tratament. Printre anomaliile puse în evidență au fost raportate: transpirații profuze, răspunsuri anormale la manevra Valsalva, afectarea funcției baroreceptoare, hipotensiunea ortostatică, variația intervalului R-R pe electrocardiogramă s.a. (9, 23, 44).

După Vita și colab. (42, 43) la pacienții hemodializați există o mare variabilitate în evoluția funcției nervoase autonome, cu îmbunătățire la o serie de subiecți și deteriorare la alții. Dintre pacienții cu uremie și funcție autonomă normală la începutul studiului, o deteriorare a sistemului nervos vegetativ a fost observată la 33-35% din pacienții urmăriți pe o perioadă de 18 luni și la 62,5% dintre cei urmăriți timp de 56 de luni.

Deși Mallamaci și colab. (27), Ausserwinkler și colab. (5) au notat o afectare continuă a neuropatiei autonome la pacienții uremici tratați prin hemodializă cronică intermitentă, Zoccali și colab. (46) au constatat faptul că tratamentul hemodialitic oprește progresiunea afectării parasimpatice la bolnavii cu I.R.C.

Frecvența anomaliilor sistemului nervos autonom la bolnavii uremici este totuși mult mai mică decât neuropatia senzitivomotorie (12).

Rezultă din cele expuse faptul că patogeniza neuropatiei uremice autonome rămâne încă necunoscută, unele dintre mecanismele patogenetice fiind doar presupuse. Rezultatele contradictorii asupra afectării sistemului nervos autonom au fost raportate atât după hemodializa cronică intermitentă, cât și după dializa peritoneală ambulatorie continuă sau transplantul renal (14, 43).

Bibliografie

1. Adams R.D., Victor M.: Principles of Neurology. Mc Graw-Hill Book Company, 1981, 906;
2. Albertazzi A. et al.: The natural history of uremic neuropathy. Contrib.Nephrol. 1988, 65, 130-137;
3. Angus-Leppan H., Burke D.: The function of large and small nerve fibers in renal failure. Muscle and Nerve, 1992, 15, 288-294;
4. Asbury A.K., Victor M., Adams R.D.: Uremic polyneuropathy. Arch.Neurol. 1963, 8, 113;
5. Ausserwinkler M. et al.: Kardiovaskular Reflexprüfungen zur Beurteilung der autonomen Neuropathie bei chronischen Dialysepatienten. Wien. Klin. Wochenschr. 1986, 98, 78-82;
6. De Beaufort C.E. et al.: Perypheral Nerve Function in Children with End-stage Renal Function Failure. Pediatr. Nephrol. 1989, 3, 5-8;
7. Bolton C.F.: Electrophysiologic changes in uremic neuropathy after successful renal transplantation. Neurology 1976, 152, 126-161;
8. Bolton C.F.: Peripheral neuropathies associated with chronic renal failure. Can.J. Neurol.Sci. 1980, 7, 89-93;
9. Bondia A. et al.: Autonomie nervous system in hemodialysis. Nephrol.Dial.Transplant. 1988, 3, 174-180;
10. Callagan N.: Restless legs syndrome in uremic neuropathy. Neurology. 1966, 16, 359-362;

11. *De Deyn P.P. et al.*: Clinical and pathophysiological aspects of neurological complications in renal failure. *Acta. Neurol. Belg.* 1992, 92, 191-206;
12. *Dellantonio R. et al.*: Sympathetic skin response in chronic renal failure and correlation with sensorimotor neuropathy. *Funct. Neurol.* 1989, 4, 173-175;
13. *Derys E.H.*: The Influence of Temperature in Clinical Neurophysiology Muscle and Nerve, 1991, 14, 795-811; -
14. *Dobblesstein H.*: Die Urämische Neuropathie in Abhängigkeit von Dialysedauer und Dialysegerät. *Klin. Wschr.* 1972, 50, 533;
15. *Dulău E., Asgian B.*: Polineuropatia nefrogenă. In: *Asgian B., Stamatoiu I.* eds. București. Editura Medicală. 1984, 304-314;
16. *Ekbom K.A.*: Restless legs syndrome. *Neurology*, 1960, 10, 752-758;
17. *Fantini F. et al.*: Cutaneous innervation in chronic renal failure patients. A immunohistochemical study. *Acta Derm. Venerol* 1992, 72, 102-105;
18. *Frazer C.L., Arieff A.I.*: Nervous system complications in uremia. *Ann. Intern. Med.* 1988, 109, 143-153;
19. *Haider S., Astbury N.J., Hamilton D.V.*: Optic neuropathy in uremic patients on dialysis. *Eye (Engl.)* 1993, 7, 148-151;
20. *Hamed L.M. et al.*: Optic neuropathy in uremia. *Am.J.Ophthalmol.* 1989, 108, 30-35;
21. *Ibrahim M.M.*: Changes in nerve conduction after renal transplantation. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 1973, 34, 30-35;
22. *Jennekens F.G., Jennekens-Schinkel A.*: Neurological aspects of dialysed patients. In: *Maher J.F.* ed. Replacement of renal function by dialysis. Kluwer Academic Publishers. 1989, 978-985;
23. *Kiley J.E.*: Neurological aspects of dialysis. In: *Nissenson A.R., Fine A.R., Gentile G.E.* eds. Clinical Dialysis. Prentice Hall International Inc. 1990, 544-586;
24. *Languey A., Ellie A.H.*: Neuropathies sensitives. *Rev. Prat.* 1992, 42, 38-42,
25. *Lindblom U., Tegner R.*: Thermal sensitivity in uremic neuropathy. *Acta. Neurol. Scand.* 1985, 71, 290-295;
26. *Macovei-Patrice M.*: Manifestări neurologice în afecțiunile renale. In: *Arseni C.* ed. Tratat de neurologie. Vol.2. part.2. București. Editura Medicală, 1980, 734-744;
27. *Mallamaci F. et al.*: Autonomic function in uremic patients treated by hemodialysis or CAPD and in transplant patients. *Clin. Nephrol.* 1986, 25, 175-180;
28. *Moore G.E. et al.*: Uremic Myopathy Limits Aerobic Capacity in Hemodialysis Patients. *Amer. J. of Kindney Disease.* 1993, 22, 277-287;

29. *Mumenthaler M.*: Polyneuropathie bei Urämie. In: Neurologie. Auflage 9. Georg Thieme Verlag, 1990, 326;
30. *Nielsen V.K.*: The Peripheral Nerve Function. In: Chronic Renal Failure: A Survey. Copenhagen. 1974, 7-26;
31. *Pereanu M.* et al.: Studiul vitezelor de conducere ale nervului sciatic popliteu extern la bolnavi dializați cronic. Sibiul Medical, 1992, 4, 37-43;
32. *Said G.*: Neuropathies metaboliques acquises: insuffisance renale, hypothyroïdie et hypoglicémie. Rev. Neurol. 1987, 143, 785-790;
33. *Saini J.S.* et al.: Uremic optic neuropathy. J. Clin. Neurol. Ophthalmol. 1989, 9, 131-133;
34. *Shahani B.T.*: The Utility of Proximal Nerve Conduction in Radiculopathies. Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 1991, 78, 168-170;
35. *Sobh M.A.* et al.: Effect of treatment of anaemia with erythropoietin a long term haemodialysis. Scand. J. Urol. Nephrol. 1992, 26, 65-69;
36. *Tattersall J.E.* et al.: Rapid high-flux dialysis can cure uraemic peripheral neuropathy. Nephrol. Dial. Transplant. 1992, 7, 539-540;
37. *Tegner R., Lindholm B.*: Uremic polyneuropathy: different effects of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Acta. Med. Scand. 1985, 218, 409-416;
38. *Tegner R., Lindholm B.*: Vibratory perception threshold compared with nerve conduction velocity in the evaluation of uremic polyneuropathy. Acta Neurol. Scand. 1985, 71, 284-289;
39. *Tenckhoff H.A.* et al.: Polyneuropathy in chronic renal insufficiency. J.A.M.A. 1965, 192, 1121-1124;
40. *Thomas P.K.*: Screening for peripheral neuropathy in patients treated by chronic hemodialysis. Muscle and Nerve, 1978, 1, 396-405;
41. *Vasilescu C.*: Electromiografia și electroneurografia în neuropatii, axonopatii și mielinopatii. In: Stamatoiu I., Asgian B., Vasilescu C. eds. Electromiografie clinică. Editura Medicală, București. 1981, 150-192;
42. *Vita G.* et al.: Comparative analysis of autonomic and somatic dysfunction in chronic uraemia. Eur. Neurol. 1988, 28, 335-340;
43. *Vita G.* et al.: Uraemic autonomic neuropathy. J. Auton. N. Syst. 1990, 30, Suppl. 179-184;
44. *Vita G., Bellingheri G., Messina C.*: The course of autonomic neural function in chronic uraemic patients during haemodialysis treatment Nephrol. Dial. Transplant. 1992, 7, 1022-1025;
45. *Werneck L.C., Mulinari A.S., Laffitte A.*: Uremic polyneuropathy: a study of vibratory perception threshold in 19 patients. Arq. Neuropsychiatry, 1984, 42, 215-220;
46. *Zoccali C.* et al.: Parasympathetic function in haemodialysed patients. Nephron. 1986, 44, 351-354.

CLINICAL ASPECTS OF URAEMIC POLYNEUROPATHY

M.Pereanu, I.Pascu

After the first description of the uraemic polyneuropathy as one of the most frequent complications of the chronic renal failure, the application of modern methods as the chronic artificial dialysis and the successful performing of the renal transplant, have stimulated the scientists' interest about this affection. In this essay the most important signs and symptoms that commonly appear in the uraemic polyneuropathy are presented. There are briefly presented the autonomous nervous system abnormalities which, although less frequent than the sensorymotor ones, have aroused an increasing interest lately.

Sosit la redacție: 15.12.1994

STUDII ELECTROFIZIOLOGICE ÎN NEUROPATIA UREMICĂ

M.Pereanu, I.Pascu*

Spitalul Clinic Județean Sibiu

*Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Județean Mureș
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Examinarea electrodiagnostică a evoluat destul de rapid într-o metodă paraclinică de o importanță deosebită în evaluarea polineuropatiei suspectă sau stabilită clinic, după ce *Adrian și Bronk* (1929) au obținut primele electromiograme umane, *Denny Brown și Pennibacker* (1928) au distins potențialele de fibrilație de cele de fasciculație și *Dawson și Scott* (1949) au înregistrat potențiale de acțiune nervoasă cu electrozi de suprafață (1).

Stabilită pe fundamente neurofiziologice, investigația electrodiagnostică completează examinarea neurologică. Cele mai multe examinări electrofiziologice sunt sensibile în special la disfuncția fibrelor cu diametrul mare.

Există puține aspecte specifice pentru o anumită afecțiune. Totuși leziunile caracterizate prin degenerare axonală senzitivă și/sau motorie pot fi în mod clar distinse de cele cu demielinizare segmentală uniformă.

Studiile de conducere nervoasă sunt neinvazive și utile nu numai în evaluarea diagnostică, dar prin examinări seriate, se poate urmări progresia sau răspunsul la terapie (1).

Semnalate încă din 1964 (*Funk-Brentano, Preswick, Jeremy s.a.*) anomaliile conducerii nervoase din polineuropatiile uremice au fost ulterior confirmate de numeroase studii (23).

Determinările electrofiziologice au devenit în ultima perioadă cele mai importante metode de evidențiere ale neuropatiei într-un stadiu precoce, subclinic, când indică semnele obiective (adesea chiar și cele subiective) lipsesc din manifestările clinice ale polineuropatiei uremice; pe de altă parte, aceste metode sunt necesare, așa cum am mai arătat, pentru urmărirea evoluției neuropatiei o dată diagnosticată (4, 12, 14, 19, 27).

A. *Studiile electromiografice* (E.M.G.) utilizează ca electrozi de culegere fie ace concentrice, fie electrozi de suprafață.

Neumdörfer și colab. (17) au evaluat datele E.M.G. înregistrate pe mușchiul oponent al policelui și extensor scurt al degetelor la bolnavi cu I.R.C. După criteriile stabilite de *Buchthal*, "paternul" neurogen ce indică o afectare nervoasă periferică necesită prezența a cel puțin una din următoarele modificări:

- activitate spontană patologică: fibrilații sau unde lente pozitive,
- traseu simplu sau intermediar la contracția musculară maximă,
- creșterea frecvenței undelor polifazice ($> 12\%$).

Rezultatele obținute pe cei 80 de pacienți cu I.R.C. examinați au relevat modificări neurogene la 8 pacienți (10%) în mușchiul scurt extensor al degetelor și la 4 pacienți (5%) în mușchiul opozant al policelui. Aceste date sunt cu atât mai relevante cu cât clinic nu apăreau semne de deficit motor (17).

Liberson și colab. (13) au comparat rezultatele înregistrate electromiografic cu datele privind V.C.N. la 21 de pacienți cu I.R.C. Potențiale de fibrilație au fost înregistrate la 10 din 19 pacienți; aceștia prezentau de asemenea valori scăzute ale V.C.N.

În studiul publicat de *Bolton* (7) toți bolnavii cu neuropatie uremică investigați cu electrozi coaxiali prezentau semne E.M.G. de denervare în mușchii distali ai piciorului: potențiale de fibrilație, reducerea numărului total al potențialelor de unitate motorie la contracția musculară voluntară, creșterea incidenței potențialelor polifazice, unele dintre ele fiind anormal de lungi. După efectuarea transplantului renal s-a observat o îmbunătățire parțială a acestor anomalii, potențialele de fibrilație au dispărut și s-a observat o creștere a frecvenței potențialelor motorii la contracția musculară maximă.

Înregistrarea E.M.G. la contracția musculară voluntară din mușchiul scurt al policelui efectuată la 29 de pacienți uremici de către *Nielsen* (16) releva un traseu de interferență la 25 și o reducere a interferenței cu amplitudine normală la 3 pacienți. Aceasta indică faptul că blocul de conducere apare rar în fibrele motorii ale nervului median, în timp ce V.C.M. era adesea scăzută. Invers, la aceiași 29 de pacienți înregistrarea E.M.G. la contracția voluntară maximă din mușchiul scurt extensor al degetelor releva adesea o scădere a unităților motorii (traseu de interferență

sărac la 12 pacienți) fapt datorat de către autor unui bloc de conducere motorie pe nervul sciatic popliteu extern.

Ameliorările spectaculoase care se constată în urma dializei și mai ales a transplantului renal se datoresc în mare parte refacerii mediului umoral, restabilindu-se condițiile electrochimice necesare unei activități normale a unităților motorii și senzitive (1, 17).

B. *Determinarea vitezei de conducere nervoasă (V.C.N.) atât motorie (V.C.M.) cât și senzitivă (V.C.S.)* este considerată de majoritatea autorilor ca fiind cel mai sensibil indicator al afectării celulei nervoase în uremie. Descrisă inițial de către cercetători la pacienții cu neuropatie clinică manifestă, scăderea V.C.N. a fost observată ulterior și la pacienți ce nu prezentau semnele clinice de atingere nervoasă (21).

Înțelegerea efectivă a mecanismelor de producere ale neuropatiei periferice uremice necesită studii electrofiziologice ale nervilor periferici, în particular la nivelul extremităților inferioare, fapt ce reflectă tendința generală a acestor neuropatii metabolice de a fi mai pronunțată în nervii mai lungi. Examinări atente ale latentelor distale la nivelul fibrelor motorii și ale caracterului potențialului de acțiune musculară obținut au o importanță deosebită, în special dacă se ține seama de faptul că majoritatea fibrelor nervoase sunt serios afectate anterior apariției valorilor scăzute ale V.C.N. (10).

În ciuda diferitelor tehnici de dializă există totuși un consens general asupra efectului metodei în neuropatia periferică: hemodializa adecvată previne deteriorarea neuropatiei și poate chiar induce o ușoară îmbunătățire (10, 26).

După zeci de ani de investigații s-a ajuns la următoarele concluzii cu privire la determinarea V.C.N. în neuropatia uremică:

1. Scăderea V.C.N. are loc precoce, înaintea atingerii altor parametri ai sistemului nervos periferic manifestări obiectiv (stadiul de neuropatie subclinică). Măsurători ale V.C.S., deși mai dificil de realizat, ar indica existența încă și mai timpurie a anomaliilor (11).

2. Afectarea V.C.N. este aproape egală la nivelul membrelor inferioare și al celor superioare, fapt ce sugerează că I.R.C. este însoțită de o scădere generală a propagării influxului nervos (16).

3. V.C.N. este mai scăzută distal decât proximal la examinarea aceluiași trunchi nervos ("dying-back neuropathy"). Kiley (11) subliniază importanța studiilor electrofiziologice ale nervilor periferici, în particular acelea efectuate la nivelul membrelor inferioare, fapt rezultat din tendința generală a acestei neuropatii metabolice de a fi mai pronunțată la nervii mai lungi.

4. De menționat că la nivelul membrelor superioare sunt decelate frecvent modificări unilaterale ale V.C.N., în special pe nervul median, datorate îndeosebi tulburărilor hemodinamice secundare efectuării fistulelor arteriovenoase Cimmino-Brescia (15).

Cel mai standardizat studiu electrofiziologic îl constituie cel al V.C.M. pe nervul sciaticul popliteu extern (S.P.E.), deoarece acesta reprezintă de obicei primul semn electrofiziologic ce devine anormal, el reflectând cel mai adecvat severitatea neuropatiei (11, 19). În aceeași ordine de idei determinarea V.C.M. pe nervul median este mai puțin satisfăcătoare, dar este vitală în neuropatia uremică severă, mai ales când decelarea V.C.N. pe S.P.E. nu se poate efectua din cauză că mușchiul scurt extensor al degetelor este total degenerat în afecțiunile avansate (4).

Bicknell și colab. (2) au studiat V.C.N. pe nervii mediani, ulnari și peroneali la 46 de pacienți aflați în dializă peritoneală sau hemodializă. Doar 6 pacienți prezentau rezultate normale, 37 având polineuropatie periferică, 16 mononeuropatie mediană subclinică, iar 9 sindrom de tunel carpian. Anomaliile V.C.N. erau la fel de frecvente atât în dializa peritoneală cât și în hemodializă. Disfuncția nervoasă era independentă de afecțiunea cauzală a I.R.C., locul de acces al șuntului, prezența sau absența osteodistrofiei. Pacienții dializați necesită studii V.C.N. frecvente, cel puțin pentru a identifica timpuriu sindromul de tunel carpian și de a preveni astfel leziuni nervoase ireversibile.

Examinări atente ale latențelor distale (L.D.) în fibrele nervoase și al caracterului potențialului de acțiune musculară obținut oferă date noi pentru o mai bună înțelegere a mecanismelor patogenetice. Aceasta cu atât mai mult cu cât majoritatea fibrelor nervoase sunt afectate serios înainte de a se evidenția încetinirea semnificativă a V.C.M. demonstrată printr-o singură măsurătoare (1).

Albers (1), *Kominami* și colab. (12) atrag atenția asupra faptului că determinările obișnuite ale V.C.N. dau informații asupra fibrelor cu conducere rapidă, care au diametrul cel mai mare. Starea fibrelor mielinizate subțiri, cu conducere lentă, rămâne cvasi-necunoscută.

După *Nielsen* (16) V.C.N. în I.R.C. pare să fie mai sever afectate la bărbați decât la femei. Diferența a fost statistic semnificativă în privința V.C.M. pe nervul S.P.E. în timp ce la nervul median diferența era între 5-10%. Acest fapt sugerează în opinia lui *Bolton* (4) faptul că funcția nervoasă poate fi influențată de factori biologici încă necunoscuți.

În studiile recente efectul benefic al *hemodializei cronice intermitente* corect efectuate asupra V.C.N. este în mod clar dovedit și de aceea se consideră astăzi că este de preferat inițierea tratamentului hemodialitic încă din stadiul preclinic al neuropatiei. Scăderea progresivă a V.C.N. apare mai relevantă la cazurile în care inițierea hemodializei este făcută precoce. Sunt prezentate totuși de către diverși autori și cazuri în care o remisiune a V.C.N. nu este observată nici după mai multe luni de hemodializă adecvată (10).

În perioadele de la începutul introducerii hemodializei cronice ca metodă terapeutică mulți pacienți prezentau o neuropatie invalidantă (20). Aceasta se datora în primul rând faptului că ședințele de hemodializă se

efectuau săptămânal (22). Este în mod unanim acceptat astăzi că această complicație poate fi diminuată sau prevenită prin ședințe mai frecvente de hemodializă (2 x 6 ore sau 3 x 4 ore pe săptămână). Totuși, odată neuropatia apărută, ea necesită peste 1 an de dializă susținută pentru a deveni clinic reversibilă. Reiese de aici că prevenirea apariției neuropatiei clinic manifeste constituie una dintre principalele îndatoriri ale instituirii precoce a hemodializei (12, 22).

Din cauza utilizării sale pe scară largă, precizia măsurătorilor V.C.N. au o importanță deosebită în urmărirea eficienței hemodializei. Unele studii au arătat că există o marje largă de variație a V.C.N. normale și că pot exista modificări de la zi la zi chiar la același individ, astfel că orice interpretare a V.C.N. la un pacient trebuie făcută cu multă circumspecție (21).

Astăzi în unitățile de dializă se studiază curent de maniera periodică V.C.M. și V.C.S. la bolnavii aflați în tratament în primul rând pentru a se urmări calitatea și deci eficiența hemodializei (20, 23).

Dacă supravegherea neurologică s-ar limita doar la aceste măsurători, ar exista riscul de a lăsa să evolueze o neuropatie pur axonală, care să nu scadă V.C.N. decât puțin sau deloc. Măsurarea V.C.N. permite aprecierea esențială a calității mielinizării sau a demielinizărilor ce apar în polineuropatia uremică, afecțiuni ce se însoțesc totdeauna de o atingere axonală. Teoretic această atingere axonală poate fi chiar predominantă, dar ea să nu modifice V.C.N. chiar și când neuropatia este severă, dacă mielina se păstrează intactă. Rezultă că pentru a supraveghea și depista o polineuropatie axonală de orice origine trebuie asociat examenul clinic periodic cu măsurători ale V.C.N., determinări repetate ale potențialelor de acțiune ale nervilor și amplitudinea răspunsului "M". Măsurătorile acestor ultimi doi parametri dau o relație aproximativă cu privire la activitatea fibrelor mielinizate ce au rămas funcționale (1, 23).

În prezent se pune problema utilizării aparatelor de dializă cu flux înalt în vederea scurtării timpului de hemodializă/ședință. *Tattersall* și colab. (26) raportează efecte benefice ale metodei asupra neuropatiei clinice severe după numai 10 luni de tratament. Acest fapt ridică însă cu o mai mare acuitate problema duratei ședințelor de hemodializă și a periodicității optime de repetare a lor pentru a obține un efect benefic maxim, reflectat cel mai fidel prin normalizarea V.C.N.

Cu privire la importanța *transplantului renal*, aceasta este cu atât mai mare cu cât se crează astfel premisa unică de a se elimina efectiv pe cale fiziologică substanțele toxice acumulate, după câteva zile sau săptămâni chiar de la efectuarea cu succes a operației (3).

Transplantul renal îmbunătățește indiscutabil V.C.N. la nivelul tuturor nervilor periferici. Procesul de recuperare pare să prezinte trei caracteristici fundamentale (10):

- creșterea V.C.N. este bifazică, cu o fază rapidă și timpurie ce începe după câteva zile și o alta tardivă și lentă care apare mai târziu și durează câteva luni,

- evoluția este aproape paralelă la toți pacienții, indiferent de gradul de încetinire a V.C.N. preoperator,

- modul de recuperare este uniform la diferiți nervi și segmente nervoase, deși recuperarea finală este mai puțin completă la membrele inferioare decât la cele superioare.

Recuperarea clinică totală este obținută la cei mai mulți pacienți, iar V.C.N. poate atinge valori normale. Sechele nervoase pot persista la cei cu neuropatie foarte severă anterioară transplantului. Nu există disfuncție autonomă la bolnavii transplantați (3, 10).

