

P III 696

Revista de Medicină și Farmacie

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Vol. 1

Vol. 46
Nr. 1-2
2000



U.M.F. Târgu-Mur



* 5 5 0 0 8 6 2 1

Biblioteca Centrală

Publicație a Universității de
Medicină și Farmacie din

Târgu Mureș

ISSN 1221-2229

Adresa

Gheorghe Marinescu nr. 38

4300 Târgu Mureș

Tel. (+40)-65-215551

Fax (+40)-65-210407

Consiliul științific

Prof. dr. Marius Sabău
Rector

Prof. dr. Ōrs Nagy
Prof. dr. Constantin Copotoiu
Prorectori

Conf. dr. Virgil Gliga
Conf. dr. Sorin Popșor
Conf. dr. Maria Dogaru
Decani

Prof. dr. Béla Tókes
Conf. dr. Galafteon Oltean
Conf. dr. Dezso Kovács
Secretari științifici

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar general

Colegiul de redacție

Prof. dr. Alexandru Boțianu
Redactor șef

Carmen Căldăraru
Secretar de redacție

Emilian Carașca
Dan Dobreanu
Grigore Dogaru
Imre Egyed
Sigrid Eșianu
Monica Monea Pop
Lorand Szász
Tibor Szilagyı
Alexandru Șchiopu
Camil E. Vari
Redactori

Ovidiu Popa
Tehnoredactor

Coperta
MasterDruck Târgu Mureș

Referate generale

Tratamentul durerii la copilul cu cancer	1
<i>Maria Despina Baghiu, Romanta Lupșă, Adriana Neghirlă, Oana Mărginean, Reka Balasz, Nicoleta Hurubean</i>	
Imagistica prin rezonanță magnetică în scleroza multiplă și în nevrita optică	9
<i>Rodica Bălașa</i>	
Glandele paratiroide. Scurt istoric al descoperirii glandelor paratiroide și a patologiei asociate lor	21
<i>Angela Borda, Camelia Gliga, Carmen Mărginean</i>	
Tratamentul hormonal în mastopatiile fibrochistice	25
<i>Imola Budan, I. Kun, G. Vasilescu</i>	
A királis gyógyszermolekulák vizsgálatára alkalmazott enantioselectív módszerek	29
<i>Gagyi L., Gyéresi Á.</i>	
Ghid de diagnostic și tratament al parodontitei juvenile	33
<i>A. Monea, Monica Monea Pop</i>	
Chinolonele în practica pediatrică	37
<i>I. Muntean, Iolanda Kusztos, Oana Mărginean</i>	
Principii generale ale obținerii diagnosticului funcțional fetal antepartum și intrapartum	41
<i>L. Nagy</i>	
Substanțe folosite pentru irigarea canalului radicular	45
<i>M. Pop, Monica Monea Pop, A. Monea</i>	
Infecția cu <i>Helicobacter pylori</i> și patologia digestivă superioară	49
<i>Diana Pop Petre, Terezia Crăciun Mureșan, Dana Herța, Rodica Rediș</i>	

Articole originale

Limite și factori de eroare ai antibiogrammei prin metoda concentrațiilor absolute observați în urma studiului chimiorezistenței pe o perioadă de 6 ani	55
<i>Mariana Babu</i>	
Volumul tiroidian și aportul de iod la copii de vârstă școlară din Târgu-Mureș	60
<i>J. Balázs, Adriana Pinteș, C. Buksa, G. Vasilescu</i>	
Pneumectomie dreaptă largită intrapericardică cu rezecția hemicarenei drepte, a peretelui traheal lateral drept și traheoplastie Abbot inversată pentru tumoră obstructivă a bronșiei primitive drepte cu invazie de carenă și atelectazia plămânului drept	64
<i>A. Boțianu, P. Boțianu, Alexandrina Ioniță, Anca Sin, D. Rediș, V. Damian, I. Pribac, Eda Gliga-Baubec, V. Căreianu, D. Fetea, L. Axente</i>	
Prevalența infecției cauzate de virusul hepatitei C la unele grupe populaționale din județul Mureș	74
<i>Monica Dănilă, Cristina Golea, D. Georgescu, Eva Solomon, Cristina Șerban, Mihaela Pop</i>	
Expresia unor markeri de activare ai limfocitelor, ca indicatori ai răspunsului imun celular în infecția HIV	78
<i>Minodora Dobreanu, Rodica Pascu, Carmen Chiriac, Adriana Martin</i>	
Studiul acțiunii antidepressive a unor derivați triciclici cu catenă oximinică substituită	82
<i>Maria T. Dogaru, C. E. Vari, L. Morușciag</i>	
Semnificația proteinuriei la pacienții cu disfuncții tiroidiene	89
<i>Ioana Dulău, A. Șchiopu, J. Balázs, I. Kun</i>	
Considerații privind transplantul cartilajinos în rinoplastii	97
<i>Carmen Friciu, G. Mühlfaş</i>	
Boala neoplazică și bolnavii purtători de calculi biliari	100
<i>Ana Hârșan, Daniela Dobriță, Monica Marton Popovici, Terezia Crăciun Mureșan, Diana Pop Petre</i>	
Aspecte ale tuberculozei pleurale în județul Mureș între anii 1994-1999	104
<i>Gabriela Jimborean, Kinga Simon, Alina Platon, Felicia Gliga, L. Belean, Ioana Fontu</i>	

Sărbătorile de iarnă, abuzurile alimentare și durerea în hipocondrul drept	108
<i>Monica Marton Popovici, Tereza Crăciun Mureșan, Diana Pop Petre</i>	
Chirurgia endoscopică funcțională la pacienții cu sinuzită cronică și astm bronșic.....	111
<i>Lucia Muică, C. Drașoveanu, G. Mühlfay, C. Florea</i>	
Examenul Doppler în explorarea afecțiunilor venoase.....	116
<i>Tereza Mureșan Crăciun, Z. Brassai, I. Țilea, Diana Pop Petre</i>	
Considerații clinico-evolutive și terapeutice asupra laringitelor acute la copil.....	124
<i>Adriana Neagoș, Sanda-Lucia Voicu</i>	
Actualități în tratamentul conservativ al otitei medii supurate acute.....	127
<i>Bianca Oltean, C. Drașoveanu</i>	
Implicații clinice ale hipo-gamaglobulinemiei la bolnavii cu leucemie limfocitară cronică.....	135
<i>G. Oltean, Smaranda Demian, I. Macarie, Alina Dulău, Ana Stan, Bogdana Dorcioman, Claudia Moldovan</i>	
Considerații cu privire la relația dintre refluxul vezico-ureteral și unele particularități ale infecțiilor urinare la vârsta de sugar și copil mic.....	139
<i>Mihaela Patraulea, C. Rusnac</i>	
Algoritm pentru diagnosticul precoce al cancerului rectocolonic.....	142
<i>Diana Pop Petre, Tereza Crăciun Mureșan, Rodica Rediș</i>	

Aspecte endoscopice și histologice gastrice la pacienții cu insuficiență renală cronică.....	145
<i>Violeta Roman, I. Hosu, Ligia Bancu, Simona Băteagă, Simona Mocanu, Cristina Hajdu, G. Popescu, Z. Brassai, C. Duda</i>	
Studiul tulburărilor metabolismului glucidic la pacienții cu boală coronariană confirmată angiografic.....	148
<i>Gina Suci, Daniela Ciomoș, Carmen Crișan, C. Suci</i>	
Experiența noastră în tratamentul otitelor medii seroase.....	153
<i>M. Szócs, C. Drașoveanu, G. Mühlfay, Lucia Muică</i>	
Nivele serice ale unor oligoelemente la bolnavi hipertensivi.....	158
<i>Corina Ureche, Lidia Vaida, Melania Cotoara</i>	

Prezentare de caz

Neurilemom gigant al domului pleural drept cu compresia venei cave superioare.....	162
<i>A. Boțianu, P. Boțianu, Alexandrina Ioniță, Anca Sin, D. Rediș, A. Dobre, Corina Golovei, I. Pribac, Eda Gliga-Baubec, V. Căreianu, D. Fetea</i>	

Istoria medicinei

BUGÁT PÁL (1793-1865) orvosinyelvújító, élete és munkássága.....	168
<i>Rácz Lajos Ernő</i>	



Tratamentul durerii la copilul cu cancer

Maria Despina Baghiu¹, Romanța Lupșa², Adriana Neghirlă³, Oana Mărginean¹,
Reka Balasz¹, Nicoleta Hurubean⁴

Durerea este o experiență senzorială și emoțională dezagreabilă, dată de o leziune tisulară veritabilă sau potențială sau de o descriere cu termeni ce se referă la o asemenea leziune. Receptorii nociceptivi, căile de conducere și mediatorii durerii apar din viața intrauterină, astfel încât astăzi se admite că nou-născutul, chiar și prematurul simt durerea, existând doar o dizabilitate în a o exprima. Durerea la copilul cu cancer este determinată de cauze multiple: boală, tehnici invazive de diagnostic, tratamentul anticanceros, diverse proceduri dureroase efectuate în scop diagnostic sau terapeutic și de cauze incidentale. Diagnosticarea și cuantificarea durerii la copil este dificil de realizat; metodele folosite trebuie adaptate vârstei, dezvoltării intelectuale și psihomotorii a copilului. Terapia durerii la copilul cu cancer este o urgență și trebuie inițiată precoce și eficient. OMS propune o terapie în trepte a durerii, selectând cu grijă analgezicul, doza și calea de administrare cea mai adecvată. Tratamentul medicamentos al durerii include analgezice periferice (AINS) și centrale (opioidi), aneestezice și adjuvante (psihotrope, glucocorticoizi, antispastice, vasodilatatoare s.a.). La fel de importantă este și terapia nemedicamentoasă, psihosocială, care se adresează în egală măsură copiilor, familiilor și personalului de îngrijire. Tratamentul eficient al durerii depinde și de o bună colaborare între medici și asistente. Terapia durerii impune o abordare multidisciplinară, implicând medici din diverse specialități, farmaciști, psihologi, kinetoterapeuți și o legislație adecvată. O bună coordonare a îngrijirilor multidisciplinare s-ar putea realiza pe baza unui ghid de terapie a durerii pentru pacienții de orice vârstă.

Cuvinte cheie: copil, cancer, durere

The pain is a senzorial and unpleasant emotional experience, due to a real or potential tisular lesion or by a description of terms that reports to such a lesion. The nociceptive receivers, the ways of conduction and the pain mediators appears from inreutherin life, thus that today it is admitted the newborn, even the prematurely bom child feels the pain, existing only a disability in the way of expressing. It the pain to the child with cancer is established by many causes: illness, invasives techniques of diagnosis, anticancer treatment, miscellaneous painful procedures performed in diagnostic or therapeutic purpose and incidental causes. The diagnosis and the cuantification of the pain to the child is very difficult to achieve; the methods used must be adjusted to the age and to the intelectual and psyhomotor development of the child. The treatment of the pain to the child with cancer is an urgency and must be initiate precociously and efficiently. OMS proposed a gradual treatment of the pain, selecting carefully the analgesic, the dose and the most adequate way of its administration. The medicamentos treatment of the pain includes the peripheral (AINS) and central (opioids) analgesics, the anestesics and the auxiliaries (psihotropes, glucocorticosteroids, antispastics, vasodilatators, a.a.). Important, as well is the non-medicamentos treatment, psychosocial, ment equally for children, family and care personnel. The efficient treatment of the pain depends also on the good colaboration between doctors and nurses. The treatment of the pain impose a multidisciplinary approaching, involving doctors from different specialities, chemists, psychologists, kinetotherapeuts and an adequate legislation. A good coordination of the multidisciplinary care could be accomplished on the base of a treatment guide of the pain for the patients of any age.

Key words: child, cancer, pain

Durerea este o experiență senzorială și emoțională dezagreabilă, dată de o leziune tisulară veritabilă sau potențială sau de o descriere cu termeni ce se referă la o asemenea leziune.^{1,2,3}

PARTICULARITĂȚI ANATOMOFIZIOLOGICE LA COPIL

Receptorii nociceptivi cutanați apar la embrion în ziua 35-a, pentru a se generaliza pe toate suprafețele cutanate și mucoase până în a 20-a săptămână de gestație.

Din a 6-a săptămână fibrele senzitive stabilesc sinapse interneuronale medulare în cornul posterior. Organizarea în straturi laminare, interconexiunea sinaptică și prezența neurotransmițătorilor sunt la maturitate din a 30-a săptămână de amenoree. Căile ascendente sunt

¹Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

³Policlinica Judeteană de Copii Târgu-Mureș

⁴Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Maria Despina Baghiu, Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Gheorghe Marinescu, nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

mielinizate între săptămânile 22-28 de gestație. Cortexul se dezvoltă din a 8-a săptămână și sinapsele cu talamusul (permițând percepția corticală) sunt prezente din săptămânile 20-24 de amenoree.

Din punct de vedere metabolic, substanța P (unul dintre neurotransmițătorii durerii) apare din a 12-16-a săptămână de gestație, sistemul endorfinic din a 15-a săptămână de gestație. Receptorii μ (miu) morfinci sunt maturi din perioada fetală. Neurotransmițătorii din căile inhibitorii descendente nu apar însă decât după naștere, iar enkefalinele doar în luna a IV-a postnatală, apărând de o imaturitate relativă a sistemului de protecție contra durerii.

Maturitatea funcțională a cortexului există din a 30-a săptămână de amenoree, ceea ce explică prezența capacității vizuale și auditive a prematurilor de la această vârstă.

Nocireceptorii sunt situați la nivelul tuturor țesuturilor, excepție făcând țesutul hepatic, splenic, renal, osos, iar din SNC, cortexul.⁴

Dezvoltarea ulterioară în timpul copilăriei se face prin varietatea stimulilor percepuți de sistemul senzorial. Aceasta este faza de plasticitate, unde toate experiențele, dureroase sau nu, pot influența structura finală a sistemului de percepție a durerii la adult și explică variațiile interindividuale.

Astăzi se admite că nou-născutul, chiar și prematurul, simt durerea; există doar o dizabilitate în a o exprima, motiv pentru care trebuie să fim foarte abili în depistarea ei și aplicarea unui tratament energetic și adecvat.⁵

ETIOPATOGENIA DURERII

Tipuri de durere după mecanismul producerii:

- durere legată de excesul de stimuli nociceptivi (de tip somatic);
- durere neuropatică - de tip simpatic (nevralgia, disestezia, hiperalgia, hiperestezia, alodinia, cauzalgia) (de dezaferezare);
- durere psihogenă (Tabelul I).

Durerea somatică poate fi acută sau cronică (recurentă). Durerea recurentă (cronică) este mai greu de evidențiat datorită schimbării atitudinii copilului față de durere. Repetarea episoadelor dureroase poate fi la originea unei modificări chiar a tipului durerii (plasticitatea centrală) și poate adesea să modifice reprezentarea ei clinică de către copil.

Durerea neuropatică există la copil chiar mai frecvent decât s-a considerat în trecut. Este mai greu de diagnosticat, mai ales la copilul mic și handicapat, datorită lipsei unui vocabular adecvat. Diagnosticul se pune printr-un examen neurologic complex și a testului terapeutic pozitiv la antiepileptice sau imipramină.

Durerea psihogenă poate fi diagnosticată numai după excluderea unor cauze organice și în prezența unei simptomatologii psihopatologice asociate.^{3,5,6,7}

TIPURI DE DURERE LA COPILUL CU CANCER

La copilul cu cancer durerea poate fi determinată de boală sau de diversele proceduri efectuate în scop diagnostic sau terapeutic.

Principalele tipuri de durere la copilul cu cancer sunt:

1. Determinată de boală:

- tumori osoase
- tumori ale părților moi
- tumori viscerale
- tumori SNC sau SNP (inclusiv durerea prin compresia măduvei spinării)

2. Determinată de tratamentul anticanceros:

- postoperatorie
- postiradiere - dermatită
- gastrita - prin vărsături repetate
- cefalee - după puncție lombară
- corticoterapie - induce modificări osoase
- neuropatia - inclusiv "phantom limb pain" și neuropatia indusă medicamentos

- infecții

- leziuni ale mucoaselor

- mucozita

2. Determinată de proceduri :

- "finger prick"
- puncție venoasă
- infecție
- puncție lombară
- puncție medulară

3. Incidentale:

- traumă

- dureri obișnuite (comune) ale copiilor.