C. Alte studii electrofiziologice în neuropatia uremică

Numeroși autori au studiat *latența undelor "F"* a căror alungire precoce semnaleză anomalii ale conducerii nervoase proximale. Creșterea sa nuanțează rezultatele obținute prin determinarea clasică a V.C.N., având în vedere distanța lungă a porțiunii de nerv studiată (1, 5, 14, 18). Relația între latențele "F" și "M", într-un punct de stimulare dat, reprezintă unul dintre cei mai sensibili indicatori ai afectării proximale sau distale ale nervului (25).

Reflexul "H", un reflex monosinaptic al măduvei spinării analog reflexului achilian, măsoară de asemenea V.C.N. pe segmente lungi ale nervului (1, 24).

Shahani (25) susține că anomaliile reflexului "H" și ale unde "F", deși sunt specifice patologiei proximale, radiculare, pot fi detectate în afecțiunile S.N.P. într-un stadiu timpuriu, mult înainte de apariția semnelor de denervare la electromiografia convențională.

Gafter și colab. (8) au corelat *răspunsurile evocate auditive* ale *trunchiului cerebral* la bolnavi cu I.R.C. înainte și după începerea dializei. Ambele grupe de pacienți prezentau o întârziere a latențelor undelor 3 și 5. Nu s-a constatat o corelație semnificativă între latența undelor, uremie, creatininemie, parathormon și durata tratamentului hemodialitic cronic. *Yu* și colab. (28) consideră că potențialele evocate auditive ale trunchiului cerebral sunt în general normale și neafectate după transplantul renal.

Gambaro și colab. (9) au studiat corelația dintre modificările V.C.M. și *potențialele evocate vizuale* la 31 de pacienți cu I.R.C. aflați în hemodializă. Rezultatele indică ușoare afectări ale S.N.C., ca de exemplu întârzierea unde P₁₀₀ chiar în absența semnelor clinice ca și existența unei polineuropatii senzitivo-motorii distale. Gradul de afectare a S.N.P. se corelează cu durata dializei și cu o serie de constante sangvine, dar nu cu parametrii potențialelor evocate auditive. Autorii concluzionează că nu există corelație între afectarea S.N.P. și a S.N.C. fapt ce s-ar datora unei

diferențe în mecanismul patogenetic de producere a lor. După Yu și colab. (28) determinarea potențialelor evocate vizuale în I.R.C. evidențiază cel mai adesea o afectare subclinică, care nu se îmbunătățește după transplantul renal.

Determinarea latențelor *potențialelor evocate somatosenzitive* la nivelul punctului ERB, spinal și cortical relevă importanța acestei metode diagnostice în polineuropatii, în special când localizarea leziunilor nervoase este proximală (6). Potențialele evocate somatosenzitive relevă un deficit de conducere periferic adesea subclinic, paralel cu diminuarea V.C.N., ambele determinări fiind substanțial îmbunătățite după transplantul renal (28).

Bibliografie

1. *Albers J.W.*: Clinical Neurophysiology of Generalized Polyneuropathy. J. of Clin. Neurophysiol. 1993, 10, 149-166;

2. *Bicknell J.M.* et al.: Carpal tunnel syndrome, subclinical median mononeuropathy and peripheral polyneuropathy: common early complications of chronic peritoneal dialysis and hemodialysis. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1991, 72, 378-381;

3. *Bolton C.F.*: Electrophysiologic changes in uremic neuropathy after successful renal transplantation. Neurology, 1976, 152, 126-161;

4. *Bolton C.F.*: Peripheral neuropathies associates with chronic renal failure. Can. J. Neurol. Sci. 1980, 7, 89-93;

5. *Bombaro P.*: F-waves in evaluating uremic polyneuropathy: a long term study after the application of continous peritoneal dialysis. Funct. Neurol. 1987, 2, 195-205;

6. *Constantinovici A.*: The diagnostic value of somatosensory evoked potentials in the diseasis of peripheral nervous system. Neurol. Psychiatr. 1989, 27, 111-125;

7. *Dulău E, Asgian B.*: Polineuropatia nefrogena. In: Asgian B, Stamatoiu I. eds. Editura Medicală. București, 1984, 306-314;

8. *Gafter U.* et al.: Brainstem auditory evoked response in chronic renal failure and the effect of hemodialysis. Nephron. 1989, 53, 2-5;

9. *Gambaro P.*: Central and peripheral involvement in hemodialysed subjects: neurophysiological and nephrological relationship. Ital. J. Nurol. 1987, 8, 31-33;

10. *Jennekens F.G., Jennekens-Schinkel A.*: Neurological aspects of dialysed patients. In: Maher JF. ed. Replacement of renal function by dialysis. Kluwer Academic Publischers, 1989, 978-985;

11. *Kiley J.E.*: Neurological aspects of dialysis. In: Nissenson AR, Fine AR, Gentile GE. eds. Clinical Dialysis. Prentice Hall International Inc. 1990, 544-586;

12. *Kominami N. et al.*: Variations in Nerve Conduction Velocity in Normal and Uremic Patients. Arch. of Int. Med. 1971, 128, 235-239;
13. *Liberson W., Grazer M., Zalis A.W.*: Electrodiagnostic indices in patients with renal dialysis. Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 1969, 27, 724-728;
14. *Ludin H.P.*: Electromyography in practice. Georg-Thieme Verlag, 1980, 31-47;
15. *Murase T., Kawai H.*: Carpal-tunnel syndrome in hemodialysis. Acta. Ortop. Scand. 1993, 64, 475-478;
16. *Nielsen V.K.*: The Peripheral Nerve Function in Chronic Renal Failure: A Survey. Copenhagen. 1974, 7-26;
17. *Neundörfer B. et al.*: Peripheral nerve disturbance. J.Neurol. 1976, 211, 263-274;
18. *Peioğlu Harmoussi S. et al.*: F-waves in evaluating uremic polyneuropathy: a long term study after the application of continuous ambulatory peritoneal dialysis. Funct. Neurol. 1987, 2, 195-205;
19. *Pereanu M. et al.*: Studiul vitezelor de conducere ale nervului sciatic popliteu extern la bolnavi dializați cronic. Sibiu Medical, 1992, 4, 37-43;
20. *Phillips L.H., Williams F.H.*: Are nerve conduction studies useful to monitoring the adequacy of renal dialysis? Muscle and Nerve, 1993, 16, 970-974,
21. *Raskin N.H., Fishmann R.A.*: Neurologic disorders in renal failure. New Engl.J.Med. 1976, 294, 143-148;
22. *Robbles N.R. et al.*: Hemodialysis with Cuprophane or Polysulphone: Effects on Uremic Polyneuropathy. Am J. of Kidney Dis. 1993, 21, 282-287;
23. *Said G.*: Neuropathies métaboliques acquises: insuffisance rénale, hypothyroïdie et hypoglycémie. Rev.Neurol. 1987, 143, 785-790;
24. *Sperschneider H. et al.*: Die Bedeutung des Hindex in der Frühdiagnostik der uremischen Polyneuropathie. Z. Urol. Nephrol. 1988, 81, 387-393;
25. *Shahani B.T.*: The Utility of Proximal Nerve Conduction in Radiculopathies. Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 1991, 78, 164-170;
26. *Tattersall J.E. et al.*: Rapid high-flux dialysis can cure uraemic peripheral neuropathy. Nephrol. Dial. Transplant. 1992, 7, 539-540;
27. *Thomas P.K.*: Screening for peripheral neuropathy in patients treated by chronic hemodialysis. Muscle and Nerve, 1978, 1, 396-405;
28. *Yu Y.L. et al.*: A multimodal neurophysiological assessment in terminal renal failure. Acta Neurol. Scand. 1991, 83, 89-95.

ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDIES IN URAEMIC NEUROPATHY

M.Pereanu, I.Pascu

Based on neurophysiological foundations, the electrodiagnostical investigations are complementing the neurological clinical examination. The nerve conduction velocity studies are noninvasive and useful not only in the diagnostical evaluation but, through repeated measurements, one can pursue the progression of the disease and the response to therapy. The electrophysiological determinations have become lately the most important methods to point out the neuropathy in an early stage, subclinically, when the neurological symptoms and signs are missing from the clinical manifestations of the uraemic polyneuropathy. The improvement of the electrophysiological parameters after the beginning of the chronic intermittent dialysis and, again, after the successful renal transplantation, represents arguments of great importance in the demonstration of the reversible character of the uraemic polyneuropathy after the elimination of the causal factors.

Sosit la redacție: 15.12.1994



STUDII CLINICE

ASPECTE CLINICE ȘI TERAPEUTICE ÎN LIMFOAMELE MALIGNE MEDIASTINALE

G.Oltean, Smaranda Demian, Simona Bătagă

Clinica Medicală nr.1

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Limfoamele maligne pot afecta mediastinul ca manifestare a diseminării bolii sau ca determinare primară de boală (debut mediastinal) (3). În literatura de specialitate au apărut numeroase lucrări care evidențiază faptul că cel mai frecvent limfom cu localizare mediastinală este limfomul Hodgkin, urmat de limfomul nehodgkinian cu celule mari (1, 2, 4). De asemenea, localizările mediastinale, îndeosebi cele primare, crează serioase probleme de investigare și tratament, începând cu dificultăți în precizarea diagnosticului și urmărirea evoluției bolii după terapia citostatică sau/și radioterapie (5).

Lucrarea și-a propus un studiu asupra aspectelor clinice și terapeutice ale limfoamelor maligne cu debut mediastinal sau a celor cu determinări mediastinale pronunțate.

Material și metodă

Studiul a fost efectuat în perioada 1988-1993 pe un număr de 17 cazuri internate în Clinica Medicală nr. 1 din Târgu-Mureș, fiind vorba despre 11 femei și 6 bărbați, în vârstă de 17-51 de ani și la care s-a depistat existența unei formațiuni (adenopatii) voluminoase mediastinale, în 4 dintre cazuri fără alte determinări ganglionare.

Diagnosticul a fost precizat prin biopsie ganglionară, în 2 dintre cazuri, aceasta obținându-se în urma toracotomiei. În majoritatea cazurilor biopsia a fost efectuată din adenopatia însoțitoare cu localizare supraclaviculară. Stadializarea bolii s-a făcut după criteriile Ann Arbor, pe baza examenului fizic, a testelor de laborator de rutină, studiul măduvei osoase, examinarea radiologică toracică, examenul ecografic sau tomografic abdominal.

S-a studiat evoluția clinică postterapeutică, remisiunea completă fiind definită prin dispariția tuturor manifestărilor de boală pe o durată de cel

puțin 3 luni de zile, iar remisiunea parțială prin reducerea cu cel puțin 50% a masei tumorale. Au fost studiați următorii parametri:

- manifestările clinice în momentul diagnosticului;
- tipul și incidența limfoamelor cu determinări mediastinale;
- mijloacele terapeutice utilizate și eficiența acestora;
- evoluția și supraviețuirea bolnavilor.

Datele au fost prelucrate statistic.

Rezultate obținute

1. Tabelul nr.1 prezintă *manifestările clinice* în momentul diagnosticului. Se observă că toți bolnavii s-au prezentat cu simptome atribuibile unei dezvoltări rapide a masei mediastinale (durere toracică, tuse, dispnee) și cu simptome nespecifice (subfebrilități, astenie).

Tabelul nr. 1
Manifestări clinice (N=17 cazuri)

Simptome și semne fizice	Nr. (%)
Dureri toracice	14 (82,35)
Tuse	8 (47,05)
Dispnee	7 (41,17)
Transpirații nocturne	7 (41,17)
Subfebrilități	6 (35,29)
Disfagia	2 (11,76)
Prurit	2 (11,76)
S. de venă cavă superioară	7 (41,17)
Adenopatia scalenică/supraclaviculară	6 (35,29)
Reacția pleurală	2 (11,76)
Brahialgii	2 (11,76)

Dintre semnele fizice se constată prezența în 41,17% din cazuri a unui sindrom de cavă superioară și în 35,29% din cazuri a unei adenopatii scalenice sau supraclaviculare (considerate, de regulă, în contiguitate directă cu tumoarea) în câte 2 cazuri fiind prezente reacții pleurale și brahialgii. În 3 cazuri am constatat adenopatie generalizată, dar cu caracter de micropoliadenopatie (D sub 2 cm), pe prim plan trecând formațiunea ganglionară mediastinală (în 4 cazuri având diametrul de peste 10 cm).

2. Tabelul nr.2 prezintă *tipurile de limfoame* existente în studiul nostru. Se observă că cele mai multe cazuri (9 cazuri: 52,94%) sunt reprezentate de boala Hodgkin, urmată de limfomul cu celule mari și apoi de limfomul limfoblastic și cel cu celule mici și mari, aspecte în concordanță cu datele existente și în alte studii din literatura de specialitate.

Tabelul nr. 2
Tipul de limfoame (N=17 cazuri)

Limfomul	Nr.	%
1. Boala Hodgkin	9	52,94
2. Limfom cu celule mari	4	23,52
3. Limfom cu celule mici și mari	2	11,76
4. Limfom limfoblastic	2	11,76
Total	17	100,00

3. *Mijloacele terapeutice utilizate și eficiența acestora* sunt redată în tabelul nr.3. Pentru tratamentul bolii Hodgkin am utilizat cel mai adesea cura MOPP, în 2 cazuri combinată cu radioterapie de consolidare. Pentru limfoamele nehođgkiniene cura cea mai utilizată a fost CHOP, în 2 cazuri cu adăugare de Bleomicină și într-un caz asociată radioterapiei de consolidare.

Tabelul nr.3
Mijloace terapeutice și eficiența lor

Miloulc terapeulic	Nr. caz.	RC	RP
MOPP (6-8 cicluri)	7	5	2
MOPP(6 cicluri)+radioterapie consolid.	2	2	-
CHOP (6 cicluri)	5	3	2
CHOP+Bleo. (6 cicluri)	2	1	1
CHOP(6 cicluri)+radioterapie consolid.	1	1	-
Total	17 (100%)	12 (70,58%)	5 (29,41%)

(MOPP=mecloretamin+oncorin+procarbazin+prednison;

CHOP=ciclofosfamidă+farmarubicin+oncovin+prednison;

Bleo=bleomicină; RC=remisiune completă; RP=remisiune parțială).

În 12 cazuri (70,58%) am obținut remisiune completă și în 5 cazuri (29,41%) remisiune parțială, după utilizarea a cel puțin 6 cure de chimioterapie. În 2 cazuri masa tumorală mediastinală a dispărut complet după o singură cură CHOP: continuarea curelor a menținut bolnavul în remisiune completă timp de 9 luni după care au apărut complicații neurologice majore (paralizii de nervi cranieni și periferici, atrofii musculare), fără apariția de adenopatii.

4. În figura nr.1 este redată *supraviețuirea* bolnavilor precum și procentul celor aflați în remisiune completă. După 6 luni de tratament remisia completă se menține în 70,58% din cazuri, la 1 an în 61,20% din cazuri, la 3 ani în 44,70% a acestora, procentul menținându-se și la 4 ani de zile. În privința supraviețuirii, la 1 an erau în viață 92% din bolnavi, la 2 ani 74,16%

dintre aceștia, la 4 ani 66,19% dintre bolnavi. Procentul este similar cazurilor tratate cu același tip de cure și în alte studii, supraviețuirea fiind însă mai redusă, fapt explicat prin prognosticul mai sever al determinărilor mediastinale.

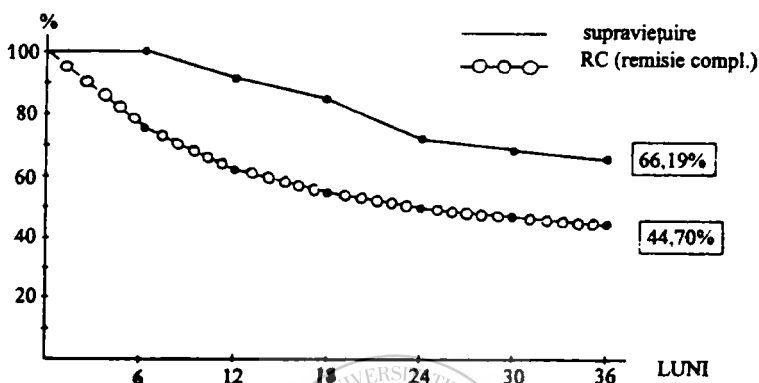


Fig. 1: Limfoame mediastinale

Concluzii

1. Limfoamele cu debut mediastinal sunt relativ frecvente, în cele mai multe cazuri fiind vorba despre boala Hodgkin (52,94%) sau de limfoame nehodgkiniene cu celule mari și limfoame limfoblastice.

2. Diagnosticul este dificil în cazurile neînsoțite de adenopatii periferice, fiind nevoie de toracotomie pentru examenul histopatologic. Simptomatologia clinică de debut, prezintă în toate cazurile, cuprinde durerea toracică (82,35%), tusea (47,05%), dispneea (41,17%) precum și transpirațiile nocturne și subfebrilitățile prelungite. În 41,17% din cazuri este prezent sindromul de compresie a venei cave superioare, iar în peste 1/3 din cazuri adenopatie scalenică/supraclaviculară.

3. Cu ajutorul polichimioterapiei (MOPP, CHOP, CHOP + Bleomicină) asociată în unele cazuri radioterapiei de consolidare se pot obține remisiuni complete în 70,58% din cazuri.

4. Supraviețuirea bolnavilor în limfoamele mediastinale atinge 74,16% din cazuri la 2 ani de zile și 66,19% la 4 ani. Procentul remisiilor complete este de 61,20% din cazuri la 1 an și de 44,70% la 4 ani de zile.

5. Localizarea mediastinală se constituie într-un factor de prognostic mai sever al limfoamelor maligne.

Bibliografie

1. *Jacobson J.O. et al.*: Mediastinal Large Cell Lymphoma. An Uncommon Subset of Adult Lymphoma Curable With Combined Modality Therapy. *Cancer*, 1988, 62, 1893-1898;

2. *Leopold K.A. et al.*: Stage IA-IIB Hodgkin's Disease: Staging and Treatment of Patients With Large Mediastinal Adenopathy. *J. Clin. Oncol.* 1989, 7, 1059-1065;

3. *Strickler J.G., Kurtin P.J.*: Mediastinal Lymphoma. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 1991, 8, 2-13;

4. *Todeschini G. et al.*: Mediastinal Large B-Cell Lymphoma With Sclerosis: A Clinical Study of 21 Patients. *J. Clin. Oncol.* 1990, 8, 804-808;

5. *Wurtz A. et al.*: Le Lymphome à Grandes Cellules B du Médiastin Six Observations. *Ann. Chir.: Chir thorac cardiovasc.* 1989, 43, 165-170.

CLINICAL AND THERAPEUTICAL ASPECTS IN MEDIASTINAL LYMPHOMAS

G. Oltean, Smaranda Demian, Simona Hăpăgi

The study made on 17 cases suffering from large mediastinal adenopathy reveals a relative high frequency of malignant lymphomas with mediastinal start, the most frequently found disease being the Hodgkin's disease (in 52.92% of the cases) or lymphomas with large cells or lymphoblastic lymphomas. The diagnosis is difficult in the cases unaccompanied by peripheric adenopathy. In 41.17% of the cases signs of mediastinal compression are found. The polychemotherapy (MOPP, CHOP, CHOP+Bleomycine) associated in some of the cases with radiotherapy leads to complete remission in 70.58% of the cases. The survival after four years is 66.19 per cent, and the complete remission is 44.70%. The mediastinal location seems to be a more severe prognostical factor in malignant lymphomas.

Sosit la redacție: 01.11.1993

AZ ATRIO-VENTRIKULÁRIS ÁTVEZETÉS VIZSGÁLATA PITVARI FIBRILLÁCIÓBAN, DIGOXIN ADAGOLÁSA UTÁN

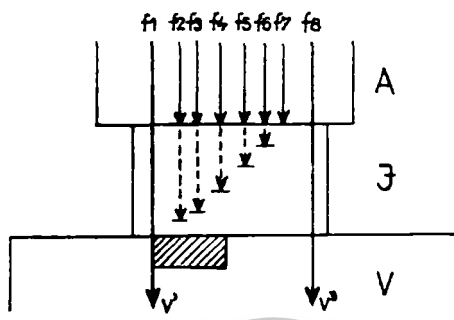
Incze S., Frigy A., Vass R., Brânzaniuc E., Cotoi S.

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
III sz. Belgyógyászati Klinika

A pitvari fibrilláció a mindennapi orvosi gyakorlatban leggyakrabban előforduló ritmuszavar, melyben a kezelés egyik fő célja egy hemodinamikai szempontból gazdaságos kamrai ritmus elérése.

Komputer segítségével felvázoltuk a kamrai ciklusok eloszlási görbéit, ami a ritmus gyors, pontos és árnyalt megközelítést lehetővé tette. Ily módon — közvetett úton — összefoglaló képet kaptunk az atrio-ventrikuláris átvezetésről és annak alakulásáról Digoxin hatására.

A kamrai elektromos válasz pitvari fibrillációban szabálytalan kamrai ritmusban, abszolút arrythmiában nyilvánul meg, és kialakulása az atrio-ventrikuláris rejtett vezetésén alapszik (3,4), (1. ábra).



1. ábra: Rejtett vezetés az atrio-ventrikuláris zónában, pitvari fibrillációban;
 f_1, f_8 = átvezetett pitvari impulzusok; f_2-f_7 = az atrio-ventrikuláris zónában
 különböző mélységeken blokkolt impulzusok; J = atrio-ventrikuláris junctió;
 A = pitvar; V = kamra; V', V'' = kamrai komplexusok

A rejtett vezetést meghatározó tényezők a következők: a pitvar-junctió határra jutó impulzusok frekvenciája és sorrendjének szabálytalansága, valamint az AV csomó refrakter periódusa (1,2,5).

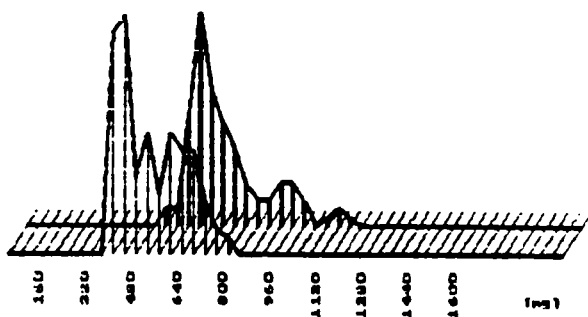
Anyag és módszer

12, pitvari fibrillációban szenvedő betegen végeztünk komputeres ritmusanalízist. A betegek átlagéletkora 68 év volt. Az alapbetegség szempontjából a megoszlás a következő: 1 mitrál sztenózis, 11 ischaemiás szívbetegség. A tanulmányt megelőzően a betegek legalább egy hétig nem kaptak kardiotonikumot vagy más, az atrio-ventrikuláris átvezetésre ható szert. A Digoxin adagolása 0,25 mg/nap volt.

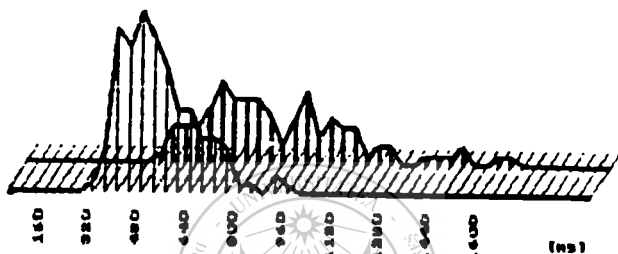
A ritmusanalízist Digoxin adagolása előtt, illetve a kezelés 7. napján végeztük, legkevesebb 200 kamrai ciklus feldolgozásával.

Eredmények

A Digoxin a bradikardizálással párhuzamosan növelte az R-R távolságok irregularitását, valamint szóródási spektrumát, az R-R minimum és maximum közötti különbséget.