Privind spre diversitatea principalelor surse de durere, constatăm că adesea copiii nu beneficiază de un tratament adecvat durerii.

Tabelul I. Caractere comparative ale durerii somatice și neuropatice

Durere somatică	Durere neuropatică
Stimul nociceptiv de obicei evident	Stimul nociceptiv neevident
Bine localizate; sau dacă sunt viscerale, cu arie de proiecție cutanată	Adesea prost localizată
Similare cu alte experiențe dureroase	Neobișnuite
Ameliorate de medicație antalgică și narcotică	Slab/parțial ameliorate de antalgice și narcotice

Numeroasele proceduri necesare pentru diagnosticul și tratamentul bolii canceroase la copil includ injecții, puncții venoase, medulare, lombare, surse majore de durere și stress la copil care sunt percepute adesea ca fiind mai rele decât boala în sine. Protocoalele recente de tratament ale leucemiei, de exemplu, reclamă aproximativ 20 de puncții lombare și medulare. Pentru cele două proceduri Zelter și Le Baron's apreciază o rată a durerii de 3,9-5, respectiv 4,4-5, alți autori raportând cifre asemănătoare.⁸

Dacă un copil a avut o procedură dureroasă, memoria acestei experiențe îi va cauza anxietate asupra procedurii sau subsecvențelor procedurii, în viitor. Această anxietate poate influența creșterea percepției dureroase a copilului în cursul procedurilor de mai târziu. Toate aceste date demonstrează necesitatea analgeziei adecvate în cazul procedurilor dureroase. O analgezie inițială adecvată face copilul mai puțin anxios și manevrele următoare mai puțin stresante. Analgezia inițială inadecvată la copilul mic face ca la următoarele manevre analgezia să fie mai puțin eficientă, chiar dacă anestezicul a fost corespunzător administrat.¹⁻¹²

TERAPIA DURERII

Terapia durerii trebuie să înceapă cu examenul fizic general complet și atent al copilului, în vederea determinării cauzei primare de durere și evaluării cauzelor secundare (de mediu și interne), urmat de elaborarea unui plan terapeutic specific al bolii de bază, adiționat cu analgezice și alte terapii adjuvante, aplicarea riguroasă a acestui plan însoțită de o evaluare regulată a copilului și revizuirea planului la nevoie.

Mitul lipsei durerilor la copil a dus la subdiagnosticarea și tratarea insuficientă a acesteia, fapt demonstrat de datele contradictorii raportate în literatura de specialitate, precum și de informațiile reduse sau absente privind acest subiect, în principalele tratate de pediatrie.

Terapia durerii impune o abordare multidisciplinară, implicând medici din diverse specialități, farmaciști, psihologi, kinetoterapeuți și o legislație adecvată.

Tratamentul eficient al durerii depinde și de o bună colaborare între medici, asistente și

pacienți. Medicii și asistentele trebuie să fie bine instruiți în ceea ce privește diagnosticarea durerii și terapia acesteia, tratamentul efectelor secundare și utilizarea medicației adjuvante. Pacientul trebuie educat să raporteze durerea și de asemenea să folosească medicația prescrisă pentru tratamentul durerii. Pentru raportarea durerii de către pacient, atât medicii, cât și asistentele trebuie să-i câștige încrederea acestuia, iar pacientul să fie întrebă cel puțin de două ori pe zi dacă prezintă dureri, răspunsurile fiind notate pe foaia de monitorizare a funcțiilor vitale.^{1,13}

În evaluarea durerii la copii cu cancer trebuie să se țină cont că acești copii pot avea o oarecare "experiență" dureroasă, dar pe care uneori nu o pot exprima. Intensitatea durerii la copil poate fi cuantificată utilizând diverse scoruri, dar în general scalele cantitativ numerice sunt considerate universale, corespunzând diverselor culturi. Cuantificarea durerii permite elaborarea unor strategii terapeutice adecvate diferitelor trepte (grade) de durere.

Terapia psihosocială constituie o parte integrantă a tratamentului durerii la copil și implică tratament suportiv, comportamental, fizic, cognitiv, care trebuie să se adreseze în egală măsură și familiei.^{1,3,14,15,16,17,18}

Asociația internațională pentru studii de durere recomandă pentru copiii cu cancer un tratament non medicamentos pentru combaterea durerii (Tabelul II).

Acest tratament se poate aplica fără interdicție în orice fază de evoluție a cancerului.

Utilizarea terapiei non-medicamentoase poate ajuta copilul să înțeleagă ceea ce i se întâmplă și să-i combată anxietatea. Aceste terapii care utilizează tehnici ca: distracția, atenția, imaginația, relaxarea, terapie comportamentală și terapie de grup, se adresează atât pacienților, cât și familiilor acestora și personalului de îngrijire.^{1,2,3,6,13,14,15,16,17,18}

Pentru depășirea tuturor acestor obstacole în tratamentul durerii la copilul cu cancer, Societatea Americană de Oncologie a elaborat un ghid de tratament al durerii pentru pacienții de orice vârstă. Acest ghid permite tratamentul de

Tabelul II. Ghid non-medicamentos pentru combaterea durerii

Metode suportive	Metode cognitive	Metode comportamentale	Metode fizice
Familia să fie centrată pe îngrijirea copilului	Distracție	Exerciții de respirație	Atingere
Informarea copilului	Muzică	Relaxare	Căldură sau gheață local
Empatie	Film		Stimulare electrică a nervilor periferici (TENS)
Posibilitatea de a alege	Hipnoză		
Jocul			

Tabelul III. Antiinflamatorii nesteroidiene

Familii chimice	D.C.I.	Denumiri comerciale	Doza la copil	Efecte secundare hematologice. Obs.
Salicilați	Ac. acetilsalicilic Difluorfenil salicilat	Aspirină Diflunisal Fluniget	50-100 mg/kgc/zi po Nu se recomandă sub 18 ani	Antiagregant plachetar Agranulocitoză, trom- bocitopenie, anemie he- molică, crește toxicitatea metotrexatului
	Ac. salicilat lizină	Aspegic, Delgesic, Aspisol	50 - 100 mg/kgc/ zi po, im, iv	
	Benorilat	Benorilat, Benoral	100 - 200 mg/kg/ zi în 4 prize	Risc de sângerare mic
P-Aminofenolul	Fenacetină	Fenacetin	3 x 250 mg/zi > 12 ani	Anemie, methemoglobinemie
	Paracetamol	Eferalgan, Panadol, Ben-u-ron	20 - 40 mg/kgc/zi po, ir	Hepatotoxic
Acizi arilalifatici (acizi arilpropionici și acizi arilacetici)	Ibuprofen	Marcofen, Nurofen, Paduden, Advil, Fenalgin	25 mg/kgc/zi po	Leucopenie, agranulocitoză, anemie
	Flurbiprofen	Flurbiprofen, Froben	150 - 200 mg/zi po > 16 ani	Agranulocitoză, trombocitopenie, aplazie medulară
	Ketoprofen	Ketoprofen, Grudis	50 mg/zi > 6 ani	Contraindicat o zi înainte și după metotrexat
	Fenoprofen Acid	Fenoprofen, Surgam	10 mg/kgc/zi	
	Tiaprofenic Naproxen	Naproxen, Naprosyne	10 mg/kgc/zi	Leucopenie, anemie
	Diclofenac	Diclofenac, Voltaren	2 - 3 mg/kg/zi	Leucopenie, neutropenie

rutină al durerii, profesionalism în prescrierea analgezicelor opioide și neopioide, precum și o bună coordonare a îngrijirilor multidisciplinare.

La baza folosirii analgezicelor stau patru concepte cheie: "by the ladder" (în trepte), "by the clock" (după orar), "by appropriate route" în funcție de calea cea mai adecvată), "by the child" (în funcție de caz).

Abordarea în trepte pornește de la premiza că medicul ar putea să manipuleze bine câteva droguri. Medicatia trebuie să fie adecvată, cât mai simplă, pe calea cea mai eficientă și mai puțin dureroasă. Alegerea celei mai bune căi de administrare trebuie să țină cont de: severitatea durerii, tipul durerii, eficacitatea medicamentului, intervalul dintre doze.^{1,13}

Grupele mari de medicamente folosite în terapia durerii pot fi clasificate în:

- analgezice - periferice - AINS
 - centrale - opioide
- adjuvante - psihotrope - antidepresive
 - neuroleptice
 - antiepileptice
 - antiinflamatorii steroide - glucocorticoizi
 - altele - antispastice, vasodilatatoare și altele
- anestezice.

Terapia analgezică în trepte, în cancer, după OMS, 1986:

I. *Durere ușoară* - AINS ± adjuvant

II. *Durere medie* - opiaceu ușor ± adjuvant

III. *Durere puternică* - opiaceu puternic ± adjuvant

Analgezicele periferice, reprezentate de AINS, au un mecanism de acțiune comun, inhibiția cascadei acidului arahidonic și blocarea formării de prostaglandine prin inhibiția ciclooxigenazei și lipooxigenazei. Un mare număr de analgezice periferice (AINS) au și o acțiune analgezică centrală, evidențiată atât medular, pe aferențele fine, cât și la nivel cerebral, pe substanța cenușie periapeductală, dar nu prin mecanism opioid.^{1,6,9,11,12}

Paracetamolul este utilizat cel mai frecvent la copil pentru combaterea durerii având efecte secundare minime și constituie prima alegere dintre AINS. Derivații de pirazol și anină precum și cei pirazolidonici sunt contraindicați în terapia durerii la copilul cu cancer pentru efectele secundare cu răsunet hematologic (trombocitopenie, agranulocitoză, anemie, efect cancerigen) (Tabelul III).

Analgezicele centrale sunt reprezentate de opioide. Opiaceele cresc toleranța la durere (analgezie), produc sedare, scad suferința dureroasă (anxiolitice) și dau euforie.

Tabelul IV. Ghid de utilizare a opioidelor

Opioid	Doza start iv/sc copil < 50 kg*	Doza ratio parenteral/oral	Doza start p.o. Copil < 50 kg*	T _{1/2}
T _{1/2} scurt codeină	Nu se recomandă	1:1,5	0,5 - 1mg/kgc la 3 - 4 h	2,5 - 3
Oxycodone	Nu se utilizează	Nu se utilizează	0,2mg/kgc la 3-4h	2 - 3
Pethidine	0,75mg/kgc la 3 - 4 h (nu se recomandă)	1:4	1 - 1,5 mg/kgc la 3-4 h (nu se recomandă)	3
Morfină	Bolus: 0,05-0,1 mg/ kg iv, sc PEV:0,03mg/kgc/h	1:3	0,15mg/kgc la 4 h →0,3mg/kgc la 4 h	2,5 - 3
Hydromorfon	0,015mg/kgc la 2-4 h.	1:5	0,06 mg/kgc la 3-4 h.	2 - 3
Oxymorfon	0,02mg/kgc la 2 - 4 h	Nu se recomandă	Nu se recomandă	1,5
Fentanyl	PEV: 0,5-2,μg/kg/h	Nu se recomandă	Nu se recomandă	3
T _{1/2} lung controlled-released morphine	Nu se utilizează	Nu se utilizează	0,6 mg/kgc la 8 h	
Methadonă	0,1mg/kg iv,sc la 4-8 h	1:2	0,9mg/kgc la 12 h 0,2mg/kgc la 4-8 h	12 - 50

*Doza uzuală de strat este cea mai des utilizată ca doză standard, dar nu se bazează întotdeauna pe echivalentul analgezic (ex: doza de start pentru hydromorphon poate fi de 2 mg în ciuda P/O ratio de 1:5). Pentru copii sub vârsta de 6 luni, doza start trebuie să fie 1/4 - 1/3 din doza sugerată și indicată ca eficientă)

Doza corectă de opiacee este cea care determină o ameliorare adecvată a durerii cu efecte secundare minime (acceptabile). Doza opiaceelor care ameliorează efectiv durerea copilului variază în funcție de caz și, la același copil, de momentul administrării (ora).

Morfina este opioidul de primă alegere inclus în "WHO's Model List of Essential Drugs". Alternativele sunt hidromorfonul, metadonă și fentanylul (Tabelul IV).

Pethidina nu este indicată pentru utilizarea cronică, deoarece T_{1/2} este lung și există posibilitatea acumulării metaboliților toxici.

Perfuzia endovenoasă continuă cu fentanyl la 100 mg/oră este aproximativ echivalentă analgezic cu pev morfină de 2,5mg/oră.^{11,12}

Metadonă este considerată foarte utilă în tratamentul durerii cu opioid de linia a doua sau a treia. Uneori, potențialul analgezic ridicat și răspunsul imprevizibil al pacienților la această medicație se datorează lipsei de experiență a clinicianului; de aceea se recomandă ca atunci când utilizăm metadonă pentru prima dată să fie consultate referințele bibliografice și să se apeleze la ajutorul unui coleg cu experiență. Metadonă este un opioid agonist sintetic cu absorbție bună în administrare orală și rectală. Administrarea subcutanată determină iritație locală. Nu se cunosc metaboliți activi. Durata de acțiune prelungită impune administrarea la intervale mai mari de timp și costuri mai scăzute decât pentru alte opioide.

Datele clinice publicate au condus la următoarele concluzii:

1. Metadonă folosită în tratamentul durerii cronice este de zece ori mai puternică decât morfina, deși tabelele de echivalență arată în general, metadonă: morfină ratio de 1:1 sau 1:2.

2. La pacienții care necesită mărirea dozelor de opioide pentru un control adecvat al durerii sau la care apar semnele de toxicitate ale opioidelor se impune schimbarea acestora cu metadonă.

3. Metadonă trebuie utilizată cu extremă precauție datorită răspunsului idiosincrazic individualizat (determinat de absorbție, acumulare, eliminare).

O metodă precaută de rotație la metadonă, în decurs de o săptămână, ar putea fi:

- ziua 1: Reducerea cu 30% a dozei totale de opioid pe 24 de ore. Aceasta este înlocuită cu metadonă calculată după ratio 10:1 comparativ cu doza echivalentă de morfină (metadonă se administrează în doza de 1/10 din doza echivalentă de morfină). Administrarea se face regulat, după orar, la interval de 8 ore. Pacienții vor fi supravegheați și monitorizați, deoarece vor fi confuzi.

- ziua 2: Opioidul inițial se reduce cu încă 30% și metadonă se crește cu 10-30%, în funcție de răspunsul pacientului la analgezice. Dacă pacientul nu tolerează conversia la metadonă, trebuie consultat un specialist în terapia durerii. Dacă pacientul este somnolent sau apare depresia respiratorie, doza de metadonă nu va fi crescută, iar opioidul inițial va fi redus cu încă 30%.

- ziua 3: Dacă pacientul nu este sedat (acuitate mentală) și respirația nu este compromisă, opioidul inițial se administrează discontinuu, iar doza de metadonă se crește cu 0-30% în funcție de necesități.

- zilele 4-7: Doza de opioid rămasă se convertește la metadonă, calculând zilnic câte 10% din doza pe 24 ore. Dacă apare depresie respiratorie, se administrează de urgență Naloxon subcutanat.

Reacțiile adverse ale opioidelor nu sunt raportate voluntar de copil de cele mai multe ori, de aceea ei trebuie întrebați direct (întrebări specifice). Dacă efectele secundare persistă, în ciuda tratamentului adecvat, trebuie folosit un alt opioid, astfel încât să obținem efectele secundare cele mai bine tolerate. Este bine ca toate efectele secundare să fie anticipate și tratate energetic.