2. ábra: R-R távolságok spektrális megoszlása Digoxin előtt (alsó vonal) és 7 nap, 1 tbl. Digoxin/nap kezelés után (felső vonal); komputeres feldolgozás.



3. ábra: Extrém bradikardia Digoxin túladagolás után. Komputeres spektrális feldolgozás (alsó vonal kezelés előtt, felső vonal kezelés után).

Egy esetben extrém bradikardia következett be Digoxin túladagolás következtében, egy másik esetben pedig nagy fokú frekvencia növekedés lépett fel, feltehetően meglévő preexcitációs szindróma miatt.

Megbeszélés

A kamrai ciklusok eloszlási görbéi igen hasznosnak bizonyultak a kamrai elektromos válasz megítélésében. Nagy előnye a komputeres spektrális feldolgozásnak, hogy összképet nyújt egy olyan időben lezajló jelenségről, mint amilyen a pitvari fibrilláció. A görbéket elemezve a következőket tapasztaltuk: nem követik a gauszi eloszlást; a kamrai ciklusok eloszlása spektrális: bizonyos R-R távolság-értékek gyakrabban fordulnak elő (alapfrekvenciák), s ez a görbén csúcsok formájában jelentkezik. A Digoxin a bradikardizálással párhuzamosan fokozta az R-R távolságok szóródási spektrumát, az eloszlási görbe spektrális jellegét.

Elért eredményeinket egy tanulmány bevezető részének tekintjük.

További célunk az R-R távolságok eloszlási görbéinek (spektrális ábrák) bevezetése pitvari fibrillációs betegek folyamatos monitorizálásába, EKG-komputer interface felhasználásával.

A módszer a különböző időpontokban (pl. kezelés előtt és után) felvett görbék elemzésén és összehasonlításán alapulna.

Irodalom

1. *Chung E.K.*: Principles of cardiac arrhythmias. Williams and Wilkins, 1988;

2. *Cotoi S., Georgescu G.*: Electrophysiologic Approach to Atrial Fibrillation. Rev. Rom. Med. Int. 1979, 4, 17;

3. *Langendorf R., Pick A.*: Ventricular response in atrial fibrillation, role of concealed conduction in the AV junction. Circul. 1965, 32, 69;

4. *Watanabe I., Dreifus L.S.*: Electroфизиologic effects of digitals on AV transmission. Am. J. Phys. 1966, 211, 1461;

5. *Zdrenghea D.*: Disritmiile cardiace. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1991.

THE COMPUTERIZED STUDY OF ATRIO-VENTRICULAR CONDUCTION IN ATRIAL FIBRILLATION: THE EFFECTS OF DIGOXIN

Incze S., Frigy A., Voss R., Brănzaniuc E., Cotoi S.

Applying a computerized program to a group of 12 patients suffering from atrial fibrillation, the distribution spectrum of the distances R-R was achieved.

The electrocardiographic signal was processed by an interface with the role of turning the values of distances into digital signal.

On thus obtained images, some R-R distances appear more often in the form of peaks.

The following changes occurred due to the action of Digoxin: bradycardia increased, the distribution curve of the R-R distances widened and the spectral character of the image became more evident.

Overlapping the spectral images of the R-R distances (before and after treatment), the general changes produced can be shown very clearly.

The obtained track may become an important parameter in evaluating and following the therapeutic efficiency of the atrial fibrillation.

A szerkesztőségbe érkezett: 1994. február 9.-én.

TABLOUL CLINIC, FACTORII FAVORIZANȚI, CONCORDANȚA ÎNTRE DIAGNOSTICUL ECOGRAFIC ȘI CEL CHIRURGICAL ÎN BOALA LITIAZICĂ

Studiu retrospectiv

Imola Török, Ana Bratu, C.Dudea

Clinica Medicală nr. I
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Datorită ultrasonografiei diagnosticul de litiază biliară se pune astăzi mult mai frecvent. Ea poate fi descoperită fie cu ocazia ecografiei efectuate pentru o altă afecțiune, fie ca urmare a simptomatologiei tipice bolii litiazice (1, 5, 7)

Scopul studiului nostru retrospectiv constă în analiza tabloului clinic, a factorilor favorizanți ai litiazei biliare, precum și a concordanței între diagnosticul ecografic și cel chirurgical (4, 6).

Material și metodă

Studiu s-a făcut pe bolnavii cu litiază biliară diagnosticați ecografic în cursul anului 1993 în Clinica Medicală nr. I Târgu-Mureș.

Pacienții au fost grupați pe baza tabloului clinic și al factorilor favorizanți ai litiazei biliare prezente la lotul nostru de bolnavi. Prin urmărirea rezultatului intervenției chirurgicale și a examenului histopatologic am putut stabili concordanța între diagnosticul ecografic și cel chirurgical.

Rezultate

Din totalul de 2573 de bolnavi examinați ecografic în clinica noastră, 292 au prezentat litiază biliară.

Din grupul asimptomatic au făcut parte bolnavii cu litiază biliară, fără colică, icter, colecistită acută, pancreatită acută. Acest grup cuprinde 154 pacienți, reprezentând 56,16% din totalul cazurilor diagnosticate ca având litiază biliară.

În cel de al doilea grup, litiaza biliară a fost de asemenea asimptomatică. Ea s-a descoperit incidental în timpul examinărilor ecografice la bolnavi cu hepatită cronică, ciroză hepatică, diabet zaharat, obezitate, rectocolită ulcero-hemoragică, tumori ale tractului digestiv, cu metastaze hepatice și boala Hodgkin. Grupul este format din 73 de bolnavi, reprezentând 25%.

Dacă pacienților cu litiază biliară asimptomatică le adăugăm pe cei examinați pentru simptomele altor boli, observăm că în cazuistica noastră,

din 100 de persoane cu litiază biliară, 81,16% sunt asimptomatici. Cu această cifră ne situăm la limita superioară a datelor din literatura de specialitate care spun că din 100 de persoane cu litiază biliară, 60-80% sunt asimptomatice (2, 3).

În cea de a treia grupă am încadrat bolnavii la care litiaza biliară a fost însoțită de colică, icter, colecistită acută, pancreatită acută. Observăm deci că litiază biliară simptomatică reprezintă doar 22,16% din totalul pacienților cu litiază biliară diagnosticată în decurs de un an.

Ca factori favorizanți ai litiazei biliare, pe primul loc se situează afecțiunile hepatice (hepatita cronică și ciroza hepatică) reprezentând împreună 42,96%, adăugând și metastazele hepatice prezente la 3,12% din cazurile examinate, acest procentaj crește la 46,08%. Al doilea loc revine obezității prezentă într-un procentaj de 35,15%. Consumul de anticoncepționale și diabetul zaharat apar ambele ca factori favorizanți la 7% din bolnavi. Rectocolita ulcero-hemoragică este asociată cu un procentaj de 0,78%. Această cifră poate fi explicată și prin numărul mic al bolnavilor cu acest diagnostic, examinați în decurs de un an. Boala Hodgkin prezentă la 4 bolnavi cu litiază biliară poate fi o afecțiune concomitentă. Rămâne de urmărit frecvența cu care apare această asocieră.

Din totalul de 292 de bolnavi cu litiază biliară numai în 128 (43,83%) de cazuri am găsit asocieri cu factori pe care i-am considerat favorizanți ai formării calculilor biliari. În restul situațiilor și anume la 164 (56,17%) pacienți cu litiază biliară nu am găsit cauza favorizantă.

Din studiul nostru reiese o concordanță de 97,70% între diagnosticul ecografic al litiazei biliare și complicațiilor sale, cu diagnosticul stabilit intraoperator și histopatologic ($p < 0,04$ semnificativ statistic). În cazul icterului prin obstrucție în porțiunea distală a coledocului rămâne o posibilitate de eroare de 2,30%. Această cifră reprezintă diagnosticul fals pozitiv, prin considerarea al altor cauze de obstrucție datorându-se litiazei, ca strictura coledociană, pancreatita cronică, tumori etc.

Din totalul de 77 bolnavi operați, 65 au fost simptomatici pe când 12 au fost asimptomatici.

Motivele intervenției chirurgicale la aceștia din urmă rezidă din faptul că litiaza biliară a fost însoțită de afecțiuni și condiții care impuneau intervenția în scop preventiv, și anume femei tinere din cauza complicațiilor posibile în timpul sarcinilor; vezica biliară atrofică din cauza posibilității de evenimente severe în 6% din cazuri; bolnav tânăr cu diabet zaharat întrucât riscul operator crește cu vârsta; vezica biliară de porțelan (20-60% se complică cu cancerul de vezică biliară); calculi descoperiți cu ocazia altor intervenții (la 70% din bolnavi, neîndepărtarea duce la simptome majore în 6 luni-2 ani). Decizia bolnavului a fost luată în considerare în 3 cazuri.

Concluzii

1. Din totalul de 292 bolnavi diagnosticați în decurs de un an ca având litiază biliară 81,16% au fost asimptomatici încadrându-se în datele din literatura medicală și numai 22,26% au prezentat simptomatologia litiazei biliare.

2. Afecțiunile hepatice reprezintă principalii factori favorizanți ai litiazei biliare fiind prezente la 46,08% din cazuri (hepatita cronică, ciroza hepatică, metastaze hepatice). Obezitatea reprezintă 35,15%, consumul de anticoncepționale și diabetul zaharat în medie de 7% fiecare. Bolile intestinale doar 0,78%. Boala Hodgkin prezintă în 3,12% din cazuri este o afecțiune concomitentă sau un factor favorizant.

3. Concordanța între diagnosticul ecografic și cel chirurgical a fost de 97,70%. Diagnostic fals pozitiv de 2,30% s-a înregistrat în calculul coledocian localizat distal. Litiaza biliară asimptomatică a beneficiat de intervenție chirurgicală în cazurile cu risc de complicații în viitor sau în urma deciziei bolnavului.

Bibliografie

1. *Thepcherukgs A.*: Chronic calculous cholecystitis complicated by choledocolithiasis, mechanical jaundise, liver-gallbladder and gallbladder-large intestin fistulae. *Vestn.Khir.* 1992, 148, 62-63;

2. *Dubois F.*: Treatment of cholelithiasis. *Conclusion.J.Chir.Paris*, 1992, 129, 511;

3. *Gomez N., Leon C., Ortiz O.*: Ultrasuond in the diagnosis of roundworms in gallbladder and comon bile duct. *Surg. Endosc.* 1993, 7, 339-342;

4. *Rathgaber S., Rex D.*: Right upper quadrant abdominal pain. Diagnosis in patients without evident gallstones. *Postgrad. Med.* 1993, 94, 153-156;

5. *Thijs C., Knipschild P.*: Oral contraceptives and the risc of gallbladder disease - a meta analis. *Am.J. Public Health*, 1993, 83, 1113-1120;

6. *Watkins J., Blatt C.*: Gallstones-choosing the right therapy despite vague clinical clues. *Geriatrics*, 1993, 48, 48-54;

7. *Wemke W.*: Ultrasonic diagnosis of bile duct calculi. A retrospectiv study regarding the effects and the obiective and subiective factors on accuracy in choledocholithiasis. *Ultraschall Med.* 1992, 13, 246-256.

CLINICAL MANIFESTATIONS, PREDISPOSING FACTORS, CONCORDANCE BETWEEN ULTRASONOGRAPHIC AND SURGICAL DIAGNOSIS IN GALLSTONE DISEASE

Retrospective study

Imola Török, Ana Branu, C.Dudea

By ultrasonography, the diagnosis of gallstone is more frequently made today. The gallstone could be found during examination for another disease or for typical symptoms of gallstone disease.

We make a retrospective study of clinical manifestations, predisposing factors for gallstone formation and also, the concordance between ultrasonographic and surgical diagnosis.

The patients have been grouped according to the clinical manifestations such as: asymptomatics, with another disease symptoms and symptomatics. We found that from 100 patients with gallstone only 22.26% had symptoms.

As predisposing factors we found liver diseases (chronic hepatitis, cirrhosis, hepatic metastasis), obesity, oral contraceptives, diabetes mellitus, intestinal diseases and Hodgkin's disease.

The concordance between ultrasonographic and surgical diagnosis is 97.70%.

Sosit la redacție: 30.05.1994

CORELAȚIA DINTRE POTENȚAREA POSTEXTRASISTOLICĂ ȘI ISCHEMIA MIOCARDICĂ

C. Cotta, S. Cotoi

Clinica Medicală nr.3

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Potențarea postextrasistolică (PPES) este un fenomen care, deși cunoscut încă de *Eindhoven*, a fost mai puțin studiat până acum. PPES constă în apariția unei contracții miocardice mai puternice după o extrasistolă (3, 5, 6).

Acest fenomen a fost explicat prin faptul că după extrasistolă urmează o diastolă mai lungă, numită pauză compensatorie, pe parcursul căreia ventriculul este destins suplimentar față de o diastolă normală printr-un aport suplimentar de sânge, ceea ce duce la o creștere a presarcinii. Aceasta, conform legii Frank-Starling, duce la creșterea forței de contracție (1, 2, 5, 6, 9).

Studii recente ecografice și experimentale au demonstrat că PPES pe miocard ischemic e mai puternică decât pe un miocard normal (8, 11).

În lucrări anterioare s-a putut demonstra apariția unei T negative numai în complexul ce urmează extrasistola ventriculară, la bolnavi cu cardiomiopatie ischemică (5, 7).

Corelația dintre PPES și ischemia miocardică fiind mai puțin studiată din punct de vedere teoretic, pentru a o explica pot fi elaborate două ipoteze:

a) prima ia în considerare faptul că pe parcursul pauzei compensatorii tensiunea intramiocardică este scăzută, ceea ce duce la o scădere a tensiunii în ramurile intramiocardice ale arterelor coronare, astfel că perfuzia miocardică va fi mult îmbunătățită față de condițiile unei diastole normale. Această creștere a aportului de oxigen are drept rezultat o sporire a contractilității miocardului, care în sistola ce urmează pauzei compensatorii se contractă mai puternic, ceea ce are ca rezultat un consum de oxigen crescut și, ca urmare, o accentuare ușoară a ischemiei preexistente (2, 5, 7).

b) o a doua ipoteză se bazează pe faptul că în miocardul ischemic sau insuficient se acumulează ioni de Ca^{2+} pe baza unei inhibări datorită hipoxiei, a pompei de $\text{Ca}^{2+} - \text{Na}^+$. Astfel, dacă fibra musculară în interiorul căreia există o cantitate mai mare de Ca^{2+} conținută în sistemul tuburilor în T este alungită suplimentar printr-o pauză compensatorie ce duce la creșterea presarcinii, la următorul stimul are loc o creștere a descărcărilor intrasarcoplasmice de Ca^{2+} , ceea ce duce la o creștere a numărului de miofilamente de actină și miozină ce se cuplează, crescând astfel forța și durata contracției (9, 10). Datorită faptului că hipoxia miocardică se accentuează printr-un consum sporit de ATP în timpul cuplării actină-miozină, reintroducerea Ca^{2+} în sistemul tuburilor în T este încetinită, procesul desfășurându-se cu un consum energetic prin hidroliza ATP, ceea ce face ca relaxarea să fie mai lentă. Conform acestei ipoteze se accentuează hipoxia miocardică ca urmare a cuplării unui număr crescut de miofilamente actinice și miozinice (2, 5, 7, 10).

În sprijinul acestor două ipoteze vine și constatarea că pe unele trasee ECG ce nu prezintă modificări care să ne indice o eventuală ischemie miocardică, apariția unei extrasistole este urmată după pauza compensatorie de un complex ECG cu o undă T negativă, care pare să ne indice prezența unei ischemii (5, 7). Suspiciunea unei ischemii latente ce devine manifestă în urma PPES este întărită și de observația că un tratament cu isosorbid dinitrat duce la dispariția fenomenului de negativare a undelor T negative postextrasistolice demascând o ischemie miocardică silențioasă (fig.nr.1).

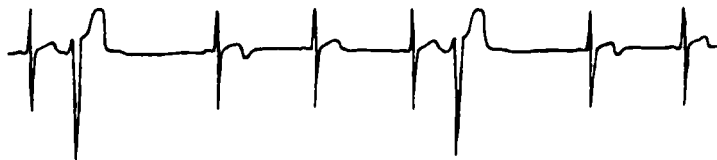


Fig.nr. 1: Înregistrarea ECG în derivația V3, cu viteza de 25 mm/sec. Complexul 2 și 6 sunt extrasistole ventriculare, urmate de pauză compensatorie și inversarea undei T în complexul extrasistolic.

Actualmente, PPES este folosită la explorarea rezervei contractile miocardice în special după infarctele miocardice și la diferențierea dintre așa-numitul "stunned myocardium" și "hibernating myocardium", grade diferite de afectare a miocardului în urma unor accidente ischemice (4, 6, 7, 8).

Sunt în curs de efectuare pe plan mondial o serie de studii clinice, experimentale și eco-Doppler, studii ce se speră să furnizeze clinicienilor o nouă metodă de investigare a rezervei contractile miocardice și de diagnosticare precoce a cardiopatiei ischemice, ca și o explicație satisfăcătoare și pe deplin acceptată a fenomenelor ce constituie substratul corelației dintre PPES și cardiopatia ischemică (1, 3, 4, 5, 8, 10).

Bibliografie

1. *Bjeregaard P., Sorensen K., Molgaard H.*: Predictive value of ventricular premature beats for subsequent ischaemic heart disease in apparently healthy subjects. *European Heart Journal*, 1991, 12, 597;

2. *Braunwald E., Sormenblich E.H., Ross J.*: Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine* (E. Braunwald ed.) W.B. Saunders Comp. Philadelphia - London - Toronto - Montreal - Sydney - Tokyo, 1992;

3. *Cohn P.F.*: Evaluation of inotropic contractile reserve in ischemic heart disease using postextrasystolic potentiation. *Circulation*, 1980, 61, 1071;

4. *Cooper M.V.* et al.: Electrocardiography and postextrasystolic potentiation: utilisation of the two methods to predict postrevascularisation segmental myocardial function. *Clinical Cardiology*. 1991, 14, 243;

5. *Cotoi S., Carașca E., Podoleanu D.*: Postextrasystolic ischemic T wave, a possible silent ischemia. *Rev. Roum., Med. Int.* 1993, 3, 173;

6. *Cotoi S., Podoleanu D.*: The residual myocardial contractile reserve in the rational use of digitalis. *Rev. Roum. Med. Int.* 1987, 3, 241;

7. *Cotta C.*: Potențarea postextrasistolă și cardiopatia ischemică latentă. *Lucrare de diplomă, U.M.F. Tg.-Mureș*. 1994;

8. *Hanada H.* et al.: Estimation on left ventricular diastolic characteristics in patients with myocardial ischemia by pulsed Doppler echocardiography: transmural blood flow in postextrasystolic heart beats. *J. Cardiol.* 1990, 20, 465;

9. *Schouten V.J.* et al.: Paradox of enhanced contractility in postischemic rat hearts with depressed function. *Am. J. Physiol.* 1991, 260 (pt.2), 1189;

10. *Schouten V.J., Schipperheem J.J., van Rijk Zwikker Gliswjer R.*: Calcium metabolism and depressed contractility in isolated and porcine heart muscle. *Basic. Res. Cardiol.* 1990, 85, 563;

11. *Yamazoe M. et al.*: Evaluation of left ventricular residual function using postextrasystolic potentiation. Relation between systolic time intervals and angiographic study. *Jpn. Heart. J.* 1988, 27, 797.

CORRELATION BETWEEN POSTEXTRASYSTOLIC POTENTIALIZATION AND MYOCARDIAL ISCHAEMIA

C. Cotta, S. Cotoi

As a consequence of certain clinico-electrocardiographic findings of our own, which indicate the postextrasystolic occurrence of a complex with ischaemic T wave, we made an attempt to give an explanation for this behaviour. Based on the latest data in literature, there may be described two theories meant to account for the phenomenon and the correlation between extrasystolic potentialization and myocardial ischaemia: one based on the decrease of the perfusion of the myocardium, and the other on the increased energy consumption in conditions of myocardial ischaemia.

Sosit la redacție: 22.06.1994



REACTUALIZAREA UNOR ASPECTE CLINICE ȘI DE LABORATOR ÎN GIARDIOZA COPIILOR

*Lucia-Sanda Fetea, C. Rusnac, Maria Florișteanu, Marcela Sigmirean,
L. Neagoș, Elisabeta Racoș*

**Clinica de Pediatrie nr.3
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș**

Giardia (lamblia) a devenit în ultima vreme mult mai frecventă, atât printre adulți, cât și, mai ales, printre copii (4, 6, 8, 10). O serie de studii epidemiologice subliniază receptivitatea crescută a copiilor în general și a celor mici (inclusiv sugari) în special, pentru Giardia-lamblia, precum și agresivitatea crescută a parazitului la vârstele mici (6, 12). Acest lucru a pus problema unui "status imunologic aparte" al copiilor, care ar favoriza prezența și agresivitatea parazitului, pe lângă nivelul scăzut al deprinderilor igienice și aglomerarea în colectivități, obișnuite la această vârstă (1, 11).

Dacă, la această frecvență crescută adăugăm și lipsa unei simptomatologii caracteristice, dar care imită foarte multe îmbolnăviri digestive sau extradigestive, atunci înțelegem de ce, în practică, se fac adeseori greșeli, fie neglijând o boală majoră pe temeiul nejustificat al unei giardioze imaginare, fie văzând în orice indispoziție nesemnificativă a copilului o giardioză și apelând la cure repetate de tratament antiparazitar.

Pornind tocmai de la aceste aspecte, nu rar întâlnite și în practica pediatrică, spitalicească sau de ambulator, am dorit prin studiul de față să readucem în discuție o serie de date clinice și de laborator privind giardioza copilului, în scopul reactualizării unor probleme de simptomatologie și diagnostic ale acestei parazitoze larg răspândite și în țara noastră.

Material și metode

Studiul nostru se referă la 216 copii cu vârsta cuprinsă între 9 luni și 16 ani (125 fete și 91 băieți) internați în Clinica de Pediatrie nr.3 în cursul a 4 ani (1989-1992). Nu toți acești copii au fost trimiși în clinică cu diagnosticul de lambliază, la cei mai mulți investigațiile pentru această parazitoză au fost dictate de o simptomatologie presupus a fi declanșată sau întreținută de o giardioză, care în clinică s-a confirmat prin examene coproparazitologice (prezența de chisturi de Giardia) sau prin tubaj duodenal (existența de forme vegetative ale parazitului). Pe lângă examenul clinic, acestor copii li s-au efectuat și diferite examene de laborator: hemograme, frotiu sangvin, VSH, probe de disproteinemie, proteinogramă, imunoelectroforeză, chimism gastric, examen macro- și microscopic al bilei, bilicultură, probe de digestie ale materiilor fecale și chiar un examen electroencefalografic. Aceste investigații paraclinice, au fost efectuate, cu metodele uzuale, în laboratorul Clinicilor de Pediatrie nr.2 și 3, în laboratorul Central al Spitalului Clinicii Municipale și în laboratorul de imunologie al U.M.F. Tg.-Mureș.

Bineînțeles, au fost excluși din lotul de studiu, copiii cu suferințe digestive, hepatobiliare, alergice, nervoase etc., de altă origine decât parazitară, respectiv prin giardioză.

Rezultate

Redăm în continuare - sub formă de tabel - simptomatologia prezentată de copiii noștri, pe categorii de semne clinice și pe grupe de vârstă.

Tabel nr. 1
Semnele clinice întâlnite la copiii cu giardioză

Grupele de vârstă și numărul de cazuri	0-1 an (9 cazuri) %	1-3 ani (36 cazuri) %	4-8 ani (102 cazuri) %	9-16 ani (69 cazuri) %
1.Semne digestive				
Dureri abdominale	22,3	58,3	87,3	82,6
Grefuri/vărsături	77,8	36,1	40,2	42,1
Diaree/constipație	88,9	41,7	26,5	13,1
Balonări postprandiale	-	25,0	37,3	60,8
Halenă fetidă	-	19,4	31,4	42,1
Gură amară	-	-	25,5	44,9
Hepatomegalie	66,7	75,0	80,4	85,5
2.Semne nervoase				
Neliniste/agitație	77,8	44,4	34,3	21,7
Somn agitat/insomnie	55,6	72,2	43,2	37,7
Somnolență/adinamie	-	25,0	28,4	69,6
Cefalee/amețeli	-	-	16,7	39,2
Tulburări de atenție și memorie	-	-	2,9	43,5
Astenie nervoasă /randament școlar redus	-	-	15,7	42,1
Crize tetanice /spasmofilie	22,3	36,1	43,2	44,9
3.Semne alergice				
Urticarie	-	5,6	26,5	36,3
Alte manifestări alergice (prurit cutanat, nazal sau anal; eritem exudativ polimorf; alergii respiratorie, digestivă etc.)	-	33,3	28,4	20,3
Dureri articulare	-	-	15,7	18,8
4.Semne generale				
Paloare	55,6	80,6	81,4	71,1
Ochi încercânați	-	22,2	24,5	21,7
Hipotrofie ponderală	77,8	33,3	28,4	14,5
Subfebrilități	23,3	19,4	9,8	17,4

Din datele hemogramei semnalăm: anemie moderată la 62,5% din cazuri și mai accentuată la 25,9% (vârstele mici fiind mai afectate); leucocitoză moderată la 34,7% și eozinofilie moderată (cel mult 10-12%) la 39,4% din cazurile de giardioză. VSH a fost moderat accelerată la 30,1%, iar probele de disproteinemie (discret sau moderat alterate) la 61,1% dintre bolnavi. Proteinograma a arătat scăderea albuminelor serice în 55,6% din

cazuri, în schimb dozarea imunoglobulinelor nu a arătat o scădere semnificativă a IgA care să indice o eventuală scădere și a IgA secretorii intestinale, așa cum pretind unii autori (12). Calcemia a fost scăzută la 41,7% dintre copii, clinic o parte dintre aceștia prezentând și manifestări de tetanie, ceilalți numai semnul Chwostek pozitiv. Chimismul gastric a fost găsit normal la 28,7% din cazuri, crescut la 9,7% și scăzut (hipoaciditate) la 61,6%. De asemenea, examenul microscopic al bilei a fost normal la mai puțin de o treime dintre bolnavi și modificat patologic (prezența de leucocite, hematii, mucus, elemente micotice, celule epiteliale, bacterii etc.), la 63,4% dintre copii. Bilocultura nu s-a efectuat de rutină, dar în cazurile pozitive s-au găsit în preponderență enterococi și stafilococi. Proba de digestie, la examenul microscopic al materiilor fecale a arătat, în principal, o digestie insuficientă a grăsimilor și glucidelor, dar și a proteinelor, modificări întâlnite la 53,3% dintre copiii testați. În sfârșit, EEG efectuat chiar și la bolnavii fără manifestări convulsivante, a relevat în 44,9% din cazurile de giardioză trasee disritmice, lente, ample și chiar iritativ-lezionale (unde lente sinusoidale, unde delta polimorfe, unde lente în pantă abruptă).

Discuția rezultatelor

Din datele prezentate de noi, în concordanță și cu datele din literatura medicală (3, 5, 7, 9), rezultă că în materie de simptomatologie clinică preponderente sunt tulburările digestive, iar în cadrul acestora, ceea ce se întâlnește mai frecvent (fără să fie obligatoriu) este durerea abdominală. Urmează tulburările de tranzit și, în special, diareea trenantă, recidivantă la copiii mici, grețurile matinale, senzația de "gură amară" și balonările postprandiale, la cei mari. Dintre semnele clinice generale, scăderea în greutate este cea mai des întâlnită, iar dintre fenomenele alergice - frecvente și foarte variate - pruritul nazal sau anal și erupțiile cutanate de tip urticarian. Tulburările neuropsihice (neliniște, agitație la cei mici și stare de oboseală, cefalee difuză la cei mari) întregesc tabloul clinic. Încă din 1949, *Gaehlinger* (cit. de 12) a denumit *Giardia* ca "parazitul asteniei și al stărilor anxioase", iar din 1984, *Aşgian* și colab. (2) au demonstrat că acest parazit stă la baza multor manifestări paroxistice nocturne și/sau diurne, ca și a unor convulsii epileptice sau neepileptice, care nu răspund decât la tratament antiparazitar. Astfel, dacă la suferințele clinice de mai sus, adăugăm din punct de vedere al laboratorului anemie secundară, eozinofilie moderată, disproteinemie, hipocalcemie și hipoaciditate gastrică, iar mai nou modificările EEG descrise, atunci diagnosticul de giardioză se impune și face necesară precizarea lui prin examene coproparazitologice sau tubaj duodenal. Dar, până la confirmarea acestui diagnostic, trebuie excluse o

serie de suferințe hepatobiliare, digestive, nervoase, alergice, cu atât mai mult cu cât ele figurează, de obicei, în antecedentele "încărcate" ale acestor bolnavi, după cum foarte corect atrag atenția unii cercetători și clinicieni cu autoritate în materie de parazitologie, precum profesorii *Fazakas* în 1989 (4) și *Gherman* în 1990 (10).

Concluzii

1. Studiul de față se referă la 216 copii cu giardioză, internați în clinică în decursul a 4 ani, la care s-au exclus suferințe digestive, alergice, hepatobiliare și/sau nervoase de altă origine decât cea parazitară.

2. Din punct de vedere al simptomatologiei clinice, manifestările digestive ale giardiozei s-au situat pe primul loc, durerea abdominală recurentă fiind simptomul cel mai frecvent întâlnit, semnele generale, alergice și nervoase urmând în această ordine descrescătoare celor digestive.

3. Laboratorul a arătat pe lângă anemie moderată, hipoalbuminemie discretă, probe de disproteinemie ușor alterate, calcemie ușor scăzută și modificări EEG (disritmie lentă și chiar focare iritativ-lezionale), uneori în absența unor manifestări convulsivante sau neconvulsive paroxistice, nocturne și/sau diurne.

4. Se poate deduce de aici că giardioza - cea mai frecventă parazitoză la ora actuală - poate imita din punct de vedere clinic și paraclinic o paletă foarte largă de afecțiuni de care trebuie să ținem seama în stabilirea diagnosticului și a terapiei giardiozei.

Bibliografie

1. *Ament M.E., Rubin C.E.*: Relation of Giardiasis to abnormal Intestinal Structure and Function in Gastrointestinal Immunodeficiency Syndromes. *Gastroenterology*, 1972, 62, 2-5;

2. *Așgian B., Corfariu C.*: Epilepsia și convulsiile la copil. Editura Medicală, București, 1984, 119-145;

3. *Donoiu I., Dicu Lidia*: Disfuncții duodeno-biliare în lambliază. *Viața med.*, 1984, 9, 399-400;

4. *Fazakas B.*: Probleme actuale ale giardiozei. *Rev. med.*, 1989, 1, 90-96;

5. *Gendrel D. et al.*: Interêt de l'examen parasitologique du liquide duodenal. *Arch.Fr.Pediatr.* 1984, 41, 224-227;

6. *Geormăneanu M.*: Tratat de pediatrie, vol.2, Editura Medicală, București, 1984, 521-537;

7. *Gherman I. et al.*: Manifestări colecistobiliare în unele boli parazitare. *Med. int.* 1981, 4, 405-409;

8. *Gherman I.*: Giardioza (lambliaza) "mit" sau "realitate". *Viața med.* 1984, 12, 569-571;
9. *Gherman I.*: Giardioza (lambliaza). *Viața med.*, 1990, 33, 3;
10. *Hoskins L.C.*: Clinical Giardiasis and Intestinal Malabsorption. *Gastroenterology*, 1967, 53, 265-269;
11. *Nitzulescu V., Gherman I.*: Parazitologie clinică. Editura Medicală, București, 1986, 139-165;
12. *Stănescu Maria*: Giardioza. In: Boli diareice cronice la copil (Constanța Iacob, Georgeta Palicari, Maria Stănescu), Editura Medicală, București, 1987, 323-330.

CERTAIN CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF CHILDREN'S GIARDIOSIS AS RECURRENT TOPIC OF THE DAY

Lucia-Sanda Fetea, C. Ruscac, Maria Florișteanu, Marcela Sigmirean, L. Neagoș,
Elisabeta Racoș

As, on the one hand, giardiosis is widespread and apparently it seems to be increasing, and on the other hand the errors and especially the exaggerations in the medical practice, concerning the diagnosis and therapy of this parasitosis, the authors have studied a group of 216 children with such an infestation, aged between 9 months and 16 years, in order to refresh the knowledge regarding clinical and laboratory symptomatology encountered in these children. The preponderance of digestive manifestations should be remarked, but those of general character, neuropsychic or allergic, as well as the existence of some laboratory data leading to the diagnosis of this parasitosis are frequently occurring, but at the same time this accounts for the confusion connected with a series of gastro-intestinal, hepato-biliary, neuropsychic and allergic conditions of other aetiology than that of giardiosis.

Sosit la redacție: 17.05.1993

COBORÂREA COLONULUI TRANSVERS PE CALE TRANSMEZENTERICĂ PENTRU ANASTOMOZELE JOASE COLORECTALE

S. Bancu, E. V. Bancu

Clinica de Chirurgie nr. I
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Coborârea colonului transvers pentru anastomozele joase colorectale, sau pentru diferitele tipuri de telescopare a câștigat tot mai mult teren în

ultima vreme (2, 4). Necesitatea acestei manevre s-a impus din rațiuni de radicalitate oncologică, dar și datorită frecvențelor complicații apărute după alungirea ansei sigmoidiene, prin ligaturi vasculare în fosta zonă de interes anatomo-chirurgical, Sudeck.

Material, metodă și rezultate

Între 1970-1991 s-au efectuat în clinica noastră 65 hemicolectomii și rezecții de colon stâng lărgite, la care s-a folosit și tehnica coborării colonului transvers în vederea anastomozei joase. Principala complicație funcțională postoperatorie a fost ocluzia înaltă prin compresia duodenului (D₃) și a unghiului Treitz de către colonul transvers coborât. Au fost necesare 3 reintervenții în care s-au efectuat anastomoze L-L între D₃ și prima ansă jejunală. În alte două cazuri această anastomoză s-a făcut preventiv pentru a evita eventuala ocluzie și reintervenția.

Neajunsurile descrise au fost înlăturate prin adoptarea tehnicii de coborâre a colonului transvers pe cale transmezenterică, care s-a aplicat în 9 cazuri consecutive, dând satisfacție deplină, cu rezultate funcționale foarte bune. Nu s-a recurs la nici o colostomie de protecție.

Tehnica operatorie

Rezecția sigmoidiană limitată în cadrul operației Dixon (rezecția anterioară a rectului) lasă neatinsă jumătatea superioară a mezocolonului sigmoidian (5). În același timp sacrificarea la promontoriu a pediculului mezenteric inferior prin secționarea arterei, pune regiunea rectosigmoidiană în situația unui aport scăzut de sânge dinspre teritoriul aortic de deasupra. În astfel de condiții trebuie să mergem cât mai jos cu rezecția rectului pentru a avea un bont rectal bine vascularizat și să nu sacrificăm pediculii hemoroidali mijlocii în timpul decolării rectului (6, 7).

- Când tumoarea se găsește pe colonul descendent sau pe partea superioară a buclei sigmoidiene mobilizarea și coborârea transversului devine obligatorie pentru a ajunge la anastomoza retroperitoneală cu bontul rectal (7).

Dacă în mezocolonul stâng sau paraaortic găsim ganglioni sau dacă mezocolonul este retractat spre aortă mai ales de-a lungul arterei mezenterice inferioare, coborârea transversului și evidarea largă paraaortică cu extirparea în bloc a mezocolonului stâng devine obligatorie din rațiuni oncologice.

În astfel de situații, uneori, este necesară și extirparea unghiului splenic al colonului în partea stângă a transversului, coborând colonul rămas spre pelvis transmezenteric prin aria avasculară ileocecală (7).

Coborârea colonului transvers presupune următoarele manevre:

- Mobilizarea colonului descendent: planul bun de clivaj se găsește înăuntru ureterului, unde nu riscăm să lezăm vasele mezocolonului descendent. Ducem decolarea până la polul inferior al rinichiului stâng și apoi trecem la mobilizarea transversului;

- Mobilizarea colonului transvers: întinzând colonul transvers cu mâna stângă și încredințând stomacul celui de al doilea ajutor, se practică o decolare coloepiploică completă, atacându-se bursa omentală în mijlocul său într-o zonă unde ea este liberă. Mergem la început către fundul de sac drept, până la artera gastroduodenală, apoi urmăm decolarea spre unghiul stâng în contact cu colonul care trebuie să fie fără epiploon.

- Mobilizarea unghiului stâng: aceasta este foarte ușoară și fără hemoragie dacă epiploonul a fost complet detașat. Unghiul stâng detașat, trebuie să urmărim decolarea până la linia mediană. Trebuie să urmărim în sus marginea inferioară a pancreasului și să atingem aorta, când vom vedea vena mezenterică inferioară - sub marginea inferioară a pancreasului, unde o înconjoară ansa duodeno-jejunală înainte de a se vărsa în vena splenică.

- Ligaturile de coborâre: pentru a coborî colonul transvers nu ne rămâne decât să legăm 2 pediculi după ce i-am izolat perfect: artera mezenterică inferioară, pe care o secționăm la origine, deci deasupra colicei stângi; vena mezenterică inferioară pe care o vom secționa singură. Această secțiune detașează imediat în bloc colonul transvers, a cărui derulare nu mai este limitată decât de porțiunea avasculară a mezocolonului (1) (fig.nr.1).



Fig.nr.1

În practică, datorită coborârii colonului transvers este absolut inutil de a ne preocupa de dispoziția vasculară a sigmei care este totdeauna îndepărtată în masă, ca și o mare parte sau totalitatea descendentului, uneori a unghiului splenic și a unei părți a transversului. În cazul chirurgiei oncologice se îndepărtează în bloc nu numai tumoarea ci de asemenea căile limfatice și ganglionii evantaiului sigmoidian și a trunchiului mezenteric inferior.

Există o alternativă a unui procedeu operator pentru cancerul localizat în vecinătatea joncțiunii colonului sigmoid și descendent sau când vrem neapărat să ne convingem că coborârea colonului prin dreapta nu mai are riscul ocluziei intestinale înalte (la Treitz). În timp ce acest cancer este tehnic un cancer sigmoidian, întregul colon sigmoid și colonul descendent, incluzând flexura splenică trebuie să fie îndepărtate. Detaliile acestui procedeu operator devin interesante prin ligaturile vasculare complementare: ramura stângă a colicei medii sau ambele ramuri, vascularizația segmentului colic rămas din transvers făcându-se retrograd prin a.colică dreaptă și a.ileocecolică. Colonul transvers rămas este coborât prin spațiul avascular mezenteric dintre a.mezenterică superioară și a.ileocolică, pentru a fi dus la anastomoza T-T cu bontul rectal. Aceasta este o metodă superioară de reconstrucție a colorectului.

Se asigură o lungime confortabilă a colonului pentru anastomoză. Posibilitatea îndepărtării oncologice a colonului stâng permite anastomoze colorectale folosind colonul transvers sau chiar ascendent, care este mai puțin septic și mai bine pregătit.

Metoda este uneori mai laborioasă, dar mult mai sigură decât coborârea clasică a colonului transvers.

Bibliografie

1.*Bancu E.V.* et al.: The Necessity of Removing a Segment of the Colon in Extracolonic Tomorous Affections. Akad. Kiadó, Budapest, 1972, 323;

2.*Chiricuță I.*: Rezenția fiziologică a rectului canceros pe cale exclusiv abdominală. Chirurgie. București, 1974, 23, 501;

3.*Cameron M.C., Verdenheimer M.C., Callan J.A.*: Colorectal Carcinoma: a decade's experience at the Lahey Clinic. Am. Colon Rectum 22, 4777-4779;

4.*Dukes C.E.*: Discussion on major surgery on carcinoma of the rectum, with or without colostomy, excluding the anal canal and including the rectosigmoid. Proc. Roy. Soc. Med. 1957, 50, 1031-1035;

5.*Heberer G., Denedre H., Derninel W.*: Procedures in the management of rectal cancer. World J. Surg. 1987, 11, 499-503;

6.*Toupet A.*: La technique de la resection du rectum par voie abdomino-transanale, sans anus préalable, avec la descense sistematique du colon transvers. J. de Chir. 1950, 1;

7.*Wilson S.M., Searlers O.H.*: The curative treatment of carcinoma of the sigmoid, rectosigmoid and rectum. Ann. Surg. 1976, 183, 556-565.

TRANSMESENTERIC DESCENT OF THE TRANSVERSE COLON FOR COLORECTAL ANASTOMOSIS

S.Bancu, E.V. Bancu

The descent of the transverse colon for a colorectal anastomosis, after a left hemicolectomy for cancer, may cause a compression on the third segment of the duodenum (D₃) and on the duodenojejunal angle. We observed this functional complication in 5 patients (among 65 patients operated in our service between 1970-1991, with left hemicolectomies and enlarged left colectomies) being necessary three reinterventions with one death, and two preventive anastomoses of the duodenojejunal angle loops. In order to avoid the danger of compression and to provide a more comfortable length of the descended colon for colorectal anastomosis, we used the descent by transmesenteric way, in 9 consecutive patients. This procedure permits a more complete resection of the primary lesion, together with all mesentery that contains lymph nodes to which the tumor is likely to spread, without the risk of the shortness of the transverse colon loop. No proximal colostomy was used. There were no postoperative complications.

Sosit la redacție: 2.11.1993

QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR LA STRATÉGIE DES RÉSECTIONS TRANSURÉTHRALES (RTU) DES TUMEURS VÉSICALES SUPERFICIELLES (TVS)

D.Nicolescu, V.Ōșan, I.Bakos, M.Imbăruș, O.Golea, Orsolya Mártha, C.Cantăr, I.Dumbrăveanu

Clinique Urologique
Université de Médecine et de Pharmacie Târgu-Mureș

De nos jours le traitement initial des tumeurs vésicales superficielles est la résection transurétrale (RTU) avec ou sans utilisation de cytostatiques ou BCG par voie locale (5). Les données bibliographiques font état d'un taux élevé de récides après ce type de traitement (1).

Dans les travaux plus anciens, l'incidence des récides est d'environ 70% alors que dans les travaux plus récents ce taux descend à environ 30% (3).

Les principales raisons d'une différence aussi significative semblent être:

1. L'amélioration de la stratégie et de la technique de RTU;

2. Une possibilité accrue de distinguer une récurrence d'une tumeur résiduelle (2, 8). Dans le but de confirmer ces données et d'améliorer nos résultats, nous avons procédé à une rétrospective comprenant 200 cas de tumeurs superficielles, séparées en 2 groupes de 100. Ces 2 groupes ont bénéficié d'une technique différente:

1. - Une résection standard pour le groupe nr.1;
2. - Une résection de type différentiel pour le groupe nr.2 (tab.I).

Tab.I

Groupe 1:	TRU standard
Groupe 2:	RTU de type différentiel

Après 1 à 3 mois tous les patients ont subi une RTU itérative.

Aujourd'hui il est acquis que seul l'examen histologique rigoureux est capable de définir les 2 éléments capitaux de l'évolution de la tumeur: la modalité et le degré d'extension.

Les principales modalités de l'extension tumorale sont (2): 1. de type "compact" (fig.nr.1); 2. de type "tentaculaire" (fig.nr.2). Pour cette raison la RTU standard qui tient compte uniquement de l'examen anatomo-pathologique d'ensemble, présente le risque d'une résection incomplète, donc d'une tumeur résiduelle.



Fig.nr.1 Extension tumorale
"compacte"

Fig.nr.2 Extension tumorale
"tentaculaire"

Par contre, la RTU de type différentiel, comporte des examens biopsiques distincts dans des zones bien définies:

1. La partie exophytique
2. Le lit tumoral (base de la tumeur)
3. La région peritumorale

Ces prélèvements multiples offrent la chance d'une extirpation radicale de la tumeur (4, 8).

Quelle est la technique de la RTU de type différentiel (fig.nr.3, 4) (1, 2).



Fig.nr.3, 4: La technique de la RTU de type différentiel: 1-partie exophytique;
2-5 -biopsies peritumorales; 6-biopsie dans le lit tumoral.

- On résèque initialement la partie exophytique de la tumeur (Prélèvement nr.1), qui va préciser le "grading" de la tumeur;
- Ensuite on réalise les 4 biopsies peritumorales (Prélèvements 2 à 5): Elles vont définir l'extension tentaculaire.
- La dernière biopsie, dans le lit tumoral, est effectuée dans le centre de la base tumorale (Prélèvements nr.6); elle permet de définir l'infiltration compacte. Les 6 prélèvements vont bénéficier d'un examen histologique distinct. En cas de tissu tumoral restant, la résection va se répéter suivant la même technique.

- Pourquoi et comment s'effectue la résection itérative?

Elle permet de vérifier la totalité de l'ablation tumorale et d'enlever une éventuelle tumeur résiduelle après la résection antérieure. Elle sera effectuée 1 à 3 mois après la RTU initiale. Elle sera aussi une résection de type différentiel (3, 7, 9).

Resultats

Dans les 2 groupes opérés par les 2 techniques différentes on a analysé les 2 paramètres suivants:

1. L'incidence des tumeurs résiduelles;
2. L'incidence des récives.
1. L'incidence des tumeurs résiduelles.

L'examen histologique de la résection itérative montre les résultats suivants. Dans le groupe ayant subi une RTU standard: l'incidence des tumeurs résiduelles est de 57%, alors que dans le groupe nr.2 ayant subi une RTU de type différentiel, cette incidence descend à 31% (tab.II).

Tab.II

L'incidence des tumeurs résiduelles	
Groupe 1 (RTU standard):	57%
Groupe 2 (RTU différentiel):	31%

II. L'incidence des tumeurs récidivantes. Le contrôle périodique, effectué jusqu'à 3 ans, relève des résultats différents également en ce qui concerne le taux des récidives tumorales. Celui-ci est respectivement de 46% dans le groupe nr.1 et de 21% dans le groupe nr.2 (tab.III).

Tab.III

L'incidence des tumeurs récidivantes (3 ans)	
Groupe 1:	46%
Groupe 2:	21%

Discussions

Le pronostic des TVS dépend d'une multitude de facteurs parmi lesquels les plus importants sont (3):

- La dimension, le nombre et le "grading" tumoral, le carcinome "in situ" et l'aneuploidie. Plus récemment, surtout après les études de *Klän* (1992) (4) et de *Alken* (1994) (1) on attribue un rôle de plus en plus important à la qualité de l'exécution de la résection et à l'impérativité de sa répétition précoce (R. itérative) (2).

De cette façon *Kolozsi* (6) a réussi à réduire le taux des tumeurs résiduelles de 61% à 21,5%, *Klän* (4) de 48,8% à 34,5 et nous de 57% à 34%.

La nouvelle stratégie diminue implicitement le taux de récurrence tumorale. Celui-ci est seulement 23% dans l'étude de *Köhrmann* (5) et de 21% dans notre étude. L'analyse synthétique des données précédentes permet de tirer plusieurs conclusions:

1. La nécessité d'abandonner la technique de la RTU standard;
2. L'obligation de pratiquer une RTU de type différentiel, associée à une RTU itérative;
3. La nouvelle stratégie résectionnelle permet de réduire de façon significative le taux des tumeurs résiduelles et aussi des récidives tumorales.
4. Jusqu'à 1 à 3 mois après une RTU, une tumeur décelée endoscopiquement n'est pas une récurrence mais une tumeur résiduelle ou une tumeur non dépistée lors de la résection antérieure.
5. La RTU des TVS est un acte thérapeutique de grande responsabilité, elle demande une stratégie et une technique opératoire rigoureuse.