Reacțiile secundare ale opioidelor sunt:

- constipația (pacientul trebuie bine hidratat, pentru a preveni deshidratarea scaunului și menținerea peristaltismului intestinal; se pot administra laxative)

- grețuri și vărsături – (antiemetice ca fenotiazine sau metoclopramida)

- sedarea și confuzia mentală (stimulante ale SNC cum ar fi cafeina, dextroamfetamine, pemoline și metilfenidat)

- depresia respiratorie (se administrează naloxone, pacienții se monitorizează și se repetă doza la nevoie)

- altele: gură uscată, retenție urinară, prurit, mioclonii, disforie, euforie, tulburări de somn, disfuncții sexuale, secreție inadecvată a hormonului anti-diuretic.

rotația opioidelor: Creșterea dozei de opioid este limitată datorită apariției efectelor toxice (halucinații, confuzie, hiperalgezie, mioclonus, sedare și grețuri).^{19, 20, 21, 22, 23}

În aceste cazuri, pentru controlul durerii se impune rotația opioidelor, ținând cont de dozele echianalgezice.^{24, 25, 26, 27, 28} Metadona este mult mai eficientă decât s-a crezut, doza echianalgezică putând fi de 5 – 10 ori mai mare decât cea cotată până acum la metadona: morfină ratio 1:1, pentru administrarea orală.

Adiționarea nu este o problemă la copilul cu cancer care primește opioide pentru controlul durerii.

Căi de administrare ale opioidelor: administrarea per os este în general cea mai convenabilă și mai ieftină. Călea rectală este de asemenea eficientă și ieftină pentru administrarea opioidelor, este indicată la pacienții care acuză grețuri și vărsături; este inadecvată pentru pacienții cu diaree, leziuni ano-rectale, mucozită, trombocitopenie, neutropenie sau pentru pacienții care preferă altă cale de administrare.^{1, 5, 11, 12, 13}

Medicația adjuvantă este reprezentată de:

- Corticosteroidii au efecte antiinflamatorii, antiemetice și prin stimularea apetitului ar putea fi benefici în tratamentul anorexiei și cașexiei, reduc edemul cerebral și spinal și sunt esențiali ca tratament de urgență în sindromul de hipertensiune intracraniană și de compresie spinală.

Corticosteroidii pot fi administrați în timpul crizelor dureroase. Administrarea cronică crește riscul de depresie, agitație, sângerare, diabet, hipotrofie musculară, infecții și sindrom Cushing.

- Anticonvulsivantele se folosesc pentru tratamentul durerii neuropatice, în special cu caracter lancinant și de arsură (Rivotril), pentru efectele amnezicizante (Hypnovel) și miorelaxante. Unele medicamente se folosesc cu precauție în timpul tratamentelor aplaziante (chimioterapie, radioterapie).

- Antidepresivele, în special antidepresivele triciclice se folosesc în tratamentul durerii neuropatice. Ele au efecte analgezice proprii dar și potentează capacitatea analgezică a opioidelor. Ele au efecte secundare anticolinergice care se pot adăuna la efectele secundare ale opioidelor. Dozele analgezice sunt superioare celor folosite la adulți (amitriptilina 1mg/kgc/zi).

- Neurolepticele, în special methotrimeprazine, sunt utilizate în tratamentul durerii cronice. Methotrimeprazine reglează motilitatea tractului digestiv perturbată de opioide, constipația intratabilă și alte efecte secundare care pot limita dozele de opioid; are de asemenea efecte antiemetice și anxiolitice. Dacă se administrează rapid intravenos poate cauza hipotensiune arterială și sedare.

- Hidroxizinel este un anxiolitic mediu, sedativ și antihistaminic (H1) care se folosește în tratamentul durerii la pacienții anxioși. Prin activitatea antihistaminică are de asemenea proprietăți antipruriginoase și antiemetice.

- Psihostimulantele pot fi folosite pentru reducerea sedării induse de opioide; nu au efect când se reduc dozele de opioid.

- Anestezicele locale pot fi utilizate în tratamentul durerii neuropatice sau în scop anestezic înainte de puncțiile venoase, puncțiile lombare, puncțiile medulare, puncționarea unei fistule de hemodializă, în intervențiile de mică chirurgie. Uneori ele nu pot suprima singure senzația dureroasă, dar ameliorează angoasa legată de gestul în sine. Crema analgezică Emla, aplicată pe pielea sănătoasă realizează o anestezie de 5 mm profunzime în 90 minute.^{1, 2, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13}

Obstacolele din controlul durerii la copilul cu cancer sunt:

- frica nefondată de adiționare, conduce medicinal spre administrarea analgezicelor opioide doar ca ultimă soluție, copilul primind analgezice potente doar în cazurile cu dureri severe canceroase;

- greșita înțelegere a farmacocineticii opiaceelor la copil poate conduce la utilizarea de doze inadecvate, la intervale de timp necorespunzătoare și pe căi de administrare ineficiente;

-lipsa cunoștințelor despre natura percepției durerii și a bolii de către copil ar putea duce la o evaluare insuficientă a factorilor ce contribuie la producerea durerii și în consecință la un tratament inadecvat;

-lipsa informațiilor despre tehnici simple comportamentale, cognitive, suportive, care pot reduce durerea privează medicii, copiii și părinții de beneficiile acestora.^{1,5,13}

Recomandările OMS pentru controlul durerii la copilul cu cancer:

1.Durerea severă la copilul cu cancer este o urgență și trebuie tratată eficient.

2.Abordarea multidisciplinară oferă posibilitatea utilizării tratamentelor paliative complexe.

1.Tehnicile cognitive, comportamentale, fizice și suportive pot fi asociate cu tratamentele analgezice medicamentoase.

2.Durerea și eficiența analgezicelor trebuie să fie monitorizate la intervale regulate pe tot parcursul tratamentului.

3.Când este posibil, cauza durerii trebuie să fie identificată și tratamentul cauzal să fie inițiat imediat.

4.Procedurile dureroase trebuie tratate energetic.

5.Terapia în trepte a durerii propusă de OMS trebuie să fie aplicată la fiecare copil cu dureri severe, selectând cu grijă analgezicul, doza și calea de administrare cea mai adecvată.

6.Administrarea pe cale orală a analgezicelor trebuie să fie utilizată ori de câte ori este posibil.

7.Percepția greșită privind adăptia opioidelor și abuzul de droguri trebuie corectată. Teama de adăptie la pacienții care primesc analgezice opioide pentru ameliorarea durerii este o problemă care trebuie discutată.

8.Doza adecvată de opioide este doza care ameliorează efectiv durerea.

9.Doza adecvată de analgezic trebuie să fie dată după orar, la intervale regulate, nu "la cerere".

10.Pentru a asigura odihna copilului în timpul nopții se va asigura o doză suficientă de analgetic.

11.O doză suficientă de analgezic trebuie dată și copiilor care dorm toată noaptea.

12.Când opioidele se pot reduce sau se întrerup trebuie făcut un sevrăj pentru a evita apariția durerilor puternice sau a fenomenelor de abstenență.

13.Îngrijirea paliativă a copiilor ante finem, cu cancer, trebuie să fie parte integrantă a unei abordări care se adresează simptomelor fizice, psihice, necesităților culturale și spirituale. Ar trebui să fie posibil să acordăm orice îngrijire, acestor copii, acasă, dacă ei doresc.

BIBLIOGRAFIE

1. THE WHO-IASP GUIDLINES - *Pain in Children with Cancer, Cancer Pain Release*, Publication of the WHO Collaborating Center for Policy and Communication in Cancer Care, Madison, Wisconsin, USA, 12, 1998
2. SANDU L - *Tratamentul durerii în cabinetul de medicină generală*, UPDATE, 2/2, 1997
3. IAMANDESCU BI - *Manual de psihologie medicală*, Ed Infomedica, București, 1995
4. CRISTEA I - *Anestezia subarahnoidiană și peridurală*, Ed ALL, 1995
5. WOOD CHANTAL - *La douleur en pediatrie*, Rev Prat, 46, Paris, 1996:664-670
6. MUNGIU CO - *Algeziologie generală*, Ed Polirom, Iași, 1999
7. CHIRICUȚA I, sub red - *Cancerologie clinică*, vol 2, Ed Medicală, București, 1988
8. STERN I, WEISMANN MD, BRUCE BERNSTEIN PH D, ET AL - *Consecințele analgeziei inadecvate în timpul procedurilor dureroase la copil*, Arch Pediatr Adolesc Med, vol 152, 1998
9. SANDU L - *Farmacoterapia durerii*, UPDATE, 2/3, 1997:183-190
10. GEORMĂNEANU M, sub redacția - *Pediatrie*, vol 2, Ed Did și Ped, București, 1996
11. ȘTROESCU V - *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ed Medicală, București, 1988
12. DOBRESCU D - *Farmacoterapie practică*, Ed Medicală, București, 1989
13. NCI/PDQ - *Physician Statement: Pain-Updated*, nr 8, 1998
14. STEVENS JM - *Intervenții psihoterapeutice în cazul pacienților cu cancer, Exemple de terapie și eficacitatea lor*, Psihoterapie și psihosomatică, Ed Polirom, Iași, 1996:90-93
15. SUSAN MCDANIEL, HAPWORTH J, DOHERTY JW, MIHĂESCU V - *Psihoterapia ca sistem*, Ed Polirom, Iași, 1996
16. HUNT G, BRUERA E - *Respiratory depression in a patient receiving oral methadone for cancer pain*, Journal of Pain and Symptom Management, 1995, 10:401-405
17. *** *The World Health Organisation cancer pain relief and palliative care in children*. Published by the World Health Organisation in collaboration with the international Association for the study of Pain, Geneva, 1998
18. BAGHIU MARIA-DESPINA - *Curs de pediatrie - Hematologie și oncologie (pentru uzul studenților)*, Târgu-Mureș, 1999:141- 48
19. SJOGREN P, JENSEN NH, JENSEN TS - *Disappearance of morphine - induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists*, Pain, 1994, 59:313- 316
20. VIGANO A, FAN D, BRUERA E - *Individualized use of methadone and opioid rotation in the comprehensive management of cancer pain associated with poor prognostic indicators*, Pain, 1996, 67:115-119
21. GALER BS, COYLE N, PASTERNAK GW, et al - *Individual variability in the response to different opioids; report of five cases*, Pain, 1992, 49:87-91
22. SJOGREN P, JANSSON T, JENSEN NH, et al - *Hyperalgesia and myoclonus in terminal cancer patients treated with continuous morphine*, Pain, 1993, 55:93-97

23. FAININGER RL, BRUERA L - *Is this opioid analgesic tolerance?*, Journal of Pain and Symptom Management, 1995, 10:573-577
24. BRUERA E, PEREIRA J, WATANABE S, et al - *Opioid rotation in patients with cancer pain: a retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine*, Cancer, 1996, 78:852-857
25. DE STOUTZ ND, BRUERA E, SUAREZ-ALZAMAR M - *Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients*, Journal of Pain and Symptom Management, 1995, 10:378-384
26. BRUERA E, FRANCO JJ, MALTONI M, et al - *Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration, and opioid rotation*, Journal of Pain and Symptom Management, 1995, 10:287-291
27. LAWLOR P, TURNER K, MANSON J, et al - *Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study*, Pain, 1997, 72:79-85
28. MCQUAI HG, CAROLL D, FAUSSE CC, et al - *Oral morphine in cancer pain: influences on morphine and metabolite concentration*, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1990, 48:236-244



Imagistica prin rezonanță magnetică în scleroza multiplă și în nevrita optică

Rodica Bălașa

Vizualizarea modificărilor substanței albe este de o importanță incontestabilă în bolile neurologice, astfel încât imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a devenit o examinare standard. IRM a schimbat fundamental evaluarea clinică a bolnavilor cu scleroză multiplă (SM). Este acceptat faptul că sensibilitatea IRM față de leziunile din SM depășește atât examenul clinic, cât și alte metode de imagistică, cum ar fi examenul computer-tomografic. Această calitate de bază a IRM este în concordanță cu studiile care au arătat o evidențiere semnificativă a leziunilor de SM ale nervului optic la bolnavii asimptomatici, cât și leziuni neașteptate. IRM nu este specifică pentru diagnosticul de SM, însă poate fi inclusă împreună cu examenul clinic și cu datele de laborator în stabilirea diagnosticului. IRM a SM reflectă în general aspectele histologice. Inflamația acută apare ca o zonă rotundă cu semnal de hiperintensitate în secvențele T_2 . În secvențele T_1 , glioză induce hipointensitate ("găuri negre"). Accentuarea prin gadolinium și chiar efect de masă semnificativ pot fi observate în timpul fazei acute. **Cuvinte cheie:** rezonanță magnetică, boală demielinizantă, scleroza multiplă, nevrita optică, măduva spinării

The visualization of disorders of the cerebral white matter is unquestionable one of the major areas in neurological diseases where magnetic resonance imaging (MRI) has become the standard examination. MRI has fundamentally changed the clinical evaluation of patients with multiple sclerosis (MS). It has become generally accepted that the sensitivity of MRI to MS lesions far exceeds that of the clinical examination as well as any other imaging modality, i.e., computer-tomography scanning. This basic fact is in agreement with studies that have shown significant pathologic evidence of MS in optic nerves of asymptomatic patients and reports of unexpectedly MS lesions. It is evidently accepted that MRI is not specific for the diagnosis of MS. For these reasons, MRI data cannot be the sole criterion for diagnosis of MS, but must be included with clinical and laboratory findings to establish diagnosis. The MRI of MS generally reflects the histologic findings. Acute inflammation appears as a rounded area of high signal intensity on T_2 -weighted sequences. In T_1 -weighted sequences, gliosis induces hypointensity ("black hole"). Gadolinium enhancement and even significant mass effect may be seen during acute phase.

Keywords: magnetic resonance imaging, demyelinating disease, multiple sclerosis, optic neuritis, spinal cord

Scleroza multiplă (SM) este o afecțiune autoimună inflamatoare demielinizantă multifocală primară a sistemului nervos central (SNC) indusă de factori din mediul extern, încă necunoscuți, la adulți tineri susceptibili din punct de vedere genetic.⁸³

Nevrita optică (NO) poate constitui o afecțiune de sine stătătoare sau poate reprezenta debutul SM la peste 20% din bolnavi, mai ales la cei sub 30 de ani, ambele forme având o etiopatogenie comună cu cea a SM.^{1,3}

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este o metodă neinvazivă de cartografiere a structurii interne a SNC. Această metodă și-a dovedit deosebita eficiență în evidențierea majorității leziunilor din SM.⁸⁹

LEZIUNILE FUNDAMENTALE ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ

-*Bariera hematoencefalică* (BHE).

Destrămarea BHE este prima anomalie care apare din punct de vedere imagistic la începutul unui puseu de SM. Lezarea BHE este un eveniment inevitabil pentru apariția de noi leziuni atât în SM cu pusee și remisii (SMPR), cât și în SM secundar progresivă (SMPS). Ruperea BHE permite trecerea gadolinium-ului (Gd) în SNC. Durata afectării permeabilității BHE este în medie de 4 săptămâni.^{15,16,40,50, 53,58,97}

-*Inflamația.* Secundar lezării BHE apar fenomene inflamatorii, mai ales perivasculare, în SNC. Inflamația poate fi văzută în imaginile ponderate T_1 (timpul de relaxare transversală spin-spin) sub forma unor pete albe. În leziunile active semnalul se intensifică după administrare de Gd, în timp ce în leziunile cronice inactivate (sechelare) semnalele rămân neschimbate. O leziune nouă (activă) crește, în general, în dimensiuni, într-un interval de timp variabil după care scade în mărime, se stabilizează și

lașă o zonă mai mică de hipersemnal T_2 , ceea ce reprezintă demielinizarea reziduală.^{8,22,50}

-*Demielinizarea.* Lipidele sunt așa de bine legate în structura moleculară a mielinei încât au un semnal IRM foarte slab. Alungirea T_2 certifică existența demielinizării. Se consideră că și hipointensitatea de pe imaginile ponderate T_1 (timpul de relaxare longitudinală spin-rețea) certifică demielinizarea.^{8,22,43,78,92}

-*Glioza.* Ca răspuns la demielinizarea din SM, astrocitele proliferază și dau naștere gliozei. Aceasta este în general restrânsă ariei de demielinizare. Rareori glioză depășește suprafața plăcii de demielinizare. Semnalul T_1 este mult mai sensibil decât T_2 . Astfel, în secvențele ponderate T_1 , glioză determină hipointensitate T_1 , pe imagine apărând "găurile negre". Leziunile anatomopatologice cu care se corelează direct aceste aspecte IRM sunt hipocelularitatea, absența mielinei axonale însoțită de astrocitoză și glioză reactivă. La bolnavii cu SM primar progresivă gradul de hipointensitate pe imaginile ponderate T_1 s-a corelat semnificativ cu procentajul axonilor rămași, astfel că, cu cât leziunile sunt mai hipointense (de culoare mai închisă), cu atât gradul de invaliditate este mai mare. La pacienții cu SMPR nu s-a putut face o corelație între schimbarea în intensitate a "găurilor negre" și "scala extinsă a stării de invaliditate" (EDSS). În forma de SMSP s-a găsit o corelație între intensitatea leziunilor legate de "găurile negre" și dispariția remisiei simptomatologice clinice. Aspectele de "găuri negre" apar foarte rar în trunchiul cerebral (TC) și măduva spinării (MS), aspect explicabil prin diferența de structură anatomică a substanței albe din aceste zone cu cea din creier. În aceste zone, fibrele au o distribuție paralelă. Când apare demielinizarea și pierderea axonală din leziunile cronice, țesutul nervos se contractă și împiedică acumularea interstițială de apă și respectiv formarea "găurilor negre" în T_1 .^{5,6,105,109}

Pierderea axonală. Pierderea axonală reprezintă leziunea cea mai severă din cadrul SM. Deși majoritatea axonilor sunt în general cruțați de procesul patologic, un număr redus de axoni aflați în interiorul plăcilor de demielinizare sau în aval de acestea, mor prin fenomenul de degenerescență walleriană.^{45,70,86}

În concluzie: a) hipersemnalul observat pe secvențele ponderate în T_2 poate traduce situații histologice extrem de diferite (edem vasogen, infiltrat celular); b) hipersemnalul rezidual se datorează unei zone de demielinizare sechelară, de glioză sau chiar de degenerescență axonală; c) hipersemnalul intensificat secundar injectării

de Gd se datorează rupei BHE datorată inflamației acute a endotelului venulelor, mediată imunologic; d) hipersemnalul în T_1 (găurile negre) reprezintă atât demielinizare, cât mai ales glioză importantă.

Tabelul I. Relația IRM - modificări patologice specifice din SM

Tehnica IRM	Modificări patologice în SM
Intensificare după administrare de contrast Gd)	Ruperea BHE
Leziuni T_2 noi	Inflamație
Mărirea leziunilor T_2	Creșterea inflamației
Leziuni T_2 stabile, reziduale	Probabil o acumulare a modificărilor patologice.
"Găurile negre" T_1	Demielinizare permanentă și pierdere axonală

IRM A CREIERULUI

-*Leziunile focale.* Leziunile cerebrale ale SM sunt bine vizualizate pe secvențele ponderate în T_2 . Acestea apar sub forma unor hipersemnale multifocale, în general fiind multiple, bilaterale, asimetrice și de dimensiuni diferite.^{5,89}

Numărul leziunilor focale este inconstant iar mărimea lor variază de la leziuni nedecelabile cu ochiul liber până la mai mulți centimetri. Cel mai frecvent măsoară de la 2-6 mm până la 2,5 cm. Marginile lor pot fi bine sau imprecis delimitate. Utilizarea de secțiuni milimetrice pune mai bine în evidență leziunile mici care nu se văd pe secțiunile standard.^{14,24,28}

Forma leziunilor variază: punctiforme, polilobate, rotunjite. Forma ovoidă de-a lungul venelor subependimare cu diametrul mare perpendicular pe axa ventriculilor laterali, ar fi relativ specifică pentru SM. Leziunile sunt uneori confluențe și nu exercită efect de masă asupra structurilor adiacente deși unele leziuni mari au o prezentare pseudotumorală. Semnalul dat de leziunile mici este în general omogen pentru ochiul liber, dar este heterogen pentru leziunile mari care au un semnal T_2 mai intens în centru decât la periferie.^{17,19,25}

Sediul cel mai frecvent al leziunilor este substanța albă periventriculară, în particular în apropierea corpurilor ventriculilor laterali. Aceste leziuni sunt considerate ca patognomonice dacă apar la pacienți tineri, dacă sunt voluminoase și/sau asimetrice. Corpul calos este frecvent sediul leziunilor care sunt puse în evidență pe secțiunile transversale, dând aspectul de "creastă de cocoș". La 93% a cazurilor de SM se găsesc la IRM leziuni în corpul calos. Aceste leziuni pot produce o atrofie importantă a corpului calos ducând în

40-50% la deteriorări ale funcțiilor mintale superioare. Se descriu, pe lângă leziunile din corpul calos, plăci de demielinizare în corona radiata, insulă și hipocamp.^{7,10,44,106}

Prin examinări IRM amănunțite s-a arătat că apariția noilor leziuni are loc simultan în zone anatomice distanțate, fapt care întărește ipoteza că SM apare în urma unui stimul cu acțiune generală și nu după un "trigger" local. De subliniat faptul că după un puseu în care a avut loc ruptura BHE și demielinizarea, poate urma o fază de distrucție axonală chiar în absența vreunui episod inflamator acut.¹⁰²

Leziunile din TC sunt greu de vizualizat datorită dimensiunii lor mici, existenței artefactelor create de ventriculii III și IV și a contrastului relativ scăzut. Acestea sunt localizate în cea mai mare parte în planșeul ventriculului al IV-lea și la periferia TC. Un aspect IRM sugestiv al pentru SM cuprinde plăci de hipersemnal în trigonul ventriculului IV, în punte, în mezencefal sau în pedunculii cerebelari. Sediul plăcilor de demielinizare este în punte (12%), mezencefal (8%), emisfere cerebelare (4%) și bulb (1%). Zonele de hipersemnal depășesc linia mediană fiind situate cel mai frecvent în regiunea periaeductală. Sediul și intensitatea leziunilor din TC se corelează destul de bine cu examenul clinic neurologic. S-a demonstrat că prezența leziunilor infratentoriale în cazurile de SM posibilă se corelează direct cu progresia către SM sigură.^{24,25,104,107}

Odată cu utilizarea largă a IRM în urmărirea pacienților cu SM, s-a constatat că frecvența de apariție a leziunilor de hipersemnal în secțiunile T_2 depășește cu mult frecvența puseelor clinice. De asemenea, leziunile native vizibile pe secvențele ponderate T_2 , reprezintă plăci de demielinizare atât active, cât și inactive, fără a se putea diferenția leziunile noi. Se consideră că unul din markerii IRM ai demielinizării permanente și a leziunilor gliotice este confluența zonelor de hipersemnal. Deși plăcile din SM sunt localizate tipic în substanța albă, frecvent apare și lezarea substanței cenușii. Atrofia globală poate fi evidențiată împreună cu depunerea de fier în cantități crescute în ganglionii bazali. În arile cu evoluție îndelungată apar zone de hiposemnal T_2 în ganglionii bazali, cu deosebire în nucleii lenticulari. În plăcile cronice pot apărea cavități chistice care pun serioase probleme de diagnostic.^{44,56}

S-a demonstrat că numărul zonelor de demielinizare subclinică observate la examenul IRM la rudele de gradul I ale pacienților cu SM este cu 13% mai mare decât în populația generală. Dintre frații geneni ai bolnavilor cu SM, cei monoziгоți au de 1,5 ori mai multe leziuni demielinizante fără răsunset clinic decât genenii dizigoți.^{26,74,103}

-*Leziunile non-focale.* Frecvent, în substanța albă a centrilor semiovali și a lobilor occipitali se

pot observa leziuni care apar sub forma unor hipersemnale pe imaginile ponderate în T_2 , cu margini slab delimitate și fără să fieacompaniate de vreun efect de masă sau de priza de contrast. S-a descris hipersemnalul difuz al leptomeningelui la unele cazuri de SM.^{20,45}

-*Leziunile invizibile.* S-a demonstrat că substanța albă având un aspect normal pe IRM-ul convențional, poate prezenta anomalii la examenul histologic și biochimic. Este posibil ca aceste anomalii ale substanței albe, zise "microscopice" sau "invizibile", să contribuie la handicapul funcțional. Se poate considera că aceste modificări nedecelabile la un examen IRM de rutină fac parte dintr-un proces continuu de transformare patologică a substanței albe, de la o structură normală la clasicele structuri patologice. Acestea trec prin leziuni "invizibile" în leziuni de "hipersemnal slab" și sunt difuz răspândite în SNC. De subliniat faptul că examenele IRM cu aparate de 4T sunt mult mai sensibile decât cele efectuate cu aparate de 1,5T, mai ales în decelarea microleziunilor periventriculare.⁴⁵¹

-*Leziunile active.* Compromiterea integrității BHE este un proces fiziopatologic în SM. Utilizarea agenților de contrast cu proprietăți paramagnetice permite identificarea regiunilor unde BHE este ruptă, fiind o caracteristică a leziunilor active de SM.^{9,13}

25 Utilizarea Gd în examinarea IRM permite creșterea sensibilității pentru detectarea plăcilor active. Această substanță injectată intravenos măsoară activitatea bolii. Gd este util în demonstrarea modificărilor edematoase în stadiile timpurii ale puseului de SM. Măsurarea automată a volumului tuturor leziunilor al căror hipersemnal se intensifică după administrarea de Gd permite o cuantificare rapidă în vederea urmării eficacității tratamentului SM. Existența leziunilor al căror semnal crește după administrarea de Gd poate preceda debutul simptomelor clinice și în mod uzual durează între 2 și 6 săptămâni.^{13,14,52,65,68,93}

Urmărirea activității SM prin numărarea leziunilor de hipersemnal după injectarea de Gd a decelat o evoluție de 10 ori mai rapidă decât numărul puseelor clinice. Orice leziune nou apărută se încarcă cu Gd. S-a observat că priza de Gd este diferită în cazul plăcilor nou apărute, unde hipersemnalul se intensifică omogen, față de cele vechi care redevin active și care își măresc dimensiunea, caz în care Gd se fixează parțial inomogen sub forma unui inel care ar corespunde cu edemul inflamator recent apărut. De asemenea, cu ajutorul Gd s-a arătat că formele benigne de SM au un număr mult mai redus de plăci active decât formele de SMPR.^{8,55,101}

Recent, s-au încercat diferite metode pentru creșterea sensibilității IRM cu injectare de Gd. S-a sugerat folosirea unei doze de Gd de 0,3 mmol/kg față de cea convențională de 0,1 mmol/kg. Aproximativ cu 80% mai multe leziuni active pot fi decelate prin injectarea unei doze triple de Gd, fapt ce sugerează că natura patogenică a unor astfel de leziuni este heterogenă atât în SMPR, cât și SMSP. Prezența plăcilor active al căror semnal crește după administrarea de Gd depinde de: concentrația vasculară de Gd, permeabilitatea BHE și volumul spațiului care permite acumularea de lichid. Se descriu două posibilități de evoluție a leziunilor noi de SM: unele dispar în câteva săptămâni semn că mecanismele reparatoare ale remielinizării sunt eficiente, în timp ce altele își modifică mărimea fără să dispară complet. Aceasta dovedește că în stadiile timpurii ale formării plăcilor de SM există o relație complexă și variabilă între mecanismele reparatorii și cele distructive, IRM având posibilitatea de a furniza informații importante în această problemă.^{12,27,31,32,35}

În general, se recomandă combinarea examinării IRM "pe gol" și cu Gd pentru creșterea sensibilității metodei.⁸⁶

-Imagistica ponderată T₁ și "găurile negre". Zonele de hiposemnal pe imaginile ponderate T₁ poartă denumirea generică de "găuri negre". Acestea au sediul identic cu cel al leziunilor focale, ce apar sub forma unor hipersemnale pe secțiunile ponderate T₂. Cu cât aceste leziuni apar mai închise la culoare, cu atât structura macromoleculară a mielinei este mai afectată. Studii histopatologice ale "găurilor negre" au arătat că acestea se corelează direct cu pierderea axonală. Se sugerează ideea că în urmărirea pe termen îndelungat a bolnavilor cu SM prin IRM, interesul trebuie deplasat de la urmărirea "obiectelor neidentificate luminoase" din T₂ spre "găurile negre" din T₁. Administrarea de Gd și în cazul examinării în T₁ poate duce la creșterea semnalului dacă persistă destrămarea BHE.^{39,105,109}

IRM A MĂDUVEI SPINĂRII

Calitatea IRM obținută reprezintă elementul cel mai important în găsirea plăcilor de SM la nivelul MS. Dificultatea rezidă din aceea că diametrul axial al MS este mic, cel longitudinal este mare, iar achiziția imaginilor este influențată de respirație, bătăile cardiace și deglutiție. Structura MS fiind mai compactă decât a emisferelor cerebrale, are timpuri de relaxare mai scurți decât creierul, iar diferențele dintre substanța cenușie și cea albă a MS sunt

mai reduse. De asemenea, timpul necesar examinării este considerabil mai lung. Dacă boala evoluează de mult timp și MS este atrofiată, atunci semnalul determinat de LCR-ul acumulat în cantitate mai mare va "umbri" leziunile spinale. În ultimul rând, dacă MS este difuz afectată, semnalele anormale din partea noilor leziuni pot scăpa ochiului examinatorului, măduva fiind greșit etichetată "normală" de-a lungul întregii secțiuni sagitale. Astfel, probabil că leziuni nuci rămân nedecelate chiar cu noile tehnici de IRM. Utilizându-se secțiuni cu o grosime de 3 mm, se pot detecta leziuni intramedulare la 70-80% pacienților cu SM.^{54,61,76,98}

Este mult mai dificilă definirea unor caracteristici ale plăcilor de SM din MS datorită dimensiunii lor mici. Totuși, găsirea unei leziuni în MS are specificitate destul de mare pentru SM deoarece la populația sănătoasă astfel de leziuni nu s-au descris, spre deosebire de zonele de hipersemnal periventriculare care pot apărea la oameni sănătoși, mai ales după vârsta de 50 de ani. Sediul cel mai frecvent al plăcilor este în măduva cervicală, mai ales în zona mediocervicală. O ipoteză care ar explica sediul mediocervical cel mai frecvent ar fi și intervenția unui factor mecanic, știindu-se că la acest nivel coloana vertebrală este foarte mobilă. Cel mai greu se vizualizează leziunile din regiunea toracală mijlocie, cele din regiunea toracală superioară fiind totuși mai ușor vizibile decât cele din regiunea toracală joasă. Prin secțiuni axiale s-a decelat un număr de leziuni medulare cu 4% mai mare decât prin utilizarea numai a secțiunilor sagitale.^{24,49,54,61,73,76}

Caracteristic, leziunile de hipersemnal în T₂ sunt localizate la periferie ("leucomalacie subpială"). Leziunile depășesc rareori în lungime 2 segmente vertebrale și ocupă mai puțin de jumătate din aria de secțiune a MS. Plăcile acute pot produce un efect de masă determinând umflarea măduvei, iar după administrarea de Gd își intensifică semnalul. Cu cât lungimea plăcilor este mai mare, cu atât asocierea cu tumefierea măduvei și ulterior atrofia ei este mai mare.^{24,39,49,54,61,73,76, 110}

Există 2 tipuri de leziuni secundare unui proces cronic de demielinizare: acelea cu pierdere mare axonală și acelea cu glioză extinsă dar cu păstrarea axonilor. Din păcate, secvențele T₂ nu pot face distincția între aceste 2 tipuri de afectare a MS.^{53,110}

În cazurile cu SM veche, IRM-ul pune în evidență atrofia MS, element tipic pentru severitatea bolii. Prezența atrofiei sugerează o importantă demielinizare și o importantă pierdere axonală astfel că se corelează direct cu

handicapul neurologic. S-a găsit o creștere a frecvenței atrofiei medulare la bolnavii cu SM primar progresivă (SMPP) și SMSP față de cei cu SMPR. În plus, atrofia apare independent de numărul leziunilor focale. Frecvent, la pacienții cu SMPP, IRM-ul MS a arătat o creștere difuză a semnalului fără vizualizarea vreunei leziuni focale. Uneori, atrofia poate fi precedată de formarea unei cavități care după câteva luni dispare, în final diametrul măduvei diminuându-se.^{2,54,55,76,86}

Explorarea MS este de interes diagnostic în caz de negativitate a examenului IRM cerebral. Aspectele lezionale IRM ale MS reprezintă 10% din activitatea cerebrală, însă acestea au mai des corespondent clinic. Efectuarea IRM a creierului și a MS la pacienții suspecți de SM crește sensibilitatea acestei examinări paraclinice pentru diagnosticul SM.^{102,110}

Prezența plăcilor de demielinizare în MS la examenul IRM, se asociază cu scorul EDSS independent de numărul leziunilor cerebrale. De asemenea, s-a găsit că la pacienții cu SM având semne medulare, aspectul IRM medular coincide în 50% a cazurilor, cu simptomatologia clinică. Se consideră că imageria IRM ponderată T_1 cu Gd se corelează cel mai bine cu examenul clinic la bolnavii cu SMPP. S-a constatat că noile plăci de demielinizare apărute în MS se corelează mult mai frecvent cu apariția de noi semne și simptome decât leziunile nou apărute în emisferele cerebrale. Totuși, nu toate leziunile spinale găsite la pacienții suspecți de SM, certifică diagnosticul. Utilizarea de Gd crește specificitatea IRM în diagnosticarea timpurie a SM cu leziuni medulare.^{61,62,82,99,100,102}

În concluzie, aspectul IRM medular la bolnavii cu SM este nesistematizat, predomină cervical, ocupă mai puțin de jumătate din aria de secțiune, se întinde pe maximum 2 segmente medulare și respectă o lamă fină din substanța subpială.