Bibliographie

1. *Alken P.*: The essentials of transurethral resection of bladder tumors (TUR.B). EBU Symposion on Urology-Timișoara, 22-23 January 1994;

2. *Bressel M., Kemper K., Stadler F.*: Vorbedingungen und Technik der transurethralen Elektroresektion des Harnblasenkarzinoms. *Urologe A* (1969), 81, 73-80;

3. *Hassler H., Bandhauer K.*: Lokalrezidiv oder neutumor indikation für Prognose und Therapie beim oberflächlicher Blasencarcinom. *Der Urologe A Suppl.* (1992), 59, 58-61;

4. *Klän R., Huland H.*: Residualtumor nach Resektion oberflächlicher Blasentumoren - eine wesentliche Ursache für "Frührezidive". *Der Urologe A. Suppl.* (1990), 59, 62-65;

5. *Köhrman K.U. et al.*: Die transurethrale Nachresektion. Notwendig beim oberflächlicher Harnblasen-Carcinom? *Der Urologe A Suppl.* (1992), 59, 72-74;

6. *Kolozsy Z.*: Histopathological "self control" in transurethral resection of bladder tumours. *Br.J.Urol.* (1991), 57, 162-164;

7. *Kranz A. et al.*: Stellenwert der transurethralen Nachresektion bei Behandlung von Blasentumoren. *Der Urologe A Suppl.* (1990), 59, 75-79;

8. *Nicolescu D. et al.*: Locul diagnostic și terapeutic al rezecției transuretrale a tumorilor vezicale superficiale. Comunicare la Sesiunea Academiei Târgu-Mureș, Mai 1986;

9. *Vögeli T.A., Marx G., Ackermann R.*: Zur Notwendigkeit der Nachresektion beim Urothelialen Blasenkarzinom als Kontrolle der Erstresektion. *Der Urologe A Suppl.* (1992), 59, 78-84.

Arrivé à la rédaction le 4.11.1994

VARIANTE TEHNICE DE REZOLVARE ENDOSCOPICĂ A STRICTURILOR URETRALE

R.Boja, C.Căpârig, C.Cantâr, S.Nedelcu, D.Nicolescu

Clinica de Urologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Uretrotomia internă (U.I.), metodă terapeutică veche, a fost reactualizată datorită uretrotomului optic Sachse (1974), cu care se secționează strictura la vedere. Uretrotomia internă optică (U.I.O.) a

revoluționat tratamentul stricturilor uretrale. Indiferent de etiologie, orice strictură se abordează în primul rând endoscopic (1, 2, 3, 4).

U.I. nu exclude însă chirurgia deschisă - uretroplastia - care este rezervată astăzi doar unui număr limitat de cazuri fiind în același timp tratamentul de elecție al stricturilor recidivate după uretroplastie.

Lucrarea își propune o prezentare a multiplelor modalități actuale de rezolvare endoscopică a stricturilor uretrale în funcție de sediu, număr, etiologie etc. și o analiză a rezultatelor după U.I.

Cazuistică

Am efectuat un studiu retrospectiv, nerandomizat, a cazuisticii clinicii noastre, pe o perioadă de 10 ani (1982-1991). În intervalul de timp amintit au fost internați 921 de bolnavi cu stricturi uretrale. Intervalul de vârstă al bolnavilor a fost de 20-84 ani. S-au practicat 1124 de U.I. Diferența dintre numărul bolnavilor și cel al intervențiilor rezidă din efectuarea la un număr de 147 bolnavi a 2 sau 3 U.I. (Tabelul nr.1).

Tabelul nr.1

Nr. bolnavi	Nr. intervenții	Nr. U.I.
774	1	774
91	2	182
56	3	168
921		1124

Incidența stricturilor uretrale în funcție de etiologie este redată în tabelul nr.2.

Tabelul nr.2

Etiologie	Nr. bolnavi	%
Congenitale	14	1,52
Posttraumatice	109	11,83
Inflamatorii	477	51,80
Iatrogene	278	30,18
Necunoașcută	43	4,16
Total	921	99,49

Ponderea o dețin stricturile uretrale inflamatorii și cele iatrogene (775 bolnavi-81,98%), după intervenții chirurgicale deschise sau transuretrale, pe vezică și prostată.

778 (84,74%) bolnavi au avut stricturi unice.

Localizarea la nivelul uretrei anterioare pendulante s-a întâlnit la un număr de 207 (22,47%) bolnavi, în timp ce 395 (42,88%) bolnavi au avut stricturi cu localizare bulbară. 571 (61,99%) dintre bolnavi au avut stricturi localizate strict la nivelul uretrei posterioare, iar 143 (15,52%) bolnavi au avut stricturi multiple localizate la nivelul uretrei anterioare și posterioare (Tabelul nr.3).

Tabelul nr.3

Localizare	Nr.	%
Meat uretral	68	7,38
Uretra pendulantă	139	15,10
Uretra bulbară	395	42,88
Uretra membranoasă	176	19,11
Anterioară/bulbară	20	2,17
Anterioară/posterioară	123	13,35
Total	921	99,99

La 562 (61,02%) dintre bolnavi strictura uretrală a fost o afecțiune singulară, în schimb 359 (48,98%) bolnavi au avut și alte afecțiuni urinare, asociate stricturii care s-au rezolvat endoscopic în aceeași sau în alte ședințe (Tabelul nr.4).

Tabelul nr.4

Boli asociate	Nr.
Adenom de prostată (A.P.)	124
Cancer de prostată (C.P.)	6
Litiază vezicală (L.V.)	117
L.V.+A.P.	37
L.V.+C.P.	5
T.V.	16
L.renală (N.L.P.)	37
L.ureter lombar (U.R.S.A.)	11
L.ureter pelvin (U.R.S.R.)	6
Total	359/921 (38,97%)

Variante tehnice de rezolvare

Dintr-un total de 350/921 (38%) din bolnavii cu stricturi ale uretrei anterioare și/sau stenoze de meat uretral, la un număr de 345 intervenția a constat în U.I. Otis, la o calibrare de 20-22 Ch. Secționarea s-a efectuat totdeauna la ora 12, în scopul de a preveni lezarea corpului spongios al uretrei și a corpurilor cavernoși. Se cunoaște că la nivelul uretrei pendulante,

corpul spongios este despărțit de corpii cavernoși doar printr-o lamă de țesut conjunctiv relativ subțire (septul penian). De regulă, acești bolnavi au avut stricturi inflamatorii unice sau multiple, supraetajate, scurte.

La 5/350 bolnavi cu stricturi strânse, care nu au permis introducerea uretrotomului Otis, s-a efectuat U.I.O. cu ajutorul miniscopului. Instrumentul permite vizualizarea și secționarea strict la ora 12, în deplină siguranță, chiar și a stricturilor etajate.

Bolnavii cu stricturi ale uretrei anterioare și bulbare, sau posterioare (143/921-15,52%) au fost rezolvați într-o singură ședință. După uretrotomia internă Otis (strictura uretrei anterioare), cu uretrotomul optic Sachse s-a rezolvat apoi cea de a doua strictură (bulbară).

359/921 (42,88%) din bolnavi au avut stricturi cu localizare bulbară, în timp ce 319/921 (34,63%) au avut stricturi localizate la nivelul uretrei posterioare.

Introducerea uretrotomului optic permite localizarea precisă a stricturii în segmentul bulbar, membranos sau prostatic al uretrei, în timp ce vizualizarea aspectului endoscopic al stricturii permite identificarea orificiului, care se cateterizează cu o sondă ureterală (4-5 Ch), în scop de ghidaj.

La 491/921 bolnavi cu stricturi ale uretrei bulbare și ale uretrei posterioare, secționarea endoscopică a stricturii s-a realizat de-a lungul sondei ureterale în scopul evitării perforației uretrei. Strictura este secționată pas cu pas, prin mișcări de avansare și de retragere a cuțitului, atunci când strictura este lungă și strânsă, sau de avansare și retragere a uretrotomului cu cuțitul avansat, în poziție fixă, la care se asociază și o ușoară mișcare în sens cranial, în cazul stricturilor scurte și strânse.

La 24/395 bolnavi cu stricturi bulbare s-a practicat uretrotomie internă Maisonneuve. Majoritatea bolnavilor sunt pacienți la vârste avansate, cu vechi stricturi scleroase, etajate, recidivate după U.I.O., la care uretroplastia este contraindicată.

În anumite circumstanțe (câi false după tentative nereușite de cateterism uretral) este imposibilă identificarea orificiului stricturii. Administrarea de indigocarmin i.v., pe sonde de cistostomie clasică sau a minima, permite identificarea endoscopică a orificiului stricturii, în momentul evacuării colorantului, după o compresiune manuală a regiunii suprapubiene.

18 bolnavi au avut stricturi fibroase scurte, de 0,4-0,6 cm, care s-au rezolvat printr-o incizie în stea a diafragmului scleros, urmată în aceeași ședință de rezecția țesutului fibros flotant în lumenul uretrei, pe 2/3 din circumferința uretrei.

O situație deosebită este reprezentată de 38 bolnavi cu stricturi uretrale posttraumatice, sau cu stricturi inflamatorii, recidivate după

uretroplastie, care au dezvoltat zone întinse de fibroză cicatricială periuretrală, asociată cu calusuri fibroase stenozante perineale.

La acești bolnavi U.I.O. s-a efectuat numai prin abord bipolar. La 22 dintre bolnavi s-a reușit cateterismul anterograd al uretrei prin introducerea cistoscopului sau a uretrotomului optic în uretra posterioară, prin plaga de cistostomie până la nivelul stricturii. Acest abord permite cateterismul anterograd, la vedere, a uretrei cu o sondă ureterală introdusă prin cistoscop sau ureteroscop. După depășirea stricturii, sonda ajunsă în uretra anterioară este identificată cu ajutorul uretrotomului care secționează ghidat strictura uretrală.

La restul de 16 bolnavi cu rupturi de uretră deplasarea bonturilor uretrale și calusurile fibroscleroase dezvoltate au obstruat complet lumenul uretral; în aceste cazuri abordul bipolar a fost salutar. Am folosit două modalități. Prima constă în transiluminarea diafragmului scleros cu ajutorul ureteroscopului introdus în uretra posterioară prin orificiul preexistent de cistostomie - diafanoscopia -. Uretrotomul optic se introduce până la strictură suprimând sursa de lumină a uretrotomului, se identifică prin diafragmul scleros lumina ureteroscopului. Acesta se incizează progresiv, până când uretrotomul pătrunde în uretra posterioară.

O altă modalitate constă în introducerea unui dilatator Beniqué prin orificiul de cistostomie până la nivelul stricturii. Cu uretrotomul optic se vizualizează centrul zonei care proemină în lumenul uretrei sănătoase și mișcă sincron cu mișcarea Beniqué-ului. La acest nivel se incizează progresiv pas cu pas țesutul fibros, până când dilatatorul Beniqué menținut în tensiune apare la nivelul zonei incizate. Țesutul scleros se incizează în continuare la ora 12, până când uretrotomul poate pătrunde ușor în vezică.

Postoperator, drenajul urinelor s-a realizat pe sondă uretro-vezicală, în scop de calibrare a zonei secționate. Durata menținerii cateterului uretro-vezical a fost de 3-6 săptămâni.

Rezultate

Aprecierea rezultatelor după U.I. s-a făcut pe baza următorilor parametri: fluxul urinar mediu; existența sau nu a reziduului determinat ecografic; ex. urină și urocultura; existența sau nu a acuzelor subiective. Examenul radiologic: Rgf. reno-vezicală și U.I.V., uretrocistografia retrogradă și micțională s-au efectuat doar la bolnavii cu recidive la intervale scurte de timp după U.I. și acuze urinare joase importante.

Am obținut rezultate excelente și bune la 81% din cazuri (Tabelul nr.5), în timp ce 19% din bolnavi au avut rezultate rele.

Tabelul nr.5

Rezultat	Nr.	%
Excelent	313	34
Bun	433	47
Rău	175	19
Total	921	100

Cele mai slabe rezultate după U.I. s-au înregistrat în general la bolnavii cu stricturi posttraumatice, în special la cei cu recidive după uretroplastie pentru stricturi inflamatorii recidivate, scleroase și în număr mai mic, după U.I. pentru stricturi iatrogene.

În funcție de lungimea stricturii, rezultatele comparative cele mai bune s-au obținut după U.I. pentru stricturi scurte (0,5-1 cm) (Tabelul nr.6). Rezultate mai slabe s-au obținut la bolnavii cu stricturi lungi situate în segmentul bulbar și membranos al uretrei.

Tabelul nr.6

Lungimea stricturii	Excelent	Bun	Rău	Total
0,5-1cm	254	232	24	510
1-1,5cm	49	167	54	270
1,5cm	10	34	97	141
Total	313	433	175	921

Analizate în funcție de localizarea stricturii (Tabelul nr.7), cele mai bune rezultate după U.I. s-au obținut la bolnavii cu stricturi scurte, situate la nivelul uretrei bulbare.

Tabelul nr.7

Localizare	Excelent	Bun	Rău	Total
Meat uretral	15	37	16	68
U.pendulantă	26	68	45	139
U.bulbară	208	140	47	395
U.membranoasă	64	188	67	319
Total	313	433	175	921

Contrar unor rezultate bune și foarte bune semnalate de unii autori după îndepărtarea rapidă a cateterului uretral, am fost și suntem în continuare adepții menținerii acestuia cel puțin 3 săptămâni, exceptând bolnavii cu stricturi scurte și largi. La bolnavii cu stricturi lungi, asociate sau nu de calusuri fibroase importante, cateterul uretrovezical a fost menținut 4-6 săptămâni. Suprimarea sa mai rapidă, la 3-7 zile nu a fost urmată de îmbunătățirea rezultatelor, chiar la bolnavii cu stricturi scurte.

Discuții

U.I. este astăzi metoda terapeutică princeps în tratamentul stricturilor uretrale, indiferent de etiologie. După unii autori ea are o fiabilitate de 85-95% (1, 2, 4, 5). Pentru bolnav este o intervenție mai scurtă și incomparabil mai puțin agresivă față de uretroplastie, care pretinde o internare de durată, se efectuează în mai mulți timpi și are rezultate incerte (6, 7). În caz de restenozare a uretrei, U.I. poate fi repetată de mai multe ori, iar în cazurile unde recidivele apar la intervale foarte scurte de timp după U.I., se poate efectua cu succes uretroplastia (8, 9).

Stricturile uretrale, mai ales cele posttraumatice, sunt consecința țesutului fibroscleros cicatriceal, care apare în focarul traumatic, în urma vindecării leziunilor. În acest țesut restricturarea rapidă după uretroplastie este destul de frecventă. U.I. este în acest caz un tratament de elecție, fiind o intervenție minim agresivă, precisă, cu un coeficient mare de fiabilitate.

Secționarea stricturilor se face în condiții de securitate, folosind drept ghid sonda ureterală cu care se cateterizează în prealabil strictura. Incizia se efectuează întotdeauna la ora 12 și urmează traiectul sondei ureterale pentru a preveni perforarea corpului spongios și a corpurilor cavernoși. În cazul stricturilor largi și scurte, U.I.O. se poate efectua fără sonda ureterală de ghidaj (1, 2, 3, 4, 10).

Când cateterismul retrograd cu sonda ureterală poate fi efectuat, se impune abordul bipolar. Ureteroscopul introdus anterograd în uretra posterioară, prin orificiul de cistostomie, permite cateterizarea anterogradă a stricturii. Dacă nici această manevră nu reușește, transiluminarea diafragmului scleros cu ajutorul ureteroscopului permite secționarea stricturii la vedere. Alături, secționarea țesutului fibroscleros cicatriceal se efectuează cu succes pe un Beniqué introdus în uretra posterioară, prin orificiul de cistostomie (4, 11).

Incidența recidivelor după U.I. este legată de mai mulți factori: localizare, număr, lungime, dar mai ales de prezența țesutului scleros cicatriceal. De aceea, rezultatele U.I.O. sunt mai modeste în stricturile uretrale posttraumatice, iar indicația de U.I. pentru această categorie de bolnavi trebuie foarte corect stabilită. Țesutul fibros cicatriceal în exces poate fi nu numai secționat, ci chiar rezecat endoscopic. O alternativă relativ recentă este liza acestui țesut prin laser. Incidența recidivelor după U.I. este mult redusă, mai ales în stricturile posttraumatice, prin aplicarea unor proteze uretrale "Wall-stent".

Indicațiile plastiilor de uretră sunt în prezent mai restrânse, nu atât pentru rezultatele mai slabe față de U.I.O., cât mai ales pentru că majoritatea stricturilor se încadrează în grupul celor care au indicație de uretrotomie internă. Astfel U.I. și operațiile plastice sunt modalități terapeutice care nu

se exclud, ci se completează reciproc. De alegerea judicioasă a uneia dintre ele sau de combinarea lor depind rezultatele favorabile în tratamentul stricturilor uretrale, mai ales în cele posttraumatice (1, 2, 3, 4, 10, 11).

Concluzii

1. Uretrotomia internă este procedeul primordial de tratament al stricturilor uretrale de orice etiologie.
2. Este o intervenție minim agresivă, fiabilă și repetabilă la intervale de timp variabile.
3. Nu exclude posibilitatea unei plastii ulterioare, sau poate constitui o modalitate de rezolvare a unei stricturi secundare, după o uretrotomie eșuată.
4. Stricturile uretrale dificile se abordează cu succes bipolar prin diferite variante tehnice, folosind orificiul preexistent de cistostomie pentru: introducerea anterogradă a sondei de ghidaj, secționarea zonei infranșisabile pe Beniqué sau incizia țesutului scleros prin transiluminarea acestuia - diafanoscopia -.

Bibliografie

1. *Sachse H.*: Zur Behandlung der Harnröhren striktur die transurethrale Schlitzung under Sicht mit scharfem Schnitt. Fortsch. Med. 1974, 92, 12;
2. *Sachse H.*: Die Sichturethrotomie mit scharfem Schnitt. Indication, Technik, Ergebnisse. Urologe A. 1978, 17, 177-181;
3. *Devine C.J.*: Urethral strictures. J. urol. 1980, 123, 506;
4. *Matouschek E.*: Urologic endoscopic surgery. Ed. Schattaner Verlag-Stuttgart, 1987;
5. *Sacknoff E.J., Kerr W.S.*: Direct vision Cold Knife urethrotomy. J.Urol. 1982, 124, 375;
6. *Waterhouse K., Lungani C., Patil C.*: Surgical repair of membranous urethral strictures. Experience with 105 consecutive cases. J. Urol. 1980, 123, 500;
7. *Yelderman J.J., Weaver R.G.*: Behavior and treatment of urethral strictures. J. Urol. 1967, 97, 1040;
8. *Joanid P.C.*: Chirurgia uretrei. Editura Medicală, București, 1981;
9. *Proca E.*: Tratat de patologie chirurgicală. Editura Medicală, București, 1985;
10. *Valther P.C., Parsons C.L., Schmidt J.D.*: Direct vision internal urethrotomy in the management of urethral strictures. J. Urol. 1980, 123, 497;

11. *Niculescu D. et al.*: Locul uretrotomiei interne optice (U.I.O.) în tratamentul stricturilor uretrale posttraumatice. Al II-lea Congres al Soc. Naț. de Urologie, 1992, Iași, 1-3 oct. 1992;

12. *Williams G.*: Stents in the Lower Urinary Tract. Eur. Broad of Urology. 1992, 11, 82.

TECHNICAL OPTIONS FOR INTERNAL OPTICAL URETHROTOMY AS ENDOSCOPIC SURGICAL TREATMENT OF URETHRAL STRICTURES

Boja R., Catarg C., Caniâr C., Nedelcu S., Nicolescu D.

The endoscopic surgical treatment in almost all cases of urethral strictures are nowadays the internal optical urethrotomy. The urethroplasty is reserved only for a few numbers of cases, where the internal optical urethrotomy cannot be applied or is followed by early recurrence after one or more interventions. Our study represents a synthesis of the Urological Clinic of Târgu-Mureș in 1983-1992 about the endoscopic surgical treatment of urethral strictures.

Here are presented many technical options used by the authors in the endoscopic surgical treatment of more than 900 patients with urethral strictures related to the aetiology, placement, number, length of strictures and particularities of each case.

Conclusions

1. The internal urethrotomy is the first choice treatment of urethral strictures of any aetiology;

2. It is a safe surgical treatment with low aggressiveness and it can be repeated when necessary. In time, after this procedure, it is possible to perform a urethroplasty if necessary. It is a way of treatment after failed urethroplasty.

3. The management of urethral strictures with high degree of treatment difficulty, could be the two directions endoscopically approach. These methods are using the preexisting percutaneous cystostomy as follows:

1.-antegrade placement of ureteral catheter, through the stricture which will serve as guide of urethrotomy.

2.-for interrupted urethra, the internal optical urethrotomy, can be performed using the light of cystoscope placed antegrade in prostate urethra as a guide of urethrotomy, by transillumination.

3.-sometimes, through cystostomy, we placed in prostate urethra a curved Beniqué; its movements will guide the internal urethrotomy.

Sosit la redacție: 15.11.1993

STUDII EXPERIMENTALE ȘI DE LABORATOR

MODIFICĂRI MORFOPATOLOGICE ALE FICATULUI ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE LETALE CU ETANOL. Nota I

L. Hecser, V. Hădăreanu, Sabina Elena Marcu

Disciplina de medicină legală

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Institutul de Medicină Legală "Prof.dr. Mina Minovici"-Laboratorul exterior Târgu-Mureș

Pe plan mondial, consumul de alcool are o tendință de creștere progresivă: în Franța în perioada 1910-1971 consumul inițial de 5,1 l pe cap de locuitor a crescut la 16,7 l, sau în Italia - tot în perioada respectivă - s-a ajuns de la 5,1 l la 13,9 l (4), în același timp semnalându-se creșterea mortalității și morbidității prin intoxicații cu alcool etilic.

Corelația dintre tulburările hepatice (reflectate prin icter) și consumul excesiv de alcool a fost semnalată încă în manuscrisele vechi indiene de medicină Ayurveda (45). În sec. al XVI-lea *Vesalius* aduce argumente morfologice în această privință. *Heberden* în 1802 descrie ficatul cirotic (17) și precizează, că "la originea acestuia se găsește foarte frecvent un consum excesiv de băuturi spirtoase, care atacă specific ficatul". Legătura dintre alcoolism și steatoza hepatică este stabilită de *Addison* în 1836 (1). După această perioadă - cu toate că a existat o reținere privind cauzalitatea determinantă - asociația între consumul abuziv de alcool și atingerea hepatică s-a acceptat larg și termenul de "ciroză" a devenit sinonim cu alcoolismul în limbajul medical curent (29).

În ce privește atingerea hepatică corelată cu alcoolul, există o succesiune cronologic gradată de la ficatul gras, hepatită alcoolică, până la ciroza hepatică.

Steatoza hepatică și hiperlipemia sunt cele două manifestări bine-cunoscute ale etilismului. În termeni medicali, descrierea detaliată a steatozei se datorește lui *Magnus Huss* (1849), (18) și lui *Rokitansky* (1849), (46). S-au angajat discuții pasionante pentru a lămuri dacă alcoolul etilic exercită sau nu un efect hepatotoxic direct și dacă modificările morfopatologice hepatice rezultă în urma efectului alcoolului și/sau al regimului alimentar dezechilibrat.

Ficatul gras - stadiul inițial al "hepatopatiei alcoolice" - se întâlnește foarte frecvent: studiile de biopsie hepatică în cazul alcoolicilor arată prezența acestuia în 90% (12). În ultima perioadă, incidența steatozei hepatice a crescut atât în SUA (22), cât și în Europa (6), cu sporirea mortalității prin alcoolism. Morfologic, ficatul gras alcoolic și ciroza hepatică de origine etilică nu pot fi diferențiate de aceleași afecțiuni de altă etiologie (29), epitetul de "alcoolic" se folosește în cazul afecțiunilor ce se întâlnesc în cazul unui consum important de alcool și când nu există alte cauze care să explice boala (29). S-a preconizat că determinarea unor markeri de tipul VEM-ului și gama-GTP (39,9) pot susține obiectiv etiologia lor etilică.