IRM A NERVULUI OPTIC

Nervul optic este dificil de examinat cu ajutorul IRM datorită dimensiunilor sale reduse, traiectului sinuos, a mobilității sale fiziologice și a zonei anatomice din care face parte cavitatea orbitei, cu un conținut bogat în grăsime. De asemenea, datorită traiectului în mai multe planuri a nervului optic, se preferă secțiunea coronară celei axiale. Timpul de examinare este de aproximativ 115 ms, imaginile obținute fiind o medie a pozițiilor adoptate de globul ocular în timpul examinării.^{3,12,28}

S-a arătat că hipersemnalul nervului optic apare nu numai în 85% din cazurile de NO retrobulbară simptomatică debutată recent, ci și

în 3/4 din cazurile asimptomatice clinic dar la care PEV au fost prelungite. Creșterea contrastului IRM la nivelul nervului nu persistă în mod normal mai mult de o lună și cea mai mare parte a aspectelor tipice ale NO (altele decât tumefierea discului) se asociază cu IRM. Există o corelație între mărimea zonei de hipersemnal T_2 și rapiditatea și gradul recuperării acuității vizuale. Această recuperare este mai puțin satisfăcătoare dacă leziunile ce sunt decelate predomină posterior deoarece este implicat segmentul intracanalicular care are peste 1,5 cm în lungime.^{48,66,67,73,88}

Corelarea între prognosticul NO și gradul hipersemnalului nu este satisfăcătoare. Îngroșarea nervului optic secundară edemului din NO se observă foarte rar deoarece teaca fibroasă care învelește fibrele nervoase nu permite umflarea și exercită un efect compresiv în canalul osos care se adaugă procesului demielinizant, conducând astfel la scăderea drastică a acuității vizuale. În cazul NO, T_2 este semnificativ mai prelungit. Aceste măsurători nu se corelează cu acuitatea vizuală, dar sunt în concordanță cu latența crescută a undei P_{100} la PEV.^{67,88}

În secvența T_1 apar foarte rar "găurile negre" la nivelul nervului optic. Acest fapt se datorează arhitecturii fibrelor care au la acest nivel un traiect paralel nepermițând acumularea interstițială de apă.^{11,12,39,66,67}

Examenul IRM își găsește în primul rând utilitatea în cazurile nespecifice, pentru efectuarea diagnosticului diferențial cu tumori ale nervului optic, ambliopia alcoolo-tabagică, hipertensiunea intracraniană benignă, neuropatia optică ischemică anterioară, mucocelul sinusului sferoid, anevrismele orbitei etc. În al doilea rând, IRM-ul cerebral permite realizarea conexiunii între SM și NO. Astfel, s-a stabilit că 20% din cazurile de NO bilaterale prezintă la IRM-ul cerebral leziuni multiple sugestive pentru SM, iar în cazul NO unilaterale, între 25%-80% din pacienți au leziuni compatibile cu SM. Examenul IRM este un indicator bun pe o perioadă de 2 ani privind riscul pacienților cu NO de a dezvolta SM. Astfel, aproximativ 36% din pacienții cu NO care la examenul IRM aveau leziuni ale substanței albe (mai mari de 3 mm, formă ovoidală și situate periventricular) au dezvoltat SM în următorii doi ani și 43% în următorii 3 ani. În contrast, doar 2% dintre bolnavii cu NO au ajuns la SM în primii doi ani și respectiv 9,3% în primii 3 ani dacă examenul IRM cerebral al acestora a fost normal. În al treilea rând, nu trebuie neglijat rolul examenului IRM în

urmărirea efectelor diferitelor scheme de tratament, de exemplu dozele mari de corticosteroizi asupra NO.^{11,12,73,96}

În concluzie, examenul IRM al nervului optic și al creierului trebuie efectuat în toate cazurile de NO acută pentru diagnosticul pozitiv și diferențial, dar mai ales pentru stabilirea prognosticului pacienților.

IRM ÎN EVALUAREA SM

-Corelația dintre aspectul IRM și diagnosticul pozitiv al SM. Efectuarea IRM cerebrale la pacienții cu un episod clinic izolat cuprinzând NO, simptomatologie din partea TC sau a MS, a arătat în 50-70% a cazurilor existența anomaliilor multifocale în substanța albă a SNC. De asemenea, la pacienții cu simptomatologie neurologică de SM posibilă dar cu aspect IRM normal, transformarea în SM sigură este într-un procent de numai 6% într-o perioadă de 5 ani. Cu toate acestea, examenul IRM rămâne cea mai sensibilă tehnică paraclinică pentru detectarea și urmărirea leziunilor de SM, demonstrând împrăștierea în spațiu a procesului demielinizant. Examenul IRM efectuat la pacienții aflați în perioada de remisie completă a SM, demonstrează progresia bolii, prin depistarea de leziuni noi care clinic sunt fără vreun răsunet. IRM este utilizată atât în scop diagnostic al SM, cât mai ales în găsirea leziunilor asimptomatice.^{28,56,84,86,97,109}

Examenul IRM este util deoarece: a) permite depistarea unor leziuni prezente în zonele "tăcute" ale SNC; b) aduce un aport obiectiv la un examen neurologic care are un anumit grad de subiectivism; c) întregeste posibilitatea stabilirii unui diagnostic de SM sigură.⁸³

Diagnosticul de SM se bazează pe existența a cel puțin două episoade de deficit neurologic anatomic separate în timp la un pacient având o vârstă corespunzătoare și la care nu s-a găsit vreun alt diagnostic care să justifice semnele și evoluția neurologică. La un astfel de caz, examenul IRM este o metodă simplă și directă de evidențiere a leziunilor demielinizate, având un rol major în diagnosticul SM. O analiză atentă a semnelor clinice, a evoluției bolnavului și a imaginilor IRM asigură un grad înalt de acuratețe a diagnosticului SM. Bineînțeles, examenul IRM nu este indispensabil, dar permite punerea diagnosticului de SM mai precoce și cu o mai mare certitudine.^{5,14,24,45,86,90}

Patru zone cerebrale sunt considerate atinse de procesul de demielinizare în mod specific. Acestea sunt în ordine descrescătoare: lobul temporal, lobul occipital, trunchiul cerebral,

lobul parietal. O regiune este recunoscută ca fiind nespecifică SM: zona ganglionilor bazali. Luându-se în considerare acești factori, se admite că specificitatea examenului IRM în diagnosticul SM crește cu 20% utilizând aceste criterii față de cele enunțate. S-a găsit o specificitate de 99% a imaginilor IRM pentru diagnosticul de SM dacă zonele de hipersemnal în secvența T₂ erau în pedunculul cerebelar, mezencefal și în imediata vecinătate a ventricolului IV.^{5,6,24,77,90}

Tabelul II. Criteriile IRM de diagnostic al SM după diferiți autori, în funcție de mărimea, numărul și localizarea leziunilor de hipersemnal în secvența T₂

Autori	Criteriile de diagnostic IRM
Barkhof et al, 1993	Posibilitatea pentru conversia SM din probabilă în sigură (dacă toate cele patru criterii sunt îndeplinite): <ul style="list-style-type: none"> • leziuni care captează Gd (minimum una) • localizare juxtacorticală (minimum una) • localizare periventriculară (minimum trei) • localizare infratentorială (minimum una)
Fazekas et al, 1998	Trei sau mai multe leziuni de hipersemnal având cel puțin două din următoarele caracteristici: <ul style="list-style-type: none"> • mărirea ≥ 6 mm • atinge ventricolul lateral
Paty et al, 1999	localizare infratentorială Minimum 4 leziuni, din care cel puțin una <ul style="list-style-type: none"> • să aibă diametrul ≥ 6 mm • să aibă formă ovală • să aibă originea în corpul calos • să fie prezentă în TC

Pentru SM clinic sigură, bolnavii au leziuni ale substanței albe cerebrale în 95%, iar în MS în 75% din cazuri. În 5-15% din cazuri, nu s-a decelat nici o leziune pe IRM-ul cerebral. Un procentaj de 93% din pacienții cu SM au modificări ale porțiunii inferioare a corpului calos observabile pe secțiunile sagitale.^{45,53,80,104}

Examenul IRM nu este indispensabil diagnosticului de SM dar permite evocarea precoce a bolii și cu o mai mare certitudine. Deși imaginile IRM reprezintă testul paraclinic cel mai sensibil, detectând diseminarea în spațiu a SM, specificitatea acestei metode este modestă mai ales la pacienții trecuți de 50 de ani.^{45,57}

-Corelația dintre aspectul IRM și clinica SM atrage atenția asupra unor aspecte importante.

Paradoxul dintre deficitul motor și examenul IRM se explică prin: a) sub o imagine IRM "normală" a substanței albe se pot ascunde modificări patologice care contribuie la handicap; b) leziuni mici localizate în MS pot determina deficite motorii importante; c) numeroase leziuni de demielinizare care apar pe imaginile IRM sunt mute din punct de

Tabelul III. Aspectele IRM corespunzătoare formelor clinice de SM

Forma clinică de SM	Aspect IRM
Forma timpurie cu pusee și remisiuni Forma cu pusee și remisiuni incomplete Forma benignă cu scor EDSS ≤ 3 după 12 ani de evoluție	Leziuni individuale risipite în substanța albă care prind contrast cu Gd dacă sunt noi sau reactivate Aceleași caracteristici ca mai sus, dar cu o rată de apariție anuală mult mai scăzută Începe cu trăsăturile de mai sus dar dezvoltă leziuni periventriculare confluențe, în principal în timpul fazei progresive.
Forma secundar progresivă	Relativ mai multe leziuni confluențe de la început cu câteva leziuni individuale.
Forma primar progresivă	

vedere clinic; d) aspectele IRM sunt dificil de cuantificat, introducerea metodelor automate respectiv tridimensionale computerizate este necesară; e) utilizarea diferitelor aparate IRM și a diferiților specialiști conferă o variabilitate a rezultatelor de 20%; f) cel mai neconcludent aspect evaluat este handicapul cognitiv secundar leziunilor din substanța albă emisferială; g) scala EDSS care cotează handicapul neurologic are limite; h) în spatele unei arii de hipersemnal se ascund leziuni cu cele mai diverse aspecte morfo și/sau fiziopatologice. S-a găsit, de asemenea, o discrepanță între numărul mare de leziuni IRM localizate în segmentul retrochiasmatic al căilor optice și numărul mic de pacienți care clinic se plâng de afectare a vederii. Explicația ar consta din: a) aria mare pe care o ocupă radiațiile optice astfel că o leziune de demielinizare cu diametrul de 1 cm nu va afecta decât un număr mic de fibre din această zonă anatomică; b) orientarea leziunilor se realizează în jurul venulelor și nu a fibrelor tractului optic, așa încât posterior, unde fibrele au o orientare arcuată, plăcile nu vor întâlni multe căi nervoase optice. Discrepanțele amintite pot fi explicate prin mecanismele patogenice variate care acționează în timpul puseelor și în dezvoltarea disabilității de lungă durată în SM.^{33,38,41,46,47,69,71,86,87,95, 105}

În sindroamele clinice izolate, cu afectarea nervilor optici sau a TC, examenul IRM găsește leziuni multifocale în substanța albă în 50-70% a cazurilor aproape identice cu cele găsite în formele sigure de SM. Se admite că: a) 95% din SM sigure au aspecte IRM patologice; b) sensibilitatea IRM în SM probabilă este de 64%; c) pentru formele posibile de SM sensibilitatea IRM este de 45%. În SMPR, în perioada de remisie a bolii nu s-a găsit vreo corelare între dispariția simptomelor și numărul sau mărimea plăcilor de demielinizare observate la IRM. Este o corelație pozitivă între cotația handicapului cu scala EDSS și leziunile IRM în SMSP. S-a descris un număr de 3 ori mai mare de leziuni situate infratentorial la pacienții cu SMPP decât

la cei cu SMSP. În plus, imagistica IRM este anormală la 66% din cazurile cu NO, la 60% din pacienții cu mielită cronică progresivă și la 48% din bolnavii cu atingere izolată de TC.^{28,29,36,63,72,75,79,81,108}

Atrofia substanței nervoase reprezintă o pierdere tisulară globală a cărei constituenți principali sunt rerefecția axonală ireversibilă și demielinizarea cronică. Severitatea leziunilor poate fi definită de cuantificarea atrofiei parenchimoase. Diametrul măduvei la nivel C₂ este invers proporțional cu scorul EDSS, iar atrofia cerebrală progresivă se corelează cu înrăutățirea stării clinice. De asemenea, la bolnavii cu SMSP se găsește cel mai sever scor de atrofie infratentorială.^{26,29,59,60,107}

-Corelația dintre aspectul IRM și activitatea SM. Activitatea SM este mai clar definită cu ajutorul examenului IRM față de examenul clinic din următoarele motive: a) prezența plăcilor active de demielinizare se corelează mai bine cu procesele fiziopatologice decât cu statusul clinic; b) se pot obține măsurători obiective ale volumului leziunilor noi; c) evoluția clinică este mult mai lentă decât frecvența apariției leziunilor active; d) este mai ușor de standardizat rezultatul unor clișee IRM decât un examen clinic neurologic. Leziunile active sunt reprezentate de orice placă nou apărută pe clișeele seriate T₂ și care datorită rupturii BHE, se încarcă la injectarea intravenoasă de Gd. Existența plăcilor active indică evoluția bolii, deseori fiind independentă de simptomatologia clinică.^{5,18,19,23,34,42,84,110}

Studii seriate au raportat o corelație clară între activitatea clinică și activitatea IRM a SM. Frecvența de apariție a leziunilor IRM-active crește cu puțin timp înainte, dar și în timpul puseului clinic decelat. În timpul unui puseu cu semne neurologice de afectare spinală, majoritatea bolnavilor au leziuni active în MS.^{9,52,101}

În funcție de formele clinice ale SM, activitatea bolii decelată cu ajutorul examenului IRM este diferită. Astfel, pacienții cu SMPR și

Tabelul IV. Caracteristicile IRM specifice SM în puseu acut

Tipul de leziune	Descrierea IRM a leziunii
Leziuni noi	Nu au fost anterior
Leziuni ale căror dimensiuni au crescut	Leziuni vechi, dar cu o formă schimbată în sensul unei măriti considerabile
Leziuni reapărute	Un mic număr de leziuni care inițial au dispărut, dar care în perioada de activitate au reapărut
Leziuni care se încarcă cu Gd	Majoritatea (nu în totalitate) leziunilor noi își intensifică semnalul IRM după administrarea substanței de contrast paramagnetice

cei cu SMSP dezvoltă în medie 20 de leziuni active într-un an. S-a găsit o activitate IRM încă de la primele pusee ale bolii, însă frecvența apariției leziunilor este inconstantă, variind de la lună la lună. În schimb, bolnavii cu forme benigne de SM și SMPP au în medie 9 leziuni active noi într-un an pe secvențele T₂. S-a arătat la pacienții cu SMPP, că leziunile active survin cu o frecvență de cel puțin 5 ori mai mare decât apariția puseelor neurologice. Odată cu utilizarea de Gd, s-a demonstrat că pentru fiecare puseu clinic apar cel puțin 10 leziuni IRM noi. În cazul bolnavilor a căror evoluție este secundar progresivă, s-a demonstrat că numărul leziunilor care prind contrast detectate pe o perioadă de 6 luni, se corelează cu înrăutățirea stării clinice într-o perioadă de 5 ani. Comparându-se două loturi de pacienți cu SMPP și SMSP, s-au găsit modificări IRM mai extinse la cel de-al doilea grup de bolnavi. Injectarea unei cantități triple de Gd față de doza standard, a demonstrat faptul că inflamația SNC este heterogenă și de grad mediu la bolnavii cu SM benignă. Utilizându-se aceeași doză mare de Gd, s-au remarcat de 3 ori mai multe leziuni față de doza standard la pacienții cu SMPP.^{18,21,27,31,42,57,59,91,97,101}

Numeroși factori scad sensibilitatea examenului IRM în detectarea activității SM: a) clișee efectuate la o săptămână interval decelează cu 10% mai puține leziuni decât dacă frecvența executării IRM este lunară; b) administrarea unei doze standard de Gd pune în evidență cu 70-80% mai puține plăci noi decât injectarea unei cantități triple de Gd; c) calitatea necorespunzătoare a aparatelor de IRM; d) grosimea mare a secțiunilor.^{7,31,32}

Utilizând IRM s-a ajuns la concluzia că activitatea SM este mult mai intensă decât sugerează criteriile clinice.⁸⁵

-Corelația dintre aspectul IRM și prognosticul SM. Monitorizarea evoluției SM utilizându-se volumul total calculat al leziunilor de hipersemnal T₂ are următoarele avantaje: a) plăcile vizibile în secvența T₂ sunt legate mai strâns de procesul patologic decât examenul clinic; b) oferă date mai obiective și comparabile.³⁴

Se afirmă că riscul de a dezvolta o SM este direct proporțional cu volumul leziunilor găsite la prima examinare IRM. Astfel, dacă volumul to-

tal inițial al leziunilor este mai mare de 1,23 cm³, progresia spre SM sigură este de 86%. Acest volum total poate fi produs de aproximativ 6 leziuni al căror dimensiuni coincid cu cel al plăcilor specifice SM (aproximativ 0,2 cm³). Această observație are mai multe implicații: a) este nevoie de o interpretare corectă a leziunilor mici din substanța albă (nu trebuie neglijate leziunile mici prezente la populația sănătoasă având vârsta de peste 50 de ani); b) rata de progresie spre SM a fost de două ori mai mare la pacienții care inițial aveau leziuni mari decât cei cu leziuni mici; c) prezența unor leziuni infratentoriale s-a corelat cu un prognostic mai sumbru, existența lor conducând aproape regulat la SM sigură; d) aceste constatări sunt foarte importante pentru luarea unei decizii de inițiere a terapiei.^{29,64}

Pentru prezicerea evoluției următoare a cazurilor de SM trebuie luată în considerare atât frecvența de apariție a hipersemnalelor IRM, cât și priza de Gd a acestora. Astfel, în SM benigne rata de apariție a leziunilor noi cât și gradul de intensificare după Gd sunt reduse. Unanim este acceptată utilitatea examenului IRM în evaluarea istoriei naturale a SM. Volumul total al leziunilor de demielinizare este un factor de prognostic al evoluției viitoare a SM.

-Corelația dintre aspectul IRM și diagnosticul diferențial al SM. Examenul IRM permite eliminarea unor afecțiuni ale căror tablouri clinice se suprapun cu cel al SM, indiferent de natura afecțiunii: infiltrativă, vasculară, compresivă, inflamatorie, malformativă, etc.^{30,37,47,104}

Este general acceptată ideea că modificările IRM nu sunt specifice pentru SM și că uneori, aspectul IRM cranian poate fi normal la pacienții cu SM sigură. Examenul IRM clasic nu poate face distincție între anumite caracteristici ale țesuturilor cum ar fi: edemul, infarctul, inflamația sau demielinizarea.⁸⁶

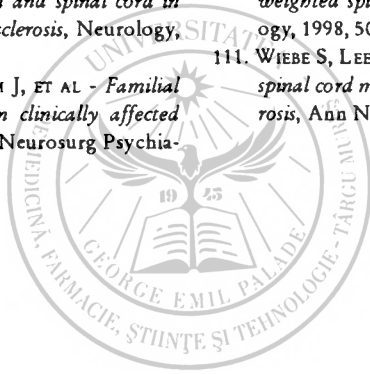
BIBLIOGRAFIE

1. ANDERSON DP, COX TA - *Visual signs and symptoms*, In Patty DW, Ebers GC, Multiple sclerosis, FA Davis CO, Philadelphia, 1998:229-256
2. ANDO T, KAMEYAMA T, KAWAI K, ET AL - *Serial magnetic resonance imaging of spinal syrinx formation in a case of multiple sclerosis*, Rinsho Shinkeigaku, 1992, 32:1288-1293
3. ATLAS SW, GALETTA SL - *The orbit and Visual System*, In Atlas SW, Magnetic resonance imaging of the brain and spine, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996:1007-1092
4. BARBOSA S, BLUMHARDT LD, ROBERTS N, ET AL - *Magnetic resonance relaxation time mapping in multiple sclerosis: normal appearing white matter and the "invisible" lesion load*, Mag Reson Imaging, 1994, 12:33-42
5. BARKHOF F, THOMPSON AJ, KAPPOS L, ET AL - *Database for serial magnetic resonance imaging in multiple sclerosis*. *Neuroradiology*, 1993, 35:362-366
6. BARKHOF F, FILIPPI M, MILLER DH, ET AL - *Strategies for optimizing MRI techniques aimed at monitoring disease activity in multiple sclerosis treatment trials*, J Neurol, 1997, 244:76-84
7. BARKHOF F, ELTON M, LINDEBOOM J, ET AL - *Functional correlates of callosal atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis patients, A preliminary MRI study*, J Neurol, 1998, 245:153-158
8. BARNES D, MUNRO PW, YONE BD, ET AL - *The longstanding MS lesion: A quantitative MRI and electron microscopic study*, Brain, 1991, 114:1271-1280
9. BASTIANELLO S, POZZILLI C, BERNARDI S, ET AL - *Serial study of gadolinium-DTPA MRI enhancement in multiple sclerosis*, Neurology, 1990, 40:591-595
10. BAUM K, NEHRIG C, SCHORNER W, ET AL - *Periventricular plaques in multiple sclerosis: irreversible? An MRI follow-up study*, Eur Neurol, 1992, 32:219-221
11. BECK RW, CLEARY PA, ANDERSON NM, ET AL - *A Randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis*, N Engl J Med, 1992, 326:581-588
12. BECK RW, ARRINGTON J, MURTAGH FR, ET AL - *Brain magnetic resonance imaging in acute optic neuritis Experience of the Optic Neuritis Study Group*, Arch Neurol, 1993, 50:841-846
13. BEDELL BJ, NARAYAMA PA - *Automatic segmentation of gadolinium-enhanced multiple sclerosis lesion*, Magn Reson Med, 1998, 39:935-940
14. BERRY I, RANYEVA JP, MANELFE C, ET AL - *Visualisation IRM des lésions de SEP*, Rev Neurol 1998, 154:607-617
15. CAPRA R, MARCIANO N, VIGNOLO LA, ET AL - *Gadolinium-pentetic acid magnetic resonance imaging in patients with relapsing remitting multiple sclerosis*, Arch Neurol, 1992, 49:687-689
16. CHAMBRON J, NAMER IJ, STEIBEL J, ET AL - *Etude par imagerie de Resonance Magnetique du role de la barriere hemato-encephalique dans la pathogenese de l'encephalomyelie allergique experimentale applications a la scleroze en plaques*, Bull Acad Natl Med, 1994, 178:1647-1663
17. CLANET M, BERRY I, BOULANOUAR K - *Functional imaging in MS*, Int Mult Scler J, 1997, 1:27-32
18. COMI G, FILIPPI M, ROVARIS M, ET AL - *Clinical, neurophysiological, and magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 64:S21-S25
19. COLOSIMO M, AMATRUDA A, GIOFFI PP, ET AL - *Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis an overview*, Ital J Neurol Sci, 1992, 13:113-123
20. DEMAEREL P, ROBBERECHT W, CASTEELS I, ET AL - *Focal leptomeningeal MR enhancement along the chiasm as a presenting sign of multiple sclerosis*, J Comput Assist Tomogr, 1995, 19:297-298
21. EDWARDS-BROWN M, FARLOW M, BOGNANNO J, ET AL - *Clinical utility of inversion recovery magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis*, Int J Neuroradiol, 1997, 3:13-17
22. ESTES ML, RUDRICK RA, BARNETT GH, ET AL - *Stereotactic biopsy of an active multiple sclerosis lesion: Immunocytochemical analysis and neuropathologic correlation with magnetic resonance imaging*, Arch Neurol, 1990, 47:1299-1303
23. EVANS AC, FRANK JA, ANTEL Y, ET AL - *The role of MRI in clinical trials of multiple sclerosis: comparison of image processing techniques*, Ann Neurol, 1997, 41:125-132
24. FAZEKAS F, BARKHOF F, FILIPPI M - *Unenhanced and enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998, 64:S2-S5
25. FILIPPI M, BARKER GJ, HORSFIELD PH, ET AL - *Benign and secondary progressive multiple sclerosis: a preliminary quantitative MRI study*, J Neurol 1994, 241:246-251
26. FILIPPI M, CAMPI A, MAMMI S, ET AL - *Brain magnetic resonance imaging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995, 58:31-37
27. FILIPPI M, CAMPI A, MARTINELLI V, ET AL - *Comparison of triple dose versus standard dose gadolinium-DTPA for detection of MRI enhancing lesions in patients with primary progressive multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995, 59:540-544
28. FILIPPI M, HORSFIELD MA, MORRISSEY SP, ET AL - *Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis*, Neurology, 1994, 44:635-641
29. FILIPPI M, HORSFIELD MA, TOFTS PS, ET AL - *Quantitative assessment of MRI lesion load in monitoring the evolution of multiple sclerosis*, Brain, 1995, 118:1601-1612
30. FILIPPI M, MILLER DH - *MR imaging in the differential diagnosis and monitoring of the treatment of multiple sclerosis*, Curr Opin Neurology, 1996, 9:178-186
31. FILIPPI M, YOUSRY T, CAMPI A, ET AL - *Comparison of triple dose versus standard dose gadolinium-DTPA for detection of MRI enhancing lesions in patients with MS*, Neurology, 1996, 46:379-384
32. FILIPPI M, BARKHOF F, BRESSI S, ET AL - *Inter-rater variability in reporting enhancing lesions present on standard and triple dose gadolinium scans of patients with multiple sclerosis*, Mult Scler, 1997, 3:226-230

33. FILIPPI M, VAN WAESBERGHE JH, HORSFIELD MA, ET AL - *Interscanner variation in brain MRI lesion load measurements in MS: Implications for clinical trials*, Neurology, 1997, 49:371-377
34. FILIPPI M, HORSFIELD MA, HAJNAL JV, ET AL - *Quantitative assessment of magnetic resonance imaging lesion load in multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 64:S88-S93
35. FILIPPI M, ROCCA MA, RIZZO G, ET AL - *Magnetization transfer ratios in multiple sclerosis lesions enhancing after different doses of gadolinium*, Neurology, 1998, 50:1289-1293
36. FRANK JA, STONE LA, SMITH ME, ET AL - *Serial contrast-enhancement magnetic resonance imaging in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for treatment trials*, Ann Neurol, 1994, 36:S86-S90
37. GASPERINI C, BASTIANELLO S, RISTORI G, ET AL - *MRI in the differential diagnosis of MS without CSF abnormalities*, Int J Neuroradiology, 1996, 2:117-122
38. GASPERINI C, HORSFIELD MA, THORPE JW - *Macroscopic and microscopic assessments of disease burden by MRI in multiple sclerosis: relationship to clinical parameters*, J Magn Reson Imaging, 1996; 6: 580-584.
39. GASS A, FILIPPI M, RODEGHER ME, ET AL - *Characteristics of chronic MS lesions in the cerebrum, brainstem, spinal cord, and optic nerve on T₁-weighted MRI*, Neurology, 1998, 50:548-550
40. GIOVANNONI G, LAI M, THORPE JW, ET AL - *Longitudinal study of soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: correlation with gadolinium enhanced magnetic resonance imaging*, Neurology, 1997, 48:1557-1565
41. GOLDBERG-ZIMRING D, ACHIRON A, MIRON S, ET AL - *Automated detection and characterization of MS lesion in brain MR images*, Magn Reson Imaging, 1998, 16:311-318
42. GOODKIN DE, ROSS YS, MEDENDORP SV, ET AL - *Magnetic resonance imaging lesion enlargement in multiple sclerosis. Disease related activity, chance occurrence, or measurement artefact?* Arch Neurol, 1992, 49:261-263
43. GRAFTON ST, SUMI SM, STIMAC GK, ET AL - *Comparison of postmortem magnetic resonance imaging and neuropathologic findings in the cerebral white matter*, Arch Neurol, 1991, 48:293-298
44. GRIMAUD J, BARKER GJ, WANG L, ET AL - *The correlation of multiparametric MRI measures with clinical disability in MS, A preliminary study*, J Neurol, 1996, 253:S33-S40
45. GRIMAUD J, HERMIER M, PACHAI C, ET AL - *Apport de l'IRM à l'étude de la sclérose en plaques*, Rev Neurol, 1997, 153:754-770
46. HAUGHTON VM, YETKIN FZ, RAO SM, ET AL - *Quantitative MR in the diagnosis of multiple sclerosis*, Magn Reson Med, 1992, 26:71-78
47. KAPPOS L, MOERI D, RAUDE WE, ET AL - *Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis*, Lancet, 1990, 353:964-969
48. KARPOOR R, MILLER DN, JONES SJ, ET AL - *Effects of intravenous methylprednisolone on outcome in MRI-based prognostic subgroups in acute optic neuritis*, Neurology, 1998, 50:230-237
49. KATO H, FUNAKAWA I, HARA K, ET AL - *Magnetic resonance imaging of spinal cord lesions in 22 multiple sclerosis patients*, Rinsho Shinkeigaku, 1994, 34:229-235
50. KATZ D, TAUBENBERGER JK, CANNELLA B, ET AL - *Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic, active multiple sclerosis*, Ann Neurol, 1993, 34:661-669
51. KEIPER MD, GROSSMAN RI, HIRSCH SA, ET AL - *MR identification of white abnormalities in multiple sclerosis: a comparison between 1.5T and 4T*, Am J Neuroradiol, 1998, 19:1489-1493
52. KERMODE AG, TOFTS PS, THOMPSON AJ, ET AL - *Heterogeneity of blood-brain changes in multiple sclerosis: an MRI study with gadolinium-DTPA enhancement*, Neurology, 1990; 40:229-235
53. KERMODE AG, THOMPSON AJ, TOFTS PS, ET AL - *Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis: pathogenic and clinical implications*, Brain 1990, 113:1477-1489
54. KIDD D, THORPE JW, THOMPSON AJ, ET AL - *Spinal cord MRI using multiarray coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis*, Neurology, 1993, 43:2632-2637
55. KIDD D, THORPE JW, KENDALL BE - *MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996, 60:15-19
56. KOOPMANS RA, LI DK, OGER JJ, ET AL - *The lesion of multiple sclerosis imaging of acute and chronic stages*, Neurology, 1989, 39:959-963
57. KOUDRIAVTSEVA T, THOMPSON AJ, FIORELLI M - *Gadolinium enhanced MRI predicts clinical and MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997, 62:285-287
58. LAI M, HODGSON T, GAWNE-CAIN M, ET AL - *A preliminary study into the sensitivity of disease activity detection by serial weekly magnetic resonance imaging in multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996, 60:339-341
59. LOSSEFF N, WANG L, LAI HM, ET AL - *Clinical and magnetic resonance imaging predictors in primary and secondary progressive MS*, Multiple Sclerosis, 1996, 1:218-222
60. LOSSEFF NA, WANG L, LAI HM, ET AL - *Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis, A serial MRI study*, Brain, 1996, 119:2009-2019
61. LYCKLAMA A, NIJEHOLT G, CASTELIJNS J, ET AL - *MR imaging of the spinal cord in MS*, The International MS Journal, 1997, 4:62-71
62. LYON-CAEN O, CLANET M - *La sclérose en plaques*, John Libbey Eurotext, Paris, 1997
63. MAMMI S, FILIPPI M, MARTINELLI V, ET AL - *Correlation between brain MRI lesion volume and disability in patients with multiple sclerosis*, Acta Neurol Scand, 1996, 94:93-96