La rozătoare, regimul alimentar grav carențat însuși induce sau poate întreține - în absența alcoolului - leziuni hepatice. Aceste rezultate extrapolate la om, ar pleda pentru faptul că leziunile hepatice la alcoolici nu se datoresc alcoolului, ci exclusiv carențelor alimentare (29). Datele statistice din Franța (40) și Germania (20) arată însă că incidența hepatopatiei este în funcție de cantitatea consumată de alcool și nu în raport cu carența alimentară. Problema pare a fi rezolvată în urma modificării administrării experimentale de alcool, știut fiind faptul că animalele au o aversiune pentru concentrații mari de alcool pe care-l ingeră ad libitum (27). Administrarea "forțată" de alcool induce steatoză hepatică (10) și maimuțele babuini devin alcool-dependenti și simptomatologia de sevraj se manifestă prin convulsii (28).

În forma sa moderată, steatoza hepatică alcoolică se caracterizează prin acumulare de grăsimi în hepatocite ("ficatul gras") de obicei benignă și reversibilă, dar s-au descris recent un număr de decese inexplicabile (morți subite) la alcoolici, la care autopsia a evidențiat doar o steatoză hepatică masivă (22, 44).

După stabilirea rolului alcoolului în etiopatogeneza steatozei experimentale, rămâne de clarificat importanța acestuia în patologia umană. În condițiile de control strict, de diferite regimuri alimentare, cu sau fără alcool, s-a putut constata, că la toți voluntarii, alcoolul antrenează o steatoză hepatică atât la examenul histopatologic, cât și după determinarea concentrației de lipide din biopsia hepatică, care a relevat sporirea trigliceridelor de 25 ori față de valorile normale (29, 30).

În lucrarea de față ne referim la morfopatologia ficatului la persoanele decedate în urma intoxicației acute cu etanol, într-o cazuistică medico-legală neselectată, pe o perioadă de 10 ani.

Material, metode, rezultate

În perioada 1980-1989 în cadrul Institutului de Medicină Legală "Prof.dr. Mina Minovici" - Laboratorul exterior Târgu-Mureș s-au efectuat

6476 expertize pe cadavru (autopsii). În 775 cazuri (11,9%) s-a concluzionat în sensul unei intoxicații acute, din care 200 cazuri cu alcool etilic. Aceasta reprezintă o incidență de 3,08% din cazuistica generală și 25,9% din cazuistica intoxicațiilor acute.

În ce privește mediul de proveniență, 126 cazuri (63,0%) s-au înregistrat în mediul rural, iar 74 cazuri (37,0%) în mediul urban. Cazuistica a cuprins 156 bărbați (78,0%) și 44 femei (22,0%).

Vârsta intoxicaților a fost de 19-74 ani (vârsta medie $46,1 \pm 14,3$ ani).

Determinarea alcoolului s-a efectuat în 67 cazuri (33,5%) din sânge - în lipsa urinii - și în 133 cazuri (66,5%) atât din sânge cât și din urină.

Valorile alcoolemiei au predominat la nivelul de 3,01-4,5 g‰ (133 cazuri - 66,5%). Este de subliniat că valorile mari ale alcoolemiei s-au constatat mai ales la femei (6,8%) în comparație cu bărbații (3,8%), diferențele nefiind însă statistic semnificative ($t=1,25 < 1,96$).

Încercările noastre de a preciza dacă persoanele decedate în antecedente erau sau nu consumatoare de băuturi alcoolice (perioada, ritmul, doza, felul băuturii etc.) s-au soldat cu eșec parțial: investigațiile paralele sau încrucișate primite de la membrii de familie, colegii de muncă au fost contradictorii, neevaluabile științific. Trebuie totuși să subliniem că datele primite indicau în majoritatea cazurilor un consum susținut și prelungit de alcool, predominant sub forma spirtoaselor tari (țuică).

Analiza histopatologică s-a efectuat pe fragmente de organe prelevate cu ocazia autopsiei, după fixări și prelucrări uzuale, ulterior secțiunile s-au reexaminat pentru gradualizare și prelucrări speciale (selectiv).

Histopatologia ficatului s-a evaluat în 170 cazuri (86,1% din cazuistică) din care 136 bărbați (85,9% din totalul intoxicațiilor la acest sex) și 34 femei (77,3% din această categorie). Incidența cazuisticii în funcție de categoriile de vârstă și valorile alcoolemiilor se prezintă în tabelul nr. 1 și 2.

Tabelul nr. 1

Vârsta ani	Total cazuri	%	Bărbați	% *	Femei	% *
20-29	9	5,3	9	6,7	0	0
30-39	29	17,0	23	17,1	6	16,7
40-49	59	34,7	47	35,0	12	33,3
50-59	56	32,9	38	28,3	18	50,0
60-69	16	9,4	16	9,4	0	0
70-79	1	0,6	1	0,7	0	0
	170		134		36	

* din eșantionul de sex

Se poate constata predominanța cazurilor la categoria de vârstă 40-59 ani la bărbați și de 50-59 ani la femei. Tendința incidenței în raport cu vârsta

este de regresie ($Y_1=32,76$; $Y_6=23,91$; $b=-1,77$). Această regresie este mai accentuată la bărbați ($Y_1=27,3$; $Y_6=19,3$; $b=-2,0$), față de femei ($Y_1=6,86$; $Y_6=5,16$; $b=-0,34$).

Tabelul nr.2

Alcoolemie g‰	Nr. cazuri cu ex.histopat. hepatic	%
sub 2,5	8	4,7
2,51-3,0	28	16,5
3,01-3,5	47	27,5
3,51-4,0	37	21,8
4,01-4,5	28	16,5
4,51-5,0	13	7,6
5,01-5,5	8	4,7
5,51-6,0	1	0,6
	170	100,0

Din tabelul prezent rezultă predominanța cazurilor la valori de 3,01-3,5 g‰ de alcoolemie. Incidența cazurilor în funcție de valorile alcoolemiei arată o tendință de regresie ($Y_1=16,24$; $Y_6=8,82$; $b=-1,06$).

Modificările morfopatologice hepatice se prezintă cum urmează (tabelul nr.3).

Tabelul nr.3

Modificări histopatologice hepatice	Nr. cazuri
Distrofie adipoasă hepatocelulară	99
-microvacuolară	17
-micro-macrovacuolară	29
-macrovacuolară	53
gr. I	15
gr. II	13
gr. III	8
gr. IV	17
Distrofie adipoasă + hidroprotidică	20
Sideroză hepatică	2
Corpi Mallory	3
Citoliză hepatică	4
Hepatită alcoolică	2
Hepatită cronică activă (agresivă)	2
Ciroză hepatică	7

Ne propunem analiza unor modificări lezionale pe care le considerăm induse mult probabil de alcool, celelalte tipuri de modificări fiind prezente, fără semnificație, în cazuistica medico-legală generală de autopsii.

În 119 cazuri (70,0%) s-au găsit modificări distrofice adipoase hepatocelulare de diferite tipuri. În această categorie predomină forma macrovacuolară a distrofiei (steatoza hepatică difuză) relativ caracteristică acțiunii etanolice, care a fost prezentă în 53 cazuri (31,2%). Steatoza hepatică s-a apreciat de la gr.I la gr. IV în funcție de gravitatea (severitatea) extinderii procesului distrofic: sub 25% din hepatocite gr.I, peste 75% gr.IV (42).

Incidența distrofiilor adipoase este la eșantionul de bărbați de 74,5% (100 cazuri), la femei de 52,8% (19 cazuri), diferențele nefiind semnificative statistic. Pe cazuistica investigată histopatologic, în raport cu categoriile de vârstă, incidența distrofiilor adipoase hepatice este proporțională, mai ales la categoriile 20-39 ani și de 60-69 ani.

Incidența distrofiei adipoase hepatice în funcție de vârstă și sex, arată valori sporite la 40-44 ani (21,0%) la bărbați și 50-59 ani (31,6%) femei (tabelul nr.4).

Tabelul nr.4

Vârsta ani	Nr.cazuri bărbați n=100	%*	Nr.cazuri femei n=17	%*
20-24	3	3,0	0	0
25-29	3	3,0	0	0
30-34	4	4,0	1	5,3
35-39	16	16,0	0	0
40-44	21	21,0	3	15,8
45-49	14	14,0	4	21,0
50-54	13	13,0	5	26,3
55-59	16	16,0	6	31,6
60-64	8	8,0	0	0
65-69	2	2,0	0	0

* din categoria celor cu examen histopatologic hepatic, pe sexe

Tendința incidenței distrofiei cu vârsta este de progresie pozitivă atât la bărbați, cât și la femei. Rezultatele se referă la incidența procentuală, rezultând o progresie mai accentuată la femei.

Studiul steatozei hepatice pe categorii de vârstă și departajare pe sexe decelează, că la categoria de vârstă 45-59 ani există o diferență evidentă privind incidența acestui proces distrofic la cele două categorii. La bărbați din 100 de cazuri la această categorie de vârstă s-au găsit 43 cazuri (43,0%), la femei din 19 cazuri s-au diagnosticat 15 cazuri (78,9%), diferențele fiind statistic semnificative ($t=2,45 < 1,96$; $q=0,05$, $p<0,2$, tabelul nr.4).

În timp ce la categoria 20-44 ani la bărbați incidența distrofiei adipoase hepatice este de 47,0%, la femei - tot la această categorie de vârstă - este de 21,1%, diferențele fiind statistic semnificative ($t=2,18 < 1,98$; $q < 0,05$, tabelul nr.4).

Datele prezentate sunt demonstrative în sensul decalajului de vârstă, ce pledează fie pentru un consum de alcool mai accentuat și susținut la vârstele mai înaintate la femei cu receptivitate vătămătoare hepatică sporită a alcoolului la acest sex (poate la un consum moderat sau ocazional, eventual de loc în tinerețe), fie pentru o "rezistență" care culminează doar în timp la o vârstă dată, după un consum obișnuit în anteperioadă. Am mai subliniat, că datele obținute, ce se referă la obișnuința consumului de alcool nu sunt de încredere științifică și la femei ele au fost și mai aproximative.

În raport cu valorile alcoolemiilor, incidența este mai mare la valorile de 3,51-4,0 g‰ și de 4,01-4,5 g‰ (89,2%, respectiv 82,1 față de numărul cazurilor din categoriile respective; tabelul nr.5).

Tabelul nr.5

Alcoolemie g‰	Bărbați	Femei	Total	%*	Nr.intoxicați cu etanol
sub 2,5	6	0	6	75,0	8
2,51-3,0	12	5	17	60,7	28
3,01-3,5	24	2	26	55,3	47
3,51-4,0	27	6	33	89,2	37
4,01-4,5	22	1	23	82,1	28
4,51-5,0	6	3	9	69,2	13
5,01-5,5	2	2	4	50,0	8
5,51-6,0	1	0	1	100,0	1
	100	19	119		170

* în raport cu numărul cazurilor de alcoolemii din cazistica generală pe categorii

Tendința incidenței este de progresie negativă pe eșantionul studiat atât la femei, cât și la bărbați.

Analiza detaliată a cazurilor cu steatoză hepatică gravă (gr. III-IV) depistate în 25 cazuri (14,7%) arată că această formă de distrofie are o incidență de 16,4% la bărbați (22 cazuri) și de 8,3% la femei (3 cazuri), diferențele deși evidente cifric, nu sunt semnificative statistic ($t=1,51 < 1,96$). La bărbați, din 100 cazuri cu distrofie adipoasă hepatică cele 22 cazuri cu distrofie gravă reprezintă o incidență de 22,0% (din categoria respectivă), la femei din 19 distrofii adipoase hepatice, forma gravă are o incidență de 15,8% (3 cazuri).

Comparând incidența vârstelor, se constată că vârsta medie la bărbați cu distrofie adipoasă hepatică gravă este de $44,4 \pm 10$ ani (27-63 ani) cu un coeficient de variație de $\pm 22,5\%$. La femei, vârsta medie a eșantionului general este de $47 \pm 9,1$ ani (51-57 ani), iar cea cu distrofie adipoasă hepatică gravă, de $53,7 \pm 2,5$ ani (coeficientul de variație $\pm 4,6\%$). Din date rezultă o inomogenitate mai mare a eșantionului la bărbați și faptul, că această formă

de leziune hepatică apare mai repede la bărbați în comparație cu femeii. Constatarea poate fi explicată prin consumul mai precoce și mai masiv al spirtoaselor la bărbați, față de femeii

Credem că nu este lipsită de importanță observația noastră în 6 cazuri (3,5%) cu alcoolemii relativ reduse - sub 2,5 g‰ - prezența steatozei hepatice masive, fără alte modificări morfologice macro-microscopice cert tanatogeneratoare. În această situație există posibilitatea ca substrat, perturbarea metabolică complexă și gravă indusă de alcool, decât intoxicația acută etilică propriu-zisă.

Discuții

Majoritatea persoanelor care consumă cantități relativ reduse de alcool (20-40 ml pe zi) au, probabil, o steatoză hepatică (41). În statistica lui Mezey și Santora (36) din 55 alcoolici cronici 56% au avut o încărcare grasă hepatică în absența simptomatologiei clinice și biochimice a acesteia. Diagnosticul clinic al atingerii hepatice se stabilește întâmplător (42) în prezența unei hepatomegalii, eventual cu subicter sau icter. Mai rar, bolnavii cu steatoză hepatică gravă (gr. IV) sau colestază severă (clinică și morfologică) decedează brusc după o comă hepatică (43). Steatoza hepatică gravă, dacă consumul de alcool este susținut, evoluează în 92% a cazurilor spre o hepatită alcolică (33) cu sindrom biochimic evident. În cazuistica noastră, față de 25 cazuri de steatoză hepatică gravă, hepatita alcolică s-a diagnosticat doar în două cazuri.

Steatoza hepatică - în condițiile unei abstenențe totale de alcool, la un regim alimentar adecvat - dispare în 4-6 săptămâni și în general este o boală benignă (24) și nu predispune la ciroză (37). În cazuistica noastră, cele 7 cazuri de ciroză diagnosticate, au avut și o steatoză hepatică gravă, element morfologic cu siguranță nu întâmplător.

Pe de altă parte, studiile consacrate evoluției spontane a acestei distrofii arată că la majoritatea persoanelor care abuzează de alcool, nu se constată steatoză hepatică, fie că încărcarea adipoasă hepatocelulară dispare, deși pacienții continuă să consume băuturi alcoolice. Din contră, 80% dintre bolnavi, care au hepatită alcolică și continuă să consume alcool, fac ciroză hepatică. Ea nu constituie o etapă intermediară care să ducă de la ficatul normal morfofuncțional la faza inițială a cirozei (25).

Atât la om (32), cât și la șobolan (2) administrarea alcoolului întreține o hiperlipemie moderată, ce interesează în special lipoproteinele cu densitate foarte mică.

Consumul de alcool stimulează activitatea L-alfa-glicerofosfat-acetil-transferazei hepatice (19). Mecanismul acestei stimulări nu este încă elucidat, ea poate fi direct dependentă de faptul că alcoolul este oxidat cu

siguranță la nivelul microsomal (29). Alcoolul poate induce de asemenea indirect, sporirea producției hepatice de lipoproteine având la dispoziție o mare cantitate de acizi grași, oxidarea lor fiind redusă sau sinteza crescută. S-a observat în același timp, in vivo, creșterea producției de glicerolipide (35), a activității glicosil-transferazei în aparatul Golgi (15), a sintezei fracțiunii protidice din lipoproteine (2). După Bode și colab. (5), rata sintezei acizilor grași este redusă la șobolani.

Un răspuns foarte puternic după consumul de alcool se constată la persoanele care au și o anomalie metabolică la nivel lipidic sau glucidic, și anume: hiperlipemie esențială (16, 32, 34), pancreatită (-1), diabet zaharat sau prediabet (8,32), hipersensibilitate esențială la etanol însuși (23) sau regim alimentar foarte bogat în grăsimi (3, 7, 23, 50, 52).

După o doză unică masivă de alcool, țara plasmatică a acizilor grași liberi este sporită. *Esler* și *Ammond* (13) presupun că sporirea importantă a acizilor grași plasmatici este secundară eliberării de catecolamine, care sunt activatoare puternice a lipolizei tisulare. Într-adevăr, administrarea de beta-blocante (Dibenzamina, Fenoxibenzamina, Ergotamina) previne apariția unei steatoze hepatice de origine etilică. Suprarenalectomia împiedică acumularea de trigliceride (5). Pondere oxidării alcoolului este neschimbată la animalele suprarenalectomizate și la șobolanii tratați cu beta-blocante. Se poate deduce prin urmare că acumularea de trigliceride după ingestie de alcool, nu pare indusă - probabil - de catabolismul alcoolului, ci se datorește mai degrabă acțiunii farmacologice a moleculei de alcool (14).

Se poate admite că degradarea etanolului în organism duce la creșterea cetonemiei. În cursul metabolizării alcoolului, se formează cantități importante de acetat și s-a stabilit că acetatul poate fi acumulat în ficat sub formă de corpi cetonici (20, 31). Pe de altă parte, ciclul acidului citric este blocat și se poate aștepta la o supraproducție de acetyl-CoA ce provine din beta-oxidarea acizilor grași. Dar lucrurile nu stau așa: din contră, etanolul este un anticetogen. S-a demonstrat că alcoolul diminuează cantitatea de corpi cetonici urinari la diabetici (38), injecția i.v. de alcool reduce cetoza de foame, care revine la valorile inițiale după oprirea perfuziei alcoolice (51). Numai blocarea beta-oxidării acizilor grași poate explica lipsa de formare a corpiilor cetonici.

O parte din carbonul provenit din oxidarea alcoolului se regăsește în acizii grași din ficat și în alte organe, principalul acid gras fiind acidul palmitic (48), dar rezultatele experimentale tind a demonstra că alcoolul fie mărește gineza lor, fie diminuează aceasta. Problema rămâne însă contradictorie.

O doză unică, masivă de alcool poate însăși antrena infiltrația adiposă a ficatului. *DiLuzio* (11) a administrat la șobolani, à jeun o doză toxică de alcool și a notat apariția concentrației anormale de trigliceride în ficat. Aceasta a revenit la normal în decurs de 6-12 ore. Este însă greu de

imaginat că steatoza masivă macrovacuolară - în care vacuolele mari de grăsimi deplasează nucleul hepatocitar la periferie, mai ales în zonele pericentrolobulare (43, 49) - să apară în decurs de ore.

După *Lieber* și colab. (27) lipidele care se acumulează în ficat după consumul de alcool, pot proveni din alimente. Autorii constată că la un regim alimentar bine echilibrat, dar cu un consum important de alcool - cel puțin în condiții experimentale - se constituie steatoză hepatică, care depinde însă de cantitatea alcoolului consumat. Aceasta înseamnă că există un "prag" peste care alcoolul este susceptibil de a provoca steatoza.

S-a afirmat că alcoolul blochează eliberarea de trigliceride din ficat (47). Totuși, *Baraona* și *Lieber* (2) au constatat că ingestia cronică de alcool nu diminuează, din contră, mărește formarea de lipoproteine hepatice. Întrebarea, dacă "eliberarea" de lipoproteine în circulație este consecutivă hiperlipemiei, ce se notează după ingestie masivă de alcool, rămâne deschisă.

Bibliografie

1. *Addison T.*: Observation on fatty degeneration of the liver. *Guy Hosp. Rep.* 1936, 1, 476;

2. *Baraona E., Lieber C.S.*: Effects of chronic ethanol feeding on serum lipoprotein metabolism in the rat. *J. Clin. Invest.* 1970, 49, 769;

3. *Barboriak J.J., Meade R.C.*: Enhancement of alimentary lipemia by preprandial alcohol. *Am. J. Med. Sci.* 1968, 255, 245;

4. *Beliș V.*: Aspecte toxicologice, clinice și medico-legale în etilism. Editura Medicală, București, 1988, 7-30;

5. *Bode Ch. et al.*: On the independence of the ethanol-induced triglyceride accumulation in the liver from metabolic changes due to the oxidation of ethanol in the liver. În: *Martini G.A., Bode Ch.*: Metabolic changes induced by alcohol. Springer-Verlag, Berlin, 1971, 133;

6. *Böhle E., Erb W., Siede W.*: Alkohol und Fettleber. *Internist*, 1968, 9, 247;

7. *Brewster A.C. et al.*: Ethanol and metabolic study of alcoholic hyperlipidaemia. *Lancet*, 1972, 2, 62;

8. *Chait A. et al.*: Clinical and metabolic study of alcoholic hyperlipidaemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 1966, 19, 255;

9. *Chick J., Kreitman N., Plant M.*: Mean cell volume and gamma-glutamyl-transpeptidase as markers of drinking in working man. *Lancet*, 1981, 1, 1249;

10. *DeCarli I.M., Lieber C.S.*: Fatty liver in the rat after prolonged intake of ethanol with a nutritionally adequate new liquid diet. *J. Nutr.* 1967, 91, 331;

11. *DiLuzio N.R.*: Effect of acute ethanol intoxication on liver and plasma lipid fractions of the rat. *Am. J. Physiol.* 1958, 194, 453;

12. *Edmondson H.A. et al.*: The early stage of liver injury in the alcoholic. *Medicine*, 1967, 46, 119;

13. *Estler C.J., Ammon H.P.T.*: The influence of beta-adrenergic blockad on the ethanol-induced derangement of lipid transport. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1967, 166, 333;

14. *Forsander O.A.*: *Biochimie de l'alcool*. *Med. Prisma*, 1974, 3, 1;

15. *Gang H., Lieber C.S., Rubin E.*: Ethanol increases glycosyl-transferase activity in the hepatic Golgi apparatus. *Nature*, (New Biology), 1973, 243, 123;

16. *Ginsberg H. et al.*: Moderate alcohol ingestion and plasma triglyceride levels. *Ann. Intern. Med.* 1974, 80, 143;

17. *Heberden W.* In: *Commentaries on the history and cure of diseases* (London) T. Payne, 1802, 253, 115-116;

18. *Huss M.*: *Alkoholismus chronicus eller chroniks alkoholssjukdom* J. Beckman, Stockholm, 1849 (cit. 30);

19. *Joly J.G. et al.*: Effect of chronic ethanol feeding on hepatic microsomal glycerophosphate acyltransferase activity. *J. Lipid Res.* 1973, 14, 337;

20. *Jowett M., Quastel J.H.*: Studies in fat metabolism. II. The oxidation of normal saturated fatty acids in the presence of liver slices. *Biochem. J.* 1935, 29, 2159;

21. *Kessler J.I. et al.*: Hyperlipemia in acute pancreatitis. Metabolic studies in a patient and demonstration of a abnormal lipoprotein-triglyceride complexes resistant to the action of lipoprotein lipase. *Am. J. Med.* 1967, 42, 968;

22. *Kramer K., Kuller L., Fisher R.*: The increasing mortality attributed to cirrhosis and fatty liver in Baltimore (1957-1966). *Ann. Intern. Med.* 1968, 69, 273;

23. *Kudzmá D.J., Schonfeld G.*: Alcoholic hyperlipemia: induction by alcohol but not by carbohydrate. *J. Lab. Clin. Med.* 1971, 77, 384;

24. *Leevy C.M.*: Clinical diagnosis, evolution and treatment of liver disease in alcoholics. *Fed. Proc.* 1967, 26, 1474;

25. *Leevy C.M.*: La cirrhose alcoolique. *Med. Prisma*, 1976, 4, 1;

26. *Lelbach W.K.*: Leberschaden bei chronischen Alkoholismus. *Acta Hepatosplen.* 1967, 14, 9;

27. *Lieber C.S., Jones D.P., DiCarli L.M.*: Effects of prolonged methanol intake: Production of fatty liver despite adequate diets. *J. Clin. Invest.* 1965, 44, 1000;

28. *Lieber C.S., DiCarli L.M.*: Ethanol dependence and tolerance: A nutritionally controlled experimental model in the rat. *Res. Commun. Pathol. Pharmacol.* 1973, 6, 983;

29. *Lieber C.S.*: Le foie et l'alcool. *Med. Prisma*, 1976, 4, 1.