64. MARTINELLI V, COMI GC, FILIPPI M, ET AL - *Paraclinical tests in acute onset optic neuritis: basal data and results of a short follow-up*, Acta Neurol Scand, 1991, 84:231-236
65. MCFARLAND HF, FRANK JA, ALBERT PS, ET AL - *Using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging lesions to monitor disease activity in multiple sclerosis*, Ann Neurol, 1992, 32:758-766
66. MILLER DH, JOHNSON G, McDONALD WI, ET AL - *Detection of optic nerve lesions in optic neuritis with magnetic resonance imaging*, Lancet, 1986, 1:1490-1491
67. MILLER DH, NEWTON MR, VAN DER POEL JC, ET AL - *Magnetic resonance imaging of the optic nerve in optic neuritis*, Neurology, 1988, 38:175-179
68. MILLER DH, BARKHOF F, NAUTA JJ, ET AL - *Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis*, Brain 1993, 116:1077-1094
69. MILLER DH - *Magnetic resonance in monitoring the treatment of multiple sclerosis*, Ann Neurol, 1994, 36:S91-S94
70. MILLER DH, McDONALD WI - *Neuroimaging in multiple sclerosis*, Clin Neurosci, 1994, 2:215-224
71. MITCHELL JR, KARLIK SJ, LEE DH, ET AL - *Computer-assisted identification and quantification of multiple sclerosis lesions in MR imaging volumes in the brain*, J Magn Reson Imaging, 1994, 4:197-208
72. MORRISSEY SP, MILLER DH, KENDALL BE, ET AL - *The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study*, Brain, 1993, 116:135-146
73. MOSELEY IF, MILLER DH, GASS A - *The contribution of magnetic resonance imaging to the assessment of optic nerve and spinal cord involvement in multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 64:S15-S20
74. MUMFORD CJ, WOOD NW, KELLAR-WOOD H, ET AL - *The British isles survey of multiple sclerosis in twins*, Neurology, 1994, 44:11-15
75. MUSHLIN AI, DETSKY AS, PHELPS CE, ET AL - *The accuracy of magnetic resonance imaging in patients with suspected multiple sclerosis*, JAMA, 1993, 269:3146-3151
76. NAGAO M, OGAWA M, YAMAUCHI H, ET AL - *Postmortem MRI of the spinal cord in multiple sclerosis*, Neuroradiology, 1994, 36:625-626
77. NAMER IJ, YO O, MAUSS Y, ET AL - *An evaluation of the significance of areas of intense signal in the MR brain images of patients with multiple sclerosis*, Magn Reson Imaging, 1993, 11:311-317
78. NEWCOMBE J, HAWKINS CP, HENDERSON CL, ET AL - *Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue*, Brain, 1991, 114:1013-1023
79. O'CONNOR PW, TANSEY CM, DETSKY AS, ET AL - *The effect of spectrum bias on the utility of magnetic resonance imaging and evoked potentials in the diagnosis of suspected multiple sclerosis*, Neurology, 1996, 47:140-144
80. OFFENBACHER N, FAZEKAS F, SCHMIDT R, ET AL - *Assessment of MRI criteria for a diagnosis of multiple sclerosis*, Neurology, 1993, 43:905-909
81. PAOLINO E, FAINARDI E, RUPPI P, ET AL - *A prospective study of the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996, 60:572-575
82. PAPADOPULOS A, GATZONIS S, GOULIAMOS I, ET AL - *Correlation between spinal cord MRI and clinical features in patients with demyelinating disease*, Neuroradiology, 1994, 36:130-133
83. PASCU I, BALAȘA R - *Scleroza multiplă*, University Press, Târgu-Mureș, 1999
84. PATY DW - *Magnetic resonance imaging in the diagnosis and follow-up of patients with multiple sclerosis*, Ital J Neurol Sci, 1992, 13:125-131
85. PATY DW - *Magnetic resonance in multiple sclerosis*, Curr Opin Neurol Neurosurg, 1993, 6:202-208
86. PATY DW - *MRI in multiple sclerosis. Implications for diagnosis and treatment*, Azes Services SA, Geneva, Elveția, 1997
87. PATY DW, MCFARLAND H - *Magnetic resonance techniques to monitor the long term evaluation of multiple sclerosis pathology and to monitor definitive clinical trials*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 64:S47-S51
88. PATY DW, LI D, ZHAO GJ - *MRI in multiple sclerosis*, Ares-Serenó International, Geneva, 1999
89. PLANT GT, KERMODE AG, TURANO G, ET AL - *Symptomatic retrochiasmal lesions in MS*, Neurology, 1992, 42:68-76
90. PATTY DW, WAYNE MOORE GR - *Magnetic resonance imaging changes as living pathology in multiple sclerosis*, In Patty DW, Ebers GC, Multiple sclerosis, FA Davis Co, Philadelphia, 1998:328-369
91. POSER CM, PATY DW, SCHEINBERG L, ET AL - *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guideline to research protocols*, Ann Neurol, 1983, 13:227-231
92. ROVARIS M, MASTARDO G, GASPERINI C, ET AL - *MRI evolution of new MS lesions enhancing after different doses of gadolinium*, Acta Neurol Scand, 1998, 98:90-93
93. SAPPEY-MARINIER D - *High-resolution NMR spectroscopy of cerebral white matter in multiple sclerosis*, Magn Res Med, 1990, 15:229-239
94. SILVER NC, GOOD CD, BARKER GJ, ET AL - *Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis. Effects of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging*, Brain, 1997, 120:1149-1161
95. SIMNAD VI, PISANI D, ROSE J - *Multiple sclerosis presenting as transverse myelopathy: Clinical and MRI features*, Neurology, 1997, 48:65-73
96. SINNIGE LG, TEEUWISSEN E, HEW JM, ET AL - *Correlation between magnetic resonance imaging and clinical parameters in multiple sclerosis*, Acta Neurol Scand, 1995, 91:188-191
97. SÖDERSTRÖM M, YA-PING J, HILLERT J, ET AL - *Optic neuritis: Prognosis for MS from MRI, CSF, and HLA findings*, Neurology, 1998, 50:708-714

98. STONE LA, SMITH ME, ALBERT PS, ET AL - *Blood-brain barrier disruption on contrast-enhanced MRI in patients with mild relapsing-remitting multiple sclerosis: Relationship to course, gender and age*, *Neurology*, 1995, 45:1122-1126
99. TARTAGLINO LM, FRIEDMAN DP, FLANDERS AE, ET AL - *Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters*, *Radiology*, 1995, 195:725-732
100. TAS MW, BARKHOF F, VAN WALDERVEEN MA, ET AL - *The effect of gadolinium on the sensitivity and specificity of MR in the initial diagnosis of multiple sclerosis*, *Am J Neuroradiol*, 1995, 16:259-264
101. THOMAS DJ, PENNOCK JM, HAJNAL JV, ET AL - *Magnetic resonance imaging of spinal cord in multiple sclerosis by fluid-attenuated inversion recovery*, *Lancet*, 1993, 341:593-594
102. THOMPSON AJ, MILLER D, YOUL B, ET AL - *Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration*, *Neurology*, 1992, 42:60-63
103. THORPE JW, KIDD D, MOSELEY IF, ET AL - *Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Neurology*, 1996, 46:373-378
104. TIENARI PJ, SALONEN O, WIKSTROM J, ET AL - *Familial multiple sclerosis: MRI findings in clinically affected and unaffected siblings*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 42:60-63
105. TRIULZI F, SCOTTI G - *Differential diagnosis of multiple sclerosis: contribution of MR techniques*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 64:S6-S14
106. TRUYEN L, VAN WAESBERGHE JH, VAN WALDERVEEN MA, ET AL - *Accumulation of hypointense lesion ("black holes") on T₁ spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis*, *Neurology*, 1996, 47:1469-1476
107. TSOLAKI M, DREVELEGAS A, KARACHRISTIANOU S, ET AL - *Correlation of dementia, neuropsychological and MRI findings in multiple sclerosis*, *Dementia*, 1994, 5:48-52
108. VAN WALDERVEEN MA, BARKHOF F, HOMMES OR, ET AL - *Correlating MRI and clinical disease activity in MS: Relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE spin-echo images*, *Neurology*, 1995, 45:1684-1690
109. VAN WALDERVEEN M, BARKHOF F, TAS M, ET AL - *Patterns of brain magnetic resonance abnormalities on T₂-weighted spin echo images in clinical subgroups of multiple sclerosis. A large cross-sectional study*, *Eur Neurol*, 1998, 40:91-98
110. VAN WALDERVEEN M, KAMPHORST W, SCHELTENS P, ET AL - *Histopathologic correlate of hypointense lesion on T₂-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis*, *Neurology*, 1998, 50:1282-1281
111. WIEBE S, LEE DH, KARLIK SJ, ET AL - *Serial cranial and spinal cord magnetic resonance imaging in multiple sclerosis*, *Ann Neurol*, 1992, 32:643-650



Glandele paratiroide.

Scurt istoric al descoperirii glandelor paratiroide și a patologiei asociate lor

Angela Borda¹, Camelia Gliga¹, Carmen Mărginean²

Autorii fac o scurtă incursiune în istoricul descoperii glandelor paratiroide. Ele sunt cele mai recent descoperite glande endocrine majore la om. Glandele paratiroide au fost descrise în 1880 de Ivar Sandström, un student la medicină suedez. Descoperirea nu a suscitat la început nici un interes, deoarece funcția acestor glande nu era necunoscută. De abia după aproximativ 15 de ani ele sunt luate din nou în considerație, descoperirea funcției lor fiind strâns legată de descrierea patologiei paratiroidiene și a tratamentului corespunzător.

Cuvinte cheie: glande paratiroide

The authors describe a short history of the discovery of the parathyroid glands. They are the most recently described major glands in humans. The parathyroid glands were recognized in 1880 by Ivar Sandström, a Swedish medical student. His discovery attracted little attention at the beginning, because the function of this glands was not known. Only 15 years after, the parathyroid glands were studied again, the discovery of their function being strongly related to the parathyroid pathology and his adequate treatment.

Keywords: parathyroid glands

Motto: "There is still much to be learn by careful observation and ingenious association even with the simplest and oldest of techniques" (McGehee Harvey)

Glandele paratiroide joacă un rol central în metabolismul calciului și sunt esențiale pentru viață. Volumul lor mic contrastează cu rolul lor crucial în menținerea echilibrului ionic al mediului interior și cu siguranță este responsabil de întârzierea cu care au fost descoperite. Glandele paratiroide sunt cele mai recent descoperite glande endocrine majore la om. Descoperirea funcției lor este strâns legată de descrierea hiperparatiroidismului, afecțiune ce este rezultatul unei secreții excesive de hormon paratiroidian. Hiperparatiroidismul poate fi cauzat de disfuncția uneia sau a mai multor glande paratiroide (*hiperparatiroidism primar*) sau de cauze extraparatiroidiene cum sunt insuficiența renală cronică sau malabsorbția intestinală cu tendința de scădere a calciului seric (*hiperparatiroidism secundar*).

Se consideră în prezent că glandele paratiroide au fost descoperite de Ivar Sandström, un student la medicină suedez, în 1877. El este primul care denumește aceste

glande, glandele paratiroide, le descrie localizarea, aspectul macroscopic și microscopic, atât la animale cât și la om.^{1,2}

Ivar Sandström (1852-1889) s-a născut la Stockholm, Suedia. Ca student și ca secretar al departamentului de anatomie al Universității din Uppsala este atras accidental de niște formațiuni mici de la nivelul gâtului unui câine. În 1880 el declara: "În urmă cu 3 ani am întâlnit pe o tiroidă de câine o structură mică, de mărimea seminței de cânepă, care era inclusă în aceeași capsulă cu cea a tiroidei, dar care se distingea de aceasta prin culoarea ei mai strălucitoare. O examinare superficială relevă un organ cu o structură diferită în totalitate de cea a tiroidei și cu particularitatea de a fi amplu vascularizată, fapt pentru care am considerat că am descoperit o glandă vasculară, analogă cu glanda carotidă". Sandström a găsit organul și la alte animale, incluzând pisica, iepurele, și calul. Ulterior, el descoperă aceeași structură și la om și descrie descoperirile lui în detaliu, inclusiv aspectele histologice ale noii structuri pe care el o denumește "glanda paratiroidă" și trimite un articol spre publicare la o revistă germană, articol care i se returnează pe motivul că este prea lung și trebuie scurtat. Sandström nu este de acord cu aceasta și, ca urmare, trimite din nou spre publicare articolul la revista suedeză locală, Transactions of the Medical Society of Uppsala, în care este publicat în 1880.^{1,2} În acest articol, Sandström amintește că, probabil, glanda nu mai fost observată și de Remak și Virchow.

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

²Student, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresă pentru corespondență: Angela Borda, Disciplina de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr. 38

Într-adevăr, în 1855 Remak descria următoarea observație: "cu câțva timp în urmă, în timp ce examinam timusul unei pisici nou-născute, am găsit la polul superior al timusului, o glandă mică, galbenă, cu o structură diferită de cea a timusului, ganglionilor limfatici sau a tiroidei". De asemenea, Virchow în 1863 a menționat existența de glande tiroide accesorii deasupra marginii superioare a istmului tiroidian. Astfel, probabil că Remak și Virchow au întâlnit glandele paratiroide, dar nu și-au mai continuat observațiile.

Referiri la acest organ au fost făcute cu câțiva ani înainte și de marele anatomist englez Sir Richard Owen, dar cu care Sandström nu era la curent, fiind publicate într-o revistă obscură de zoologie din Londra.