30. *Lieber C.S.*: Metabolism and metabolic effects of alcohol. *Med. Clin. N. Am.* 1984, 68, 3;
31. *Loeb A.*: Über das Verhalten der Essigsäure bei künstlicher Durchblutung der Leber. *Biochem. Z.* 1912, 47, 118;
32. *Losowsky M.S.* et al.: Studies of alcoholic hyperlipemia and its mechanism. *Am. J. Med.* 1963, 35, 794;
33. *Maier K.P.* et al.: Verlaufstformen alkoholischer Lebererkrankungen. *Klin. Wschr.* 1979, 57, 311;
34. *Mendelson J.H., Mello N.K.*: Alcohol-induced hyperlipemia and beta lipoproteins. *Science*, 1973, 180, 1372;
35. *Mendenhall C.I., Bradford R.H., Furman R.*: Effect of ethanol on glycerolipid metabolism in rat liver. *Biochem. Biophys. Acta*, 1969, 187, 501;
36. *Mezey E., Santorana B.B.*: Liver abnormalities in alcoholism: Alcohol consumption and nutrition. In: *Gastineau CF, Darby WJ, Turner TB* (eds). *Fermented Food Beverages in Nutrition*. Academic Press, New York, 1979, 303-315;
37. *Mezey E.*: Alcoholic Liver Disease. In: *Popper H., Fenton S.* (eds). *Progress in Liver Diseases*. vol. VII. Grune and Stratton, New York, 1982;
38. *Neubauer O.*: Über die Wirkung des Alkohols auf die Ausscheidung der Azetonkörper. *Münch. med. Wschr.* 1906, 53, 791;
39. *Papoz I.* et al.: Gamma-glutamyl-transferase as marker of alcoholic liver disease. *JAMA*, 1981, 245, 1748;
40. *Pequignot G.*: Die Rolle des Alkohols bei der Ätiologie von Lebercirrhosen in Frankreich. *Münch. med. Wschr.* 1962, 103, 1464;
41. *Pequignot G., Tuyns A.J.*: Compared toxicity of ethanol on various organs. In: *Stock C., Sarles H.* (eds). *Alcohol and the Gastrointestinal Tract*. Inserm, Paris, 1980, 17-32;
42. *Pimstone N.R., French S.W.*: Alcoholic Liver Disease. *Med. Clin. N. Am.* 1984, 68, 39;
43. *Popper H., Thung S.N., Gerber M.A.*: Pathology of alcoholic liver diseases. *Semin. Liver Dis.* 1981, 1, 203;
44. *Randall B.*: Fatty liver and sudden death. A review. *Human Pathol.* 1980, 2, 147;
45. *Ravi-Varma L.A.*: Alcoholism in Ayurveda. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1950, 11, 484;
46. *Rokitansky K.*: Manual of pathologic anatomy. vol.2, Sydenham Society, London, 1849 (cit. 30);
47. *Schapiro R.H.* et al.: Studies on the pathogenesis of the ethanol-induced fatty liver. *J. Clin. Invest.* 1964, 43, 1338;
48. *Scheig R.*: Lipid synthesis from ethanol in liver. *Gastroenterology*, 1971, 60, 751;

49. *Scheuer P.J.*: The morphology of alcoholic liver disease. *Br.med. Bull.* 1982, 38, 63.

50. *Verdy M, Gattereau A.*: Ethanol, lipase activity and serum lipid level. *Am.J. Clin. Nutr.* 1967, 20, 997;

51. *Warming-Larsen A.*: The influence of alcohol on ketone metabolism. *Acta Med. Scand.* 1949, 132, 458;

52. *Wilson D.E. et al.*: The enhancement of alimentary lipemia by ethanol in man. *Lab. Clin. Med.* 1970, 75, 264.

MORPHOPATHOLOGICAL MODIFICATIONS OF THE LIVER IN LETHAL ACUTE INTOXICATIONS WITH ETHANOL. I

L.Hecser, V.Hădăreanu, Sabina Elena Marcu

In 1980-1989 at the Institute of Forensic Medicine "Prof.dr. Mina Minovici" - Provincial Branch Laboratory of Tg.-Mureș, 200 medico-legal expertises were carried out on cadavers, because of acute ethanol intoxications, which represents a 3.08% incidence of the general casuistics of autopsies.

The authors have studied the morphopathological modifications of the liver in 170 autopsy cases. In 119 cases (70.0%) hepatocellular adipose dystrophic modifications of various types and grades of intensity were found. Hepatocytic macrovacuolar dystrophy was identified in 54 cases (31.2%). Mixed (hydroproteidic and adipose) dystrophies were revealed in 20 cases, and Mallory bodies in 3 cases. In the first part of the paper the casuistics of hepatocellular dystrophic lesions have been analysed. The incidence of dystrophies shows a positive progression with the age, both in males and females.

The data of medical investigation indicate that the great majority of individuals with hepatocellular adipose dystrophy were chronic alcohol addicts, consuming mainly hard drinks.

Sosit la redacție: 25.12.1994

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

CĂPTUȘEALE REZILIENTĂ A PROTEZELOR TOTALE MANDIBULARE

Melinda Székely, Simona Anca

Disciplina de propedeutică stomatologică, Materiale dentare
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

În edentația totală mandibulară câmpurile protetice sunt frecvent deficitare, având o slabă capacitate de suport, nu pot prelua presiunile ocluzale transmise uniform, neechilibrat de către șeile protetice rigide. Se produce o strivire a fibromucoasei câmpului protetic între două suprafețe dure: șeile protetice confecționate din acrilat rigid și suportul osteoperiostal redus, insuficient ca volum și nefavorabil ca formă (4). Protezele nu realizează integrarea biologică, manifestată clinic prin dureri, leziuni de decubit, masticatie foarte dificilă afectând și psihic pacienții. Utilizarea protezelor totale confecționate în mod curent prin metoda clasică cu șei rigide, în cazul câmpurilor protetice mandibulare deficitare constituie iatrogenie.

Rezolvarea protetică a acestor situații clinice sunt protezele totale cu șei reziliante. Șeile acestor proteze cuprind pe fața mucozală o căptușeală de consistență moale, elastică, care împovărată în ritmul masticației se comprimă, apoi revine la forma inițială corespunzător elasticității materialului. Căptușeala rezilientă se va deforma corespunzător fiecărui relief în parte, atenuând presiunile ocluzale pe care le transmite echilibrat către întreaga suprafață a câmpului protetic deficitar. Plotnick (9) susține că utilizarea căptușelii reziliante poate reduce forțele transmise de către proteză de la 20% la 60%. Protezele cu șei reziliante pot fi confecționate ca atare, sau realizate prin căptușirea cu materiale elastice a protezelor cu șei rigide pe cale directă sau indirectă.

Protezele totale cu căptușeală rezilientă sunt indicate în următoarele situații clinice:

1. câmpuri protetice cu: a) mucoasă subțire, sensibilă sau hiperemiată, mobilă ce nu suportă presiunile ocluzale; b) creste alveolare atrofiate sau intens resorbite unde astfel se obține închiderea marginală; c) creste alveolare sau tuberozități retentive bilateral, evitând astfel intervenția chirurgicală.

2. la pacienții care nu tolerează suprafețe rigide de sprijin;
3. defecte orale congenitale sau dobândite care necesită proteză cu obturator;

4. arcada artificială are ca antagonist dinți naturali;

5. bruxism;

6. xerestomie.

Acrilații plasticizați, cauciucurile vinilice și siliconice reprezintă cele trei grupe principale utilizați ca materiale de căptușire permanent moi (3). Materialele au compoziție chimică diferită, unele sunt termopolimerizabile, altele autopolimerizabile și aderă la șeile protetice prin compoziția chimică asemănătoare sau prin intermediul unui adeziv special. În Tg.-Mureș la Clinica de Protetică dentară s-a practicat rebazarea protezelor cu materiale doar temporar moi din grupa copolimerilor acrilici, produsul Hydro-Cast (7). În București ca materiale de căptușire permanent moi s-au utilizat produsele Soft-Oryl din grupa siliconilor (10) și Superacryl plasticizat cu Salol (4). Acrilatele elastice au o compoziție chimică asemănătoare celor de consistență rigidă, dar conțin un plastifiant.

Aceste materiale reziliente folosite pentru căptușirea protezelor dentare prezintă următoarele deficiențe:

1. rezistență redusă la abrazi;

2. rezistență redusă la rupere;

3. absorbția apei;

4. își pierde elasticitatea în timp;

5. între suprafața bazei și căptușeală apar soluții de continuitate în care se infiltrează saliva, resturi alimentare și se dezvoltă colonii de Candida albicans, având consecințe nefavorabile pentru igiena bucală;

6. desprindere de suprafața bazei protezei, aderența fiind temporară, de câteva luni;

7. rezistență redusă în timp datorită modificărilor fizico-chimice de îmbătrânire.

Utilizarea materialelor reziliente a fost restrânsă de îmbătrânirea lor în timp relativ scurt, între 4-24 luni, ce duce la pierderea în mare parte a elasticității și la un aspect dezagreabil.

Recent au apărut materiale elastice noi: cauciucul poliuretan, cauciucul poliofosfazin, rășina fluoropolimer, fluor elastomerul polifosfazin, polimeri sau copolimeri elastici, siliconi auto- și termopolimerizabili.

Noile materiale prezintă următoarele avantaje:

1. se adaptează perfect la câmpul protetic deficitar;

2. au o adeziune foarte bună la baza protezei;

3. nu își pierde elasticitatea în timp datorită presiunilor ocluzale sau substanțelor de dezinfecție și curățire;

4. rezistență bună la abrazi;

5. biocompatibilitate;
6. sunt hidrofile;
7. își păstrează culoarea în timp;
8. nu au gust sau miros.

Utilizând aceste materiale, protezele cu căptușeală rezilientă nu mai sunt rezolvări protetice cu caracter provizoriu, ci de lungă durată.

În literatura de specialitate mondială se prezintă multe succese obținute în utilizarea protezelor cu șei reziliente. Cea mai lungă perioadă de testare a fost de 6 ani, dar au apărut observațiile lui *Wright* (1994), prezentând cazuri clinice în care pacienții au purtat proteze totale mandibulare cu căptușeală de silicon termopolimerizabil Molloplast B până la 9 ani.

Unii autori susțin că în timpul masticației nu apar șocuri, dar alții au arătat existența lor. *Kawano* și colab. (1994) au studiat funcția de amortizare a șocurilor masticatorii a patru materiale reziliente de căptușeală a protezelor. Materialele testate au fost: Super Soft (SS) acrilat elastic, Kurepeet-Dough (KD) fluoropolimer, Molteno Soft (MS) poliuretan și Molloplast B (MB) silicon termopolimerizabil. Primele două materiale distribuie mai echilibrat presiunile ocluzale transmise către câmpul protetic, iar ultimele două prezintă amortizare de șoc mai semnificativă. Amortizarea șocului depinde de compoziția chimică a materialelor și valoarea ei scade cu timpul. Nu s-au observat diferențe semnificative, când grosimea materialelor de căptușeală era de 1,2 sau 2,4 mm. *Bascom* (1) relatează că pacienții au senzația "minge de cauciuc" în timpul masticației când materialele elastice ca siliconul sunt utilizate într-o grosime mai mare de 1,5 mm. Astfel, căptușeala rezilientă a protezei care atenuază excelent presiunile ocluzale, poate avea efect asupra forțelor de masticație. Cu timpul elasticitatea scade la toate materialele, făcând excepție Molloplast B, devenind mai elastic. Materialele reziliente care sunt polimeri devin mai rigide, cauza fiind probabil continuarea procesului de polimerizare. Absorbția apei este mai scăzută la materialele mai reziliente (MS, MB). MB prezintă cea mai scăzută absorbție de apă, pentru că nu conține plastifiant în compoziția sa.

Dootz și colab. (1992, 1993) au efectuat cercetări asupra a 11 materiale de căptușeală rezilientă a protezelor. S-au testat 3 tipuri de materiale: 1. polimeri sau copolimeri elastici (Durasoft, Coe Super, Pro Tech, Justi Soft, Verno-Soft, Velvsoft, Soft-Pak, Flexor); 2. siliconi (Prolastic, Molloplast B); 3. fluorelastomer polifosfazen (Novus). S-a măsurat rezistența la rupere și tracțiune, procentul de elongație și duritatea materialelor. Datele obținute asigură informații utile pentru medicii stomatologi în alegerea materialului cel mai corespunzător fiecărei situații clinice.

Firmele producătoare de materiale dentare livrează o mare varietate de materiale elastice și își diversifică în continuu gama produselor. De

exemplu firma VOCO din Germania produce pentru rebazarea protezelor cu căptușeală rezilientă 3 tipuri de materiale elastice: 1. Ufi Gel (temporar) în cazuri de urgență pentru o perioadă scurtă de timp. Este un material plastic, transparent, poli- și dimetacrilat, care se prezintă sub formă de pulbere și lichid; 2. Ufi Gel P (permanent); 3. Ufi Gel L sunt materiale cu caracter de lungă durată. Ufi Gel P este silicon autopolimerizabil, sistem pastă-pastă și Ufi Gel L este silicon termopolimerizabil monofazic.

Protezele totale mandibulare având căptușeală rezilientă menajează mucoasa sensibilă, dureroasă sau ulcerată în urma traumatismelor cauzate de purtarea protezelor cu șei rigide. Căptușeala elastică a protezei poate reduce resorbția osoasă a creștelor alveolare prin amortizarea și repartizarea judicioasă a presiunilor ocluzale, asigurând și umezirea suprafeței.

Protezele cu șei reziliente obțin integrarea biologică în scurt timp, fapt ce poate fi demonstrat obiectiv și subiectiv. Obiectiv, nu apar leziunile specifice stomatitei protetice, probele funcționale și testele de electromiografie, tensiometrie electrică rezistivă și tahometrie (4), indică eficiență masticatorie curând după inserarea protezei având șeile reziliente. Subiectiv, pacienții se acomodează cu aceste proteze în scurt timp, menținerea și stabilitatea lor fiind foarte bună, masticatia este eficientă, asigurând confort pacientului.

Bibliografie

1. *Bascom P.W.*: Resilient denture base materials. J. Prosthet. Dent. 1966, 16, 646-649;
2. *Bergman B., Carlsson G.E.*: Clinical long-term study of complete denture wearers. J. Prosthet. Dent. 1985, 53, 56-61;
3. *Bratu D.* et al.: Materiale dentare. Materiale utilizate în laboratorul de tehnică dentară. Vol. III. Editura Helicon, Timișoara, 1994, 430-437;
4. *Donciu V.* et al.: Proteza totală. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1994, 165-168;
5. *Dootz E.R., Koran A., Craig R.G.*: Comparison of physical properties of 11 soft denture liners. J. Prosthet. Dent. 1992, 67, 707-712;
6. *Dootz E.R., Koran A., Craig R.G.*: Physical property comparison of 11 soft denture lining materials as a function of accelerated aging. J. Prosthet. Dent. 1993, 69, 114-119;
7. *Jeremia L., Mocanu-Bardac Venera, Cseh Z.*: Tehnici dentare speciale de protezare totală. Editura Medicală, București, 1981, 73-74;
8. *Kawano F.* et al.: Influence of soft lining materials on pressure distribution. J. Prosthet. Dent. 1991, 65, 567-575;
9. *Kawano F.* et al.: Shock-absorbing behaviour of four processed soft denture liners. J. Prosthet. Dent. 1994, 72, 599-605;

10. *Rindaşu I.*: Proteze dentare vol. II. Editura Medicală, Bucureşti. 1993, 344-345;

11. *Wright P.S.*: Composition and properties of soft lining materials for acrylic dentures. J. Dent. 1981, 9, 210-223;

12. *Wright P.S.*: The success and failure of denture soft-lining materials in clinical use. J. Dent. 1984, 12, 319-327;

13. *Wright P.S.*: Observations on long-term use of a soft-lining material for mandibular complete dentures. J. Prosthet. Dent. 1994, 72, 385-392.

SOFT-LINING OF MANDIBULAR COMPLETE DENTURES

Melinda Székely, Simona Anca

The most common reason reported for the need of a soft-lined mandibular denture is difficulty of chewing, chronic supporting tissue soreness, persistent pain or traumatic ulceration under a conventional denture with hard denture base. Soft denture liners eliminate or reduce the pain or discomfort of denture wearers. During function the soft denture liners distribute pressure under dentures more evenly, reduce the impact force transmitted to the supporting structures and act as damping materials.

The authors, based on the data obtained from the special literature, present the soft denture lining materials, their physical and biological properties. This information should be useful to clinicians when they select materials for their patients with prosthetic problems.

Sosit la redacţie: 25.05.1995

PROBLEME DE FARMACIE

BIOANORGANIKUS ELEMELK — Mg^{2+} ÉS Zn^{2+} — ÉS TETRACIKLIN KÖLCSÖNHATÁSÁNAK FIZIKAI-KÉMIAI VIZSGÁLATA

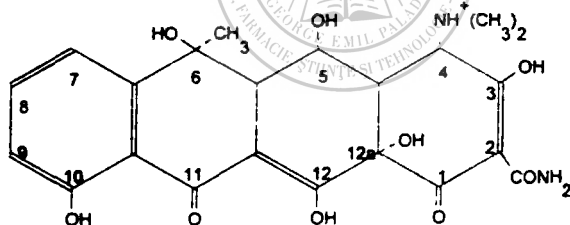
Dudutz Gyöngyi*, K. Ajtay Mária** Ferecz L.

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem

* Gyógyszerpar és Biotechnológia Tanszék. ** Toxikológia Tanszék

A tetraciklinek különböző *Sterptomyces* fajok termelte naftacén-karboxamid lineárisan anellált négy gyűrűs szerkezetű antibiotikumok.

Komplekképző hajlamuk következtében az egyes fémek ionjaival (Ca, Mg, Cu, Fe, Zn stb.) különböző arányban reagálnak a környezet pH-jától, valamint a gyűrűs rendszerhez kapcsolódó szubsztituensektől (pl. 7-klórtetraciklin, 5-oxitetraciklin, 6-demetiltetraciklin, 6-demetil-7-klórtetraciklin) függően (1,2,3).



A komplekképzés befolyásolja az antibiotikum felszívódását, ezért ellenjavallt a kalciumban gazdag tej és tejtermékek fogyasztása, illetve Ca^{2+} , Mg^{2+} és Al^{3+} ionokat tartalmazó antacid szerek egyidejű alkalmazása a tetraciklinnel kezelt betegeknél.

A tetraciklinek komplekképző hajlama szerepet játszik egyes fémionok katalizálta enzimatisus folyamatok hatásmechanizmusának módosításában, és a tetraciklinek és egyes biopolimérek között fémionok közvetítésével kialakuló kötések létrejöttében is (pl. tetraciklinek kötődése albuminokhoz, DNS-hez) (4, 11).

A tetraciklinek biodisponibilitása nagymértékben függ a proteinhez kötött és a szabad forma arányától, illetve a kalcium és magnézium ionokkal alkotott semleges komplexek plazma koncentrációjától (5, 6).

A vér kalcium és magnézium molkoncentrációja több nagyságrenddel nagyobb, mint a tetraciklin megszokott terápiás szintje. Így a mono-, di- illetve trinukleáris komplexek képződésének lehetősége is adott. Ezen vegyületek kialakulásában a $C_{10}C_{11}$, $C_{12}C_1$, C_2C_3 valamint a C_{12a} és N helyzetek vesznek részt. A gyűrűkhöz kapcsolódó elektronvonzó csoportok csökkentik a komplexképző helyzetek elektronsűrűségét (pl. a C_7 helyzetű klór) (6).

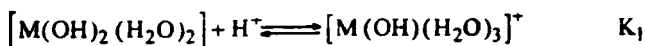
A fenti adatok ismeretében vizsgáltuk a tetraciklin kölcsönhatását magnézium és cink ionokkal potenciometriás módszer segítségével. A Mg^{2+} koncentráció a vizsgált próbákban megegyezett a vérérum magnéziumion koncentrációjával.

Anyag és módszer

A Mg^{2+} és Zn^{2+} tetraciklinklórhidráttal való kölcsönhatása eredményeként keletkező komplex vegyületek stabilitási állandójának meghatározása céljából mértük a $10^{-3}M$ koncentrációjú fémion (Mg^{2+} , Zn^{2+}) és $10^{-3}M$ NaOH együttes oldarának pH változását $10^{-3}M$ koncentrációjú sósav oldat hozzáadására. A méréseket tetraciklin jelenlétében megismételtük 1 tetraciklin: 10 fémion, illetve 1 tetraciklin: 5 fémion mól-arány mellett. A próbák állandó ionerősségét $10^{-2}M$ koncentrációjú KCl biztosította.

Eredmények és megbeszélés

A stabilitási állandókat a lépcsőzetes komplexképződés elve alapján (9) a titrálási görbék szolgáltatata adatok felhasználásával határoztuk meg. A szabad fémion koncentráció kiszámításánál - mivel a komplexképző fémion főleg jelenlétében végeztük a méréseket - figyelembe vettük a magnézium, illetve a cink akvakomplexeinek képződési állandóit a vizsgált pH tartományban (pH 3-6). Ezeket az értékeket a bázisok protonálódási állandójának meghatározására szolgáló módszer szerint az alábbi egyensúly alapján számoltuk:



Az eredményeket az 1. táblázat tartalmazza.

1. Táblázat.

A Mg^{2+} és Zn^{2+} akvakomplexeinek képződési állandói

Rendszer	$\lg K_1$	K_1	$\lg K_2$	K_2
$Mg^{2+} - H_2O$	4,20	$1,60 \cdot 10^4$	3,45	$2,82 \cdot 10^3$
$Zn^{2+} - H_2O$	4,00	$1,00 \cdot 10^4$	3,40	$2,52 \cdot 10^3$

A ligandum nélkül, illetve a ligandum jelenlétében végzett titrálások esetében az adott pH-n mért sósavfogyások különbsége (n_{HCl}) éppen a komplexben kötött fémionok molszámának felel meg. Ezt elosztva az oldatban jelenlevő, ligandumok molszámával (n_T) magkaptuk az $\bar{n}$ értékét (a komplexben az egy ligandum által kötött fémionok átlagos molszámát).

$$\bar{n} = \frac{n_{HCl}}{n_T} \quad (1)$$

A szabad fémion koncentrációt, $[M^{2+}]$, a (2) összefüggés segítségével számítottuk ki:

$$[M^{2+}] = \frac{([M^{2+}]_{\text{össz}} - n_{HCl}) \cdot 1000}{(K_1 K_2 [H^+]^2 + K_1 [H^+] + 1) \cdot (V + \Delta V)} \quad (2)$$

ahol $(V + \Delta V)$ az oldat össztérfogata.

Az $\bar{n}$ értékét a szabad fémion koncentráció negatív logaritmusának ($-\lg [M^{2+}]$) függvényében ábrázolva a képződési görbéket nyertük, amelyekről az $\bar{n}=1,5$, illetve $\bar{n}=2,5$ értékénél a stabilitási állandók logaritmusai a megfelelő pH tartományban közvetlenül leolvashatók.

A kapott értékeket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. Táblázat

A $Mg^{2+} - T$ és $Zn^{2+} - T$ komplex stabilitási állandói

Rendszer	pH tartomány	Képződési arány	Stabilitási állandó
$Mg^{2+} - T$	3,25 - 7,00	3 : 1	$6,17 \cdot 10^3$
$Zn^{2+} - T$	3,50 - 6,80	2 : 1	$1,91 \cdot 10^3$

Következtetések

1. Vizsgálataink igazolták a Mg^{2+} illetve Zn^{2+} kölcsönhatását tetraciklinnel.

2. A Mg^{2+} -tetraciklin rendszer potenciometriás vizsgálatával 3,25-7,00 pH között egy 3:1 arányú komplexet mutattunk ki, amelynek stabilitási állandója $6,17 \cdot 10^3$.

3. A Zn^{2+} - tetraciklin rendszer ugyanazon potenciometriás vizsgálata során egy 2:1 arányú komplexet találtunk a 3,50-6,80 pH tartományban, amelynek stabilitási állandója $1,91 \cdot 10^3$.

4. A vizsgált körülmények között, hig vizes oldatban, pH=4 körül az észlelt többmagvú komplexek stabilitási állandóinak 10^3 nagyságrendje gyenge kölcsönhatásra és a tetraciklin - fémion - víz vegyes komplexek keletkezésének valószínűségére utal, amelyeknek nincs lényeges szerepük a tetraciklin biodisponibilitásának módosításában.

Irodalom

1. Szász Gy.: Gyógyszerési kémia, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1983, 695-664;

2. Smith R.M., Martell A.K.: Critical Stability Constants, Plenum Press. New-York, London, 1985, 370-371;

3. Cionga E.G., Avram L.C.: Medicamente chimioterapice, Dacia, Cluj, 1978, 248-273;

4. Kiss T., Sóvágó I., Gergely A.: Critical Survey of Stability Constants of Complexes of Glycine, Pure and Appl. Chem., 1991, 63, 597-638;

5. Jogun K.H., Stezowski J.J.: Chemical-Structural Properties of Tetracycline derivatives. 2. Coordination and Conformational Aspects of Oxytetracycline Metal Ion Complexation, J.Am. Chem. Soc., 1976, 98, 6018-6026;

6. Lambs L., Brion M., Berthon G.: Metal Ion- Tetracycline Interactions in Biological Fluids, Part. 4. Potential influence of Ca^{2+} and Mg^{2+} Ions on the Bioavailability of Chlortetracycline and Demethylchlortetracycline as Expected from Their Computer - Simulated Distributions in Blood Plasma, Inorg. Chim. Acta, 1985, 106, 151-158;

7. Goodman L., Gilman A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6. ed., Mc. Millan Publishing Company, New York, 1985, 1170-1179.

8. Popescu E.A.: Corespondență cu cititorii, Produse farmaceutice, 1985, 57-66;

9. Beck M.T., Nagypál L.: Chemistry of Complex Equilibria, Ellis Horwood, Chichester, 1990.

10. *Inczédy J.*: Komplex egyensúlyok alkalmazása, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1970, 25-27, 81-92;

11. *Rácz I.*: Gyógyszerformulálás, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1984, 224-225.

PHYSICO-CHEMICAL STUDY OF TETRACYCLINE AND BIOELEMENTS (Mg^{2+} AND Zn^{2+}) INTERACTIONS

Gyöngyi Dudutz, Mária Kincses-Ajtay, L. Ferencz

The study of the optimization of therapeutical effects of pharmaceutical substances by their dosage form design (adequate bioavailability and reasonable administration according to their physico-chemical and pharmaceutical properties) plays a special role in the present stage of pharmaceutical research.

We have studied the pharmacon - bioanorganical substance interaction. We followed the interaction between Tetracycline and some bioelements (Zn and Mg). The result of this reaction is a complex formation in molar ratios 2:1 for Zn^{2+} - Tetracycline and 3:1 for Mg^{2+} - Tetracycline, respectively.

We studied complex-formation with potentiometrical methods. To characterize these interactions we calculated stability constants. The obtained values for K_2 and K_3 are $1.91 \cdot 10^3$ and $6.17 \cdot 10^3$, respectively.

According to the stability constants' order we suppose that the observed interactions do not influence the therapeutical effects of Tetracycline.

A szerkesztőségbe érkezett: 1994. április 11.-én.

MEDICI ILUȘTRI ÎN "BIOGRAPHISCHES LEXIKON" DE I.FISCHER

A. Cojocaru

Disciplina de istoria medicinei
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Lucrare de referință, "*Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte der letzten fünfzig Jahre*" (3) înmănușează datele biobibliografice ale celor mai renumiți medici de la sfârșitul veacului trecut și începutul secolului nostru (1880-1930).

Lexiconul lui Fischer, totalizând 1741 pagini, rezultanta unor ample studii și consultări (printre care și ale profesorilor Valeriu Lucian Bologa și Gheorghe Zaharia Petrescu) reprezintă continuarea celebrului "*Biographisches Lexikon der hervorragenden Aerzte aller Zeiten und Völker*" apărut sub redacția lui A. Wernich (vol.I) și E.Gurlt (vol. II-VT) între anii 1884-1888 (6).

Sunt incluși aici reprezentanți de marcă ai *morfologiei, fiziologiei și medicinei universale*: Abderhalden, d'Arsonval, Aschoff, Banting, von Behring, Binet, Cushing, Du Bois-Reymond, Ehrlich, Einthoven, Freud, Fulton, Heymans, Kitasato, Koch, Landsteiner, Langerhans, Leriche, Latarjet, Meciniov, Meyerhof, Pavlov, Ramon y Cajal, Recklinghausen, Richet, Röntgen, Rouvière, Schweitzer, Sigerist, Starling, Vaquez, Wassermann, Wenckebach, Yersin, Zondek, pentru a cita doar câteva din cele mai celebre nume asupra cărora cititorul poate fi informat prin succintele "monografii" ale lexiconului.

Selecția vienezului Fischer este desigur opțiunea sa. Ludwig Fleck (1896-1961), microbiolog polonez și teoretician al științei, care a traversat cu demnitate ororile fascismului face remarcă că: "Das Denken des Einzelnen... ist bestimmt durch den Denkstil, der sich in einer bestimmten kulturhistorischen Situation im sozialen Interaktionsfeld eines Denkkollektion entwickelt" (citat de Josef Neumann) (4).

Este interesant ca atare pentru noi de văzut în ce măsură cărturarul vienez a considerat demne de a fi reținute contribuțiile medicilor din spațiul geografic românesc la spiritualitatea europeană (1, 2), dat fiind că lexiconul lui Fischer acoperă un vast palmares de personalități medicale.

Din domeniul *științelor biologice fundamentale* sunt menționați: dintre morfologi, anatomistul Victor Papilian (Cluj), remarcabil om de cultură, István Apáthy, profesor de zoologie și anatomie comparată (Cluj), poet și nuvelist și anatomopatologul Titu Vasiliu (Cluj), fără a fi omiși precursori ai învățământului anatomic modern ca Nicolae Kretzulescu, autorul primului manual didactic românesc, "Manual de anatomie descriptivă" (București, 1843) și Leo Davida (Cluj); dintre fiziologi, Ioan Athanasiu (București), Nándor Klug (Cluj), László Udránszky (Cluj) și Ioan I. Nițescu (București și Cluj); dintre microbiologi, virusologi și imunologi, Ion Cantacuzino (profesor de medicină experimentală la București, directorul Institutului ce-i poartă astăzi numele), Alexandru Slătineanu (Iași), Constantin Levaditi (savant format la școala lui Victor Babeș, microbiolog, virusolog, imunolog și sifiligraf stabilit la Paris, "wo er eine ausgedehnte wissenschaftliche Tätigkeit entfaltet" (3) și profesor la Cluj unde a predat pentru o scurtă perioadă de timp cunoștințele unei noi științe în epocă, pe care a fondat-o împreună cu alți cercetători-inframicrobiologia); dintre farmacologi, Nicolae Măldărescu (București), unul din creatorii Farmacopeei Române din 1893, Sándor Ajtai (Cluj), profesor de patologie generală și farmacologie și Zaharia Petrescu (profesor de terapie și materia medica la București); dintre parazitologi, Nicolae Gh. Leon (Iași); dintre patologi, József Lőte (profesor de patologie generală și experimentală la Cluj); dintre chimiști, Constantin I. Istrate (profesor de chimie organică la București) și Aurel Babeș, fratele lui Victor Babeș - căruia lexiconul lui Wernich și Gurlt (6) îi consacră o substanțială monografie - profesor la Școala superioară de medicină veterinară din București.

Clinica și patologia medicală este amplu reprezentată în lexiconul lui Fischer de personalități din domeniul medicinei interne, neurologiei, psihiatriei, endocrinologiei, dermatologiei, balneologiei, pediatriei.

Dintre interniști figurează Nicolae Kalinderu (București), Constantin Bacaloglu (București), Daniel Danielopolu (savantul care a fondat mai târziu Institutul de fiziologie normală și patologică din București ce-i poartă numele), Miklós Jancsó (Cluj), Dimitrie Ionescu (București), inițial profesor de farmacologie, Emanoil Riegler (profesor de terapeutică la Iași), Zsigmond Purjesz (Cluj), fondator de școală animat de o gândire clinică modernă, autorul unui valoros tratat de boli interne și Iuliu Hațieganu, celebrul profesor clujean, care făcând o veritabilă sinteză a cunoștințelor de patologie internă ale maestrului său Purjesz, a școlii medicale vieneze, a clinicii franceze și a tradițiilor clinice românești, a imprimat Școlii de clinică medicală din Cluj pe care a creat-o, inconfundabila sa personalitate.

Neurologia și psihiatria sunt ilustrate de savantul Gheorghe Marinescu (București), fondatorul Școlii românești de neurologie, Christea Ștefan Buicliu (neuropsihiatru și medicul șef al Spitalului Brâncovenesc din București), reputatul neuropsihiatru Károly Lechner (Cluj), Ioan Minea,

elevul lui Gheorghe Marinescu, Alexandru Obregia (București), mentorul Școlii psihiatrice românești (inițial profesor de histologie) și maestrul lui Constantin Urechia care a condus Catedra de psihiatrie a Facultății de medicină din Cluj, menționat de asemenea de Fischer în lucrarea sa.

Nu lipsesc din "Biographisches Lexikon" savantul Constantin Parhon (Iași și București), fondatorul endocrinologiei românești, dermatologul Mihail Petrini - Galatz (București), Gheorghe Zaharia Petrescu (București), dermatolog și iatroistoriograf de marcă, dermatologul Tamás (Thomas von Csépanfalva) Marschalkó (Cluj), balneologul Marius Sturza (Cluj).

Dintre profesorii de pediatrie Fischer îi include pe Gusztáv Geisersich (Cluj), Titu Gane (Cluj), Mihail Manicatlă (București) și Gheorghe Popoviciu cu formație științifică de fiziolog (Cluj).

Un palmares larg de personalități medicale din spațiul carpatodanubiano-pontic ne sunt oferite în "Biographisches Lexikon" de *clinica și patologia chirurgicală*.

Dintre chirurghi, I. Fischer îi menționează pe Constantin Severeanu Dumitrescu (București), promotorul radiologiei medicale în România și iatroistoriograf, George Assaky (București), reputat anatomist și chirurg, directorul Institutului de Chirurgie și ulterior al celui de ginecologie, Constantin Anghelescu (București), fost și ministru al Instrucțiunii publice în perioada interbelică, Atanase Demosthen (București), medic militar, general, chirurg, șef al Spitalului Militar și fondatorul periodicului "Revista sanitară militară", Thoma Ionescu (București), anatomist și eminent chirurg, creatorul Școlii românești de chirurgie modernă, Dimitrie Gerota (București), elevul lui Thoma Ionescu, profesor de anatomie topografică și chirurgie experimentală, Iacob Iacobovici (Cluj), unul din cei mai de seamă discipoli ai lui Thoma Ionescu, el însuși maestrul multor chirurghi eminenți din Transilvania și Banat. Un spațiu notabil este rezervat lui Victor Gomoiu (București), doctor docent, chirurg de excepție și fondatorul "Societății Române de Istoria Medicinii" (1929).

Dintre medicii consacrați ca obstetricieni și ginecologi Fischer îi include în lexiconul său pe Constantin Daniel, director al Institutului de Ginecologie de la Spitalul Colțea, Dénes Szabó (Cluj), Eugen von Konrad (Oradea) și Fritz Süssmann (Sibiu).

Dintre oftalmologi figurează Gheorghe Crăiniceanu (Iași), originar din Banat, promovat "Oberstabsarzt der rumänischen Armee" (3), igienist și bibliograf, Nicolae Manolescu (București), fondatorul oftalmologiei științifice moderne, Vilmos (Wilhelm) Schulek, Károly Hoor (Karl von Horocz) și József Imre, profesori de oftalmologie la Cluj înainte de toamna anului 1919 când au fost inaugurate cursurile în limba română la Universitatea din Cluj, August Fabritius (Brașov), Gheorghe Stănculeanu (București) și Dumitru Michail (București și Cluj), elev al lui Stănculeanu.

Lexiconul lui Fischer ilustrează de asemenea perioada istorică menționată cu personalități marcante din domeniul *igienei, medicinei legale și istoriei medicinei*.

Dintre igienişti sunt incluşi: savantul Iuliu Moldovan (Cluj), fondatorul Institutului de igienă, Vasile Sion (Iaşi şi Bucureşti), József Fodor (Joseph von Fodor), reputat igienist, care a predat la Cluj medicina socială, Eduard Gusbeth, medic practician braşovean, autorul unor valoroase lucrări printre care "Zur Geschichte der Sanitätsverhältnisse in Kronstadt" (Braşov, 1884) şi Charles Laugier, născut la Craiova, cu studii de igienă făcute la Paris care revine în oraşul natal unde funcţionează ca profesor şi director al şcolii sanitare din localitate.

Dintre legişti sunt menţionaţi Mina Minovici (Bucureşti), fondatorul Şcolii româneşti de medicină legală, Gheorghe Bogdan (Iaşi), Sándor Ajtai (Cluj), cu formaţie de patolog general şi farmacolog şi Balázs Kenyeres (Cluj).

Din domeniul istoriei medicinei, informaţii amănunţite găsim despre profesorul lyonez Jules Guiart "acest mare prieten al ţării noastre" (2) care între anii 1921-1930 a ţinut prelegeri de istoria medicinei la Cluj şi despre Valeriu L. Bologa (Cluj), discipolul lui Jules Guiart, care continuând opera generoasă a maestrului său, prin personalitatea sa inconfundabilă şi impresionanta sa cultură îşi va pune definitiv amprenta asupra evoluţiei iatroistoriografiei româneşti. Valeriu Bologa are printre altele meritul de a fi revigorat peste veacuri tradiţia umaniştilor Renaşterii, ştiut fiind că "umanismul renescentist şi-a fixat drept obiectiv o cunoaştere atotcuprinzătoare şi, în zelul său enciclopedic, nu o dată a depăşit barierele ce despărţeau diferitele zone ale cunoaşterii" (5).

Parcursul datelor biobibliografice ale medicilor români şi de alte naţionalităţi aparţinând fecunde perioade investigate de Fischer (1880-1930) atestă că medicina românească a avut în perioada istorică consemnată de autor, incontestabil, o pregnantă *vocaţie europeană*, care s-a menţinut cu toate vicisitudinile istoriei, constantă până astăzi.

Marea majoritate a medicilor menţionaţi de iatroistoriograful vienez şi-au făcut studiile în prestigioase universităţi europene cu măştri iluştri ai căror colaboratori au fost, devenind la rândul lor în propria patrie şefi de şcoală.

Mulţi dintre medicii ale căror biobibliografii le consemnează Fischer n-au fost numai mesageri ai ştiinţei din patria lor ci şi autentici savanţi de prestigiu european. Constantin Levaditi, de pildă, savantul căruia Fischer îi consacră în cartea sa un spaţiu notabil, a contribuit prin remarcabilele sale descoperiri făcute la Institutul Pasteur din Paris, nu numai la formarea ştiinţifică a tinerilor medici români dar şi la progresul ştiinţei franceze.

În medicina europeană s-a integrat astfel organic de-a lungul secolelor, păstrându-şi identitatea culturală şi lingvistică, contribuţia deloc neglijabilă a medicilor români şi de alte naţionalităţi din spaţiul geografic

românesc, în pofida tranzațiilor teritoriale caduce ale marilor imperii, așezate rând pe rând de curgerea implacabilă a Timpului, cu solicitudine dar fără regrete, în "muzeul de antichități" al istoriei universale.

În fine, "Biographisches Lexikon" al lui *Fischer* reliefează cu o mare forță expresivă pentru cititorul avizat, utilitatea cooperării pentru progresul medicinei între savanți de naționalități diferite, necesitatea cunoașterii reciproce a culturilor, justetea neohipocratismului și noblețea umanismului ca orientare axiologică a omului de știință.

Bibliografie

1. *Bologa V.L.* et al.: Istoria medicinei universale, Editura Medicală, București, 1970;

2. *Bologa V.L.* et al.: Istoria medicinei românești, Editura Medicală, București, 1972;

3. *Fischer I.*: Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte der letzten fünfzig Jahre, Band I-II, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin, 1962;

4. *Neumann J.*: Der historisch-soziale Ansatz medizinischer Wissenschaftstheorie von Ludwig Fleck (1896-1961), Sudhoffs Archiv, 1989, Band 73, Heft 1, S. 12-25;

5. *Spielmann J.*: Restituiri istorico-medicale, Editura Kriterion, București, 1980, 12;

6. *Wernich A., Gurlt E.*: Biographisches Lexikon der hervorragenden Aerzte aller Zeiten und Völker, Band I-VI, Urban & Schwarzenberg, Wien-Leipzig, 1884-1888.

FAMOUS DOCTORS IN "BIOGRAPHISCHES LEXIKON" BY I.FISCHER

A. Căjocaru

In "BI" published by I.Fischer in 1962, the author investigates the way in which the lexicon reflects the major contributions to the promotion of the European medicine of doctors belonging to the Romanian geographic area, between 1880-1930.

Personalities of the medical life are recorded in the lexicon. Their scientific and didactic contributions marked the progress of different medical fields and afferent academic teaching, such as: fundamental biologic sciences, internal medicine, neurology, psychiatry, balneology, endocrinology, dermatology, pediatrics, surgery, hygiene, forensic medicine and history of medicine.

The article underlines the European vocation of the Romanian medicine, the importance of collaboration among scientists of different nationalities and the necessity of a mutual knowledge of cultures. These ideas pervade both volumes of the Viennese historiographer's lexicon.

Sosit la redacție: 25.05.1994

MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE - RECENZII

ZILELE FRANCO-ROMÂNE DE PEDIATRIE. LILLE, 4-6 SEPTEMBRIE 1995

În zilele de 4-6 septembrie 1995 au avut loc la Facultatea de Medicină a Universității Catolice din Lille (Franța) *Zilele Franco-Române de Pediatrie*, în organizarea menționatei facultăți și a Universității de Medicină și Farmacie din Tg.-Mureș. Reuniunea s-a situat pe linia colaborării dintre facultățile de medicină de expresie franceză (la două din cele patru reuniuni franco-române organizate la Tg.-Mureș au participat și colegi din Lille).

Programul dens al reuniunii a fost susținut în special de personalul școlii de pediatrie a profesorului Jacques Cousin de la Spitalul Saint Antoine. Profesorul Cousin și-a prezentat experiența în legătură cu sindromul de fragilitate a cromozomului X (Xqfra), cea mai frecventă cauză de retardare mintală ereditară. Boala se caracterizează cariotipic prin fragilitatea extremității distale a brațului lung al cromozomului X în urma unei mutații constând din expansiunea progresivă a trei nucleotide CGG; modificarea poate fi pusă în evidență printr-o metodă PCR rapidă. Malformația se întâlnește o dată la 1500 băieți și la 2500 fete, confirmând existența retardării mintale la sexul masculin, observată încă din secolul trecut. Se caracterizează clinic prin dismorfie facială (frunte înaltă, bărbie proeminentă, macrostomie cu macroglosie, urechi clăpăuge), encefalopatie manifestată prin întârzierea vorbirii, tulburări de comportament și macrorhidie. În lipsa unei terapii eficiente de inginerie genetică, se aplică, în funcție de importanța tulburărilor psihice, un tratament sedativ. Se impune însă executarea prenatală a PCR în familiile în care a mai fost întâlnită boala.

Profesorul G. Vittu a prezentat câteva aspecte particulare și subtile ale examenului clinic al noului născut; examenul neurologic a fost prezentat sub formă de film.

Alte subiecte de actualitate au fost boala cu membrane hialine (E. Kohen), cașexia diencefalică (F. Dusol), sindromul Solomon și sindromul Bourneville (S. Sukno), principii de alimentare parenterală la prematur (A. Bourlet), prevenția infecțiilor nosocomiale în spitalul de pediatrie (E. Oosterlinck). Au fost interesante și comunicările scurte cu privire la un neuroblastom manifestat prin sindrom Claude-Horner (A. Vic), metodă

rapidă de identificare și antibiogramă a germenilor izolați prin hemocultură (S. Goffart), corpi străini intrabronșici (M. Scalbert), boală Willebrand cu expresie neonatală (J.L. Demory), ruptură hiperprematură de membrane (E. Kauffmann).

Participanții români (3 medici și 7 studenți) au prezentat lucrările: Modificări microscopice în organele limfoide ale copiilor infectați cu HIV (G. Simu); Studiul proteinei S a coagulării în infecțiile neonatale (Ana Popescu); Semnificația modificării proteinelor din lichidul cefalorahidian în meningitele acute (Domnica Butiurcă); Intoxicații acute cu agenți corosivi la copii (Monica Marton); Valvele uretrei posterioare, cauză a insuficienței renale cronice (A. Popescu).

Reuniunea a inclus și o întâlnire a unității de diagnostic antenatal a Spitalului Saint Philibert (secția de ginecologie - obstetrică a profesorului Houze de l'Aulnoit) care se ocupă cu depistarea ecografică antenatală a malformațiilor. S-au prezentat cazuri de lipom intrarahidian, sindrom Meckel (encefalită occipitală, rinichi polichistici, polidactilie), situs inversus izolat al stomacului, rinichi hiperecogeni. Profesorul B. Cadore a prezentat o expunere despre experiența facultății libere de medicină din Lille asupra învățământului eticii într-o facultate de medicină, care a impresionat printr-o înaltă erudiție și toleranță.

La propunerea colegilor francezi, reuniunea s-a încheiat printr-o conferință asupra istoriei și culturii dacilor (G. Simu).

De asemenea, participanții au vizitat lactariumul de pe lângă Spitalul Calmette, unde se colectează și se conservă surplusul de lapte matern pentru necesitățile unităților de pediatrie și puericultură.

G.Simu

Prof. dr. Gh. Dănilă:
MEDICAMENTE MODERNE DE SINTEZĂ (vol. I)

Edinura ALL - București, 1994
ISBN 973-9156-43-6

Cartea profesorului Gh. Dănilă (Facultatea de Farmacie Iași) reprezintă o lucrare mult așteptată de către specialiștii din domeniul medicamentului. Lucrarea se adresează îndeosebi acelor care au preocupări în domeniul de sinteză a medicamentului.

Sunt cuprinse un număr de peste o sută de substanțe medicamentoase - în majoritate introduse în ultimul timp în terapeutică.

Substanțele medicamentoase incluse în lucrarea valoroasă a prof. dr. Gh. Dănilă aparțin unor grupe terapeutice importante ca: chimioterapice (sulfonamide, antibiotice, antituberculoase, antimalarice, antitrichomonazice, antivirolice, antimicotice, antihelmintice, citostatice), numeroase grupe de medicamente simptomatice (medicația: sistemului nervos central, sistemului cardiovascular, aparatului respirator, digestiv, analgezice, antiinflamatoare nesteroidiene, hipolipemiante, antihistaminice H_1 , H_2 etc.). Autorul la fiecare substanță prezintă datele cele mai importante privind nomenclatura (IUPAC), structura, proprietățile fizice, acțiunea - acordând o prioritate descrierii sintezei, pe baza unei bibliografii alese cu mult discernământ.

Această culegere constituie un ghid practic foarte util specialiștilor din domeniul de cercetare, producție și învățământ universitar farmaceutic.

Remarcăm, de asemenea forma foarte îngrijită, estetică a cărții, cu formule chimice corect redată. La sfârșitul lucrării, pentru orientarea mai bună a specialiștilor, autorul pune la dispoziție și un index alfabetic al intermediarilor chimici, care apar în cadrul schemelor de sinteză.

Ă. Gyéresi