În luna mai 1834, Societatea Zoologică din Londra achiziționează primul lor rinocer indian. Animalul a fost cea mai mare atracție din grădina zoologică până la moartea sa prematură în 1849. Cadavrul rinocerului a fost oferit lui Sir Richard Owen pentru a fi disecat. Owen face disecția și raportează oral descoperirile sale în fața Societății Zoologice în 1850 și publică raportul în 1862. În acest articol el descria existența "unui corp glandular mic și galben atașat de tiroidă în zona de urgență a venelor". Owen nu a continuat cercetările în această direcție și nici nu a făcut nici o descriere microscopică a formațiunii descoperite. Formațiunile descrise sunt într-adevăr glandele paratiroide și pot fi văzute și în prezent, deoarece organele de la nivelul gâtului rinocerului sunt păstrate la Hunterian Museum din Royal College of Surgeons din Londra.^{3,4}

După descoperirea lui Sandström, lumea științifică din acea perioadă nu a dat importanță acestei noi glande mici, fără o funcție cunoscută și ca urmare fără nici un motiv de a fi considerată interesantă. Ca urmare totul a fost uitat pe o perioadă de mai mult de o decadă, până când Eugene Gley (1857-1930), un fiziolog de la Hôtel Dieu din Paris, care era interesat de rezultatele tiroidectomiei experimentale a recunoscut importanța ei. El a observat că tiroidectomia experimentală pe câini este urmată de tetanie și moarte, numai dacă glandele pe care le descrisese odinioară Sandström erau îndepărtate. Gley a înțeles însă greșit că "glandulele tiroidiene", cum le denumea el, suplimentau într-un anumit fel funcția tiroidei; el nu a realizat că ele aveau cu totul alt rol, diferit de cel al tiroidei. Cu toată această interpretare greșită, meritul lui Gley este de a fi redescoperit glandele paratiroide și de a fi recunoscut că au o funcție importantă în organism.

În 1891 Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910), într-o lucrare prezentată în memoria lui Virchow, prezintă o serie de 16 pacienți cu variate boli ale osului. Acest document i-a adus imortalitate, deoarece conținea prima descriere a unei afecțiuni osoase asociate cu hiperparatiroidism. 50 de ani mai târziu Albright arată că numai un singur caz din grupul prezentat are caracteristici clinice și patologice pentru hiperparatiroidism. Acest pacient avea pe lângă multiple anomalii scheletale ca fibroze, chisturi și tumori brune osoase (grupul de semne care ulterior a fost denumit osteita fibro-chistică von Recklinghausen) și o "glandă limfatică de culoare roșie-brună, deasupra glandei tiroide drepte". Această descoperire este foarte importantă deoarece reprezintă prima descriere a unei tumori paratiroidiene, adenomul paratiroidian.^{2,5}

Aproape în aceeași perioadă, Jacob Erdheim (1874-1937), la Viena, a început o serie de studii care stabileau conexiuni între glandele paratiroide, bolile osului și metabolismul calciului. La începutul anului 1900 persistau încă controverse cu privire la rolul tiroidei și a paratiroidelor în producerea tetaniei. Erdheim a indus tetanie experimentală la șobolani prin distrugerea glandelor paratiroide și prin menținerea neatinsă a tiroidei. Câțva timp mai târziu, el a remarcat că incisivul cu creștere continuă al șobolanilor are un aspect anormal, iar examinarea lui a arătat că acesta avea un conținut de calciu mai mic decât normal. În continuare, el a făcut multiple observații atât pe animale, cât și pe bolnavi cu osteomalacie, la care a observat o hipertrofie a glandelor paratiroide, despre care el a considerat în mod corect că este compensatorie și probabil benefică.^{1,2}

La câțva timp după descoperirea rolului glandelor paratiroide, au început să se facă primele intervenții chirurgicale, unele cu deznodământ dramatic.

Prima intervenție chirurgicală pe paratiroidă au fost efectuată de Oscar Hirsch în 1925 la Viena. El a explorat gâtul unei persoane cu o boală osoasă, cu scopul de a detecta o tumoare paratiroidiană, pe care însă nu a găsit-o. Prima mare reușită de intervenție chirurgicală pe glanda paratiroidă este atribuită lui Felix Mandl. Tot în anul 1925 și tot la Viena, ca medic secundar chirurg la Clinica Universitară de Chirurgie, el a descoperit un pacient suferind de o formă gravă de osteită fibro-chistică. Tratamentele efectuate acestui pacient (conform observațiilor lui Erdheim la bolnavii cu osteomalacie) au fost fără succes. Inițial pacientul a fost tratat cu ulei de ficat de cod, apoi cu 50 tablete de paratiroidă și, în final, în

iuilie 1925, Mandl a transplăntat pacientului 4 glande paratiroide de la o victimă a unui accident. Totul a fost însă în zădar. Văzând că pacientul este gata să moară, Mandl a mai făcut o încercare disperată și a explorat chirurgical gâtul pacientului, căutând o eventuală tumoră paratiroidiană în ideea că "presupusa tumoră paratiroidiană ar acționa în sensul unei disfuncții, ca și tumoră hipofizară din acromegalie". În 30 iulie 1925, operația este realizată sub anestezie locală. Imediat iese la iveală o tumoră galben-brună, bine delimitată, cu o structură mai densă față de țesutul tiroidian, situată între peretele posterior al tiroidei și trahee și care corespunde unui adenom paratiroidian și 3 alte structuri care reprezentau paratiroidele normale. După operație, în mod miraculos, starea generală a pacientului începe să se îmbunătățească iar operația se dovedește a fi un mare succes.^{3,4,5}

Un alt caz celebru de hiperparatiroidism care a rămas în istoria medicinei și care nu va fi niciodată uitat este cel al căpitanului Charles E. Martell, ofițer în marina USA. În anul 1918 el avea 22 ani și era într-o foarte bună condiție fizică, fiind un atlet activ. În anii următori, colegii săi de servicii observă că el devine mai scund și pieptul său se modifică luând forma pieptului de porumbel. El se plângea de dureri de spate, picioare și bazin și a observat că elimina prin urină pietriș alb. Durerile abdominale și vomelile l-au forțat să abandoneze marea în 1922. Scădea constant în înălțime și în plus au început să apară fracturile osoase. Tratamentele urmate erau ineficiente și constau în dietă bogată în calciu și fosfor, ulei de ficat de cod, epinefrină, helioterapie, extracte de tiroidă, medicamente cu calciu și fosfor, tratamente cu lampa de cuarț și lapte iradiat, fără nici un rezultat. În ianuarie 1926 Martell a fost internat în secția dr. Eugene DuBois (1892-1959) la Cornell University New York, care a observat pe radiografii prezența unei atrofii osoase cu absorbția cortexului, câteva formațiuni chistice și deformații ale oaselor pelvisului și vertebrelor. El tratează pacientul cu parathormon, medicație care îi face și mai mult rău. Stopează medicația și pe baza probelor de sânge, care conțineau un nivel foarte mare de calciu și pe baza excreției crescute de calciu în urină, el decide că pacientul prezintă "un talou clinic caracteristic administrării excesive de extract de paratiroidă" și că la baza bolii osoase a pacientului său (osteita fibro-chistică) stă o hiperactivitate a corpusculilor paratiroidieni.^{4,5,6}

Doctorul DuBois a fost primul medic din SUA și al doilea din lume care a pus din nou diagnosticul de hiperfuncție primară paratiroidiană; el nu știa

desigur că în urmă cu șase luni, Mandl, în Europa, i-a înlăturat pacientului său tumoră paratiroidiană, datorită suspiciunii că aceasta secreta hormoni în exces.

DuBois își trimite pacientul în Boston, la Massachusetts General Hospital, pentru îndepărtarea chirurgicală a glandelor paratiroide hipertrofiate. În aprilie 1926, Martell este internat și în mai este operat excizându-se glanda paratiroidă dreaptă. Operația însă nu este urmată de vreo schimbare în tabloul clinic și metabolic al bolii. El este reoperat atât în Boston cât și în New York, la Bellevue Hospital, dar nu i se descoperă nici o formațiune tumorală paratiroidiană la nivelul gâtului. În final, sub influența unui articol publicat în Acta Medica Scandinavica din 1931, care descria un adenom paratiroidian descoperit la nivelul mediastinului, se efectuează o nouă reintervenție chirurgicală, care de data aceasta explorează mediastinul. În sfârșit se descoperă "un nodul rotund, neted, dur, de 2,5 cm cu calcificări și țesut moale, brun" situat în mediastin, care este excizat.^{2,6,7,8,9} Operațiile anterioare au dus, însă, din păcate, la înlăturarea și devitalizarea tuturor glandelor paratiroide normale ale lui Martell; înlăturarea adenomului mediastinal a cauzat apariția hipoparatiroidismului paritroic. Din păcate, această operație istorică a convertit hiperparatiroidismul în hipoparatiroidism cu urmări tragice, căci căpitanul Martell moare prin acidoză și tetanie 6 săptămâni mai târziu.

Cam tot în aceeași perioadă se încearcă izolarea substanței active din paratiroidă. Începuturile datează din 1898, dar succesul vine doar în 1924, în circumstanțe mai neobișnuite. Hanson era un chirurg de chirurgie generală care lucra în Faribault, Minnesota, un oraș mic la 60 de mile de Rochester. El a absolvit în 1911 Universitatea Northwestern din Chicago. În 1918, când SUA intră în primul război mondial, el se înrolează în Corpul Medical al Armatei și este angajat în secția de neurochirurgie. În Franța el servește sub conducerea lui Harvey Cushing, pe care îl admiră foarte mult și cu care devine bun prieten. Interesul lui de mai târziu pentru cercetare i-a fost inspirat de doctorul Cushing. După reîntoarcerea sa în Faribault în 1919, Hanson înființează un laborator de cercetare în casa sa, unde, adeseori lucra până noaptea târziu. El și-a ales ca subiect al studiilor sale, glanda paratiroidă și în 1923 și 1924, el publică în Military Surgeon, descrierea unei metode de preparare a unui extract de paratiroidă folosind acid clorhidric diluat. El primește în 1927 premiul pentru cercetare în medicina clinică, decernat de Societatea din

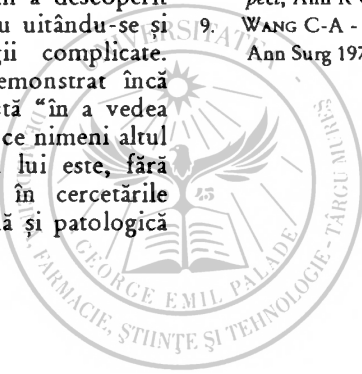
Minnesota de Medicină Internă și în 1932 primește brevetul de invenție pentru "extractul de glandă paratiroidă".^{1,2}

Cu toate acestea, James B. Collip (1892-1965) este adeseori considerat primul care a preparat principiul activ al glandei paratiroide, meritele lui Hanson rămânând încă și azi nerecunoscute. În 1925 el a prezentat în *Journal of Biological Chemistry* că extractul de paratiroidă de bou preparat prin hidroliză acidă slabă conține principiul activ al glandelor paratiroide. Acesta era același Collip care cu puțină vreme înainte îi asistase pe Banting și pe Best pe parcursul încercărilor lor de a izola insulina. Extractul era activ administrat oral, intravenos sau subcutanat și era acel extract pe care dr. Mandl și dr. DuBois îl administraseră pacienților lor. El controla sau prevenea tetania experimentală și restabiea nivelurile normale de calciu; dozele mai mari determinau hipercalcemie.^{1,2}

De ce am prezentat acest surt istoric? Este impresionant faptul că Sandström a descoperit glandele paratiroide pur și simplu uitându-se și văzându-le, nu prin tehnologii complicate. Acest student la medicină a demonstrat încă odată că marea descoperire constă "în a vedea ceea ce și alții văd și a gândi ceea ce nimeni altul nu a mai gândit". Descoperirea lui este, fără îndoială, un pas uriaș înainte în cercetările ulterioare privind funcția normală și patologică a glandelor paratiroide.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBRIGHT F - *A page out of the history of hiperparathyroidism*, J Clin Endocrinol 1948, 8:649-658
2. CARNEY JA - *The glandulae parathyroideae of Ivar Sandström*, Contribution from two continents, Am J Surg Pathol 1996, 20:1123-1144
3. ASK-UPMARK E, RESED B, SANDSTROM B - *Ivar Sandström and the parathyroid glands: a 90-year anniversary*, Act Univ Uppsala 1967, 13:1-13
4. HAMMAR A - *Ivar Sandström 1852-1889*, Bull Inst Hist Med 1938, 6:181-191
5. MANDL F - *Hyperparathyroidism. A review of historical developments and the present state of knowledge on the subject*, Rec Adv Surg 1947, 21:374-439
6. COPE O - *The history of hiperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital*, N Engl J Med 1966, 274:1174-1182
7. ESSELSTYN CB JR, LEVIN HS, EVERSMAN JJ ET AL - *Reappraisal of parathyroid pathology in hiperparathyroidism*, Surg Clin North Am 1974, 54:443-447
8. TAYLOR S - *Hyperparathyroidism: retrospect and prospect*, Ann R Coll Surg Engl 1976, 58:255-265
9. WANG C-A - *The anatomic basis of parathyroid surgery*, Ann Surg 1976, 183:271-275



Tratamentul hormonal în mastopatiile fibrochistice

Imola Budan¹, I. Kun², G. Vasilescu²

Mastopatia fibrochistică este cea mai frecventă afecțiune mamară a femeilor în premenopauză. Dependența hormonală a acestei patologii este dovedită de caracterul bilateral al leziunilor, relația cu menopauza și răspunsul la tratamentele hormonale. Dezechilibrele hormonale considerate a sta la baza acestei patologii sunt reprezentate de hiperestrogenism, deficitul de progesteron, modificarea raportului estrogen-progesteronic, hiperprolactinemia, modificări ale secreției androgenilor sau hormonilor tiroidieni. Diagnosticul precoce și tratamentul medicamentos pot stopa sau pot permite modificările fibrochistice și permit evitarea intervențiilor chirurgicale. În tratamentul hormonal al mastopatiei fibrochistice se utilizează progesteronul și progestativele de sinteză, agonisti dopaminergici, hormoni tiroidieni și substanțe cu activitate androgenică, cum ar fi danazolul.

Cuvinte cheie: mastopatie fibrochistică, tratamente hormonale

Fibrocystic breast disease is the most frequent mammary pathology in premenopausal women. The evidence that cystic disease is hormone related includes its bilateral nature, its relationship to the menopause, and the response to endocrine treatment. Hormonal imbalances proposed include an excess of estrogen, progesterone deficiency, changes in progesterin/estrogen ratio, differences in receptor sensitivity, hyperprolactinemia, abnormalities in androgen, thyroid hormones secretion. Early diagnosis and medical treatment of fibrocystic breast disease can arrest and reverse fibrocystic changes thus sparing the patient an operation. Progesterone, progestines, androgens like Danazol, dopaminergic agonists and thyroid hormones have been used in the hormonal treatment of fibrocystic breast disease.

Key words: fibrocystic breast disease, hormonal therapy

Dovezile privitoare la implicațiile dezechilibrelor hormonale în apariția și evoluția mastopatiilor fibrochistice au determinat apariția numeroaselor protocoale terapeutice hormonale. Toate au ca obiectiv inhibiția secreției hormonale excesive sau corectarea deficitului hormonal existent. În acest sens sunt utilizate preparate care permit corectarea hiperprolactinemiei, modularea secreției de gonadotropi, controlul sintezei hormonilor steroizi ovarieni, cu reinstalarea echilibrului estrogen-progestativ optim. Aplicarea tratamentului cauzal permite întreruperea unor cercuri hormonale vicioase, care în timp ar determina agravarea modificărilor lezionale.^{1,2,3,4,5}

Sănul este un receptor endocrin complex, aspectul lui histologic fiind dependent de impregnarea hormonală. Dezechilibrele hormonale determină apariția unor modificări structurale difuze, a căror intensitate variază în funcție de receptivitatea locală. Caracterul difuz al leziunilor explică ineficacitatea tratamentului chirurgical în stadiile incipiente ale bolii. În

mastopatia fibrochistică intervenția chirurgicală se indică în situațiile în care se suspectează caracterul malign al leziunilor, precum și în formele avansate, rezistente la tratamentul medicamentos.

În principiu, tratamentul medicamentos se va aplica în urma unui examen clinic atent, completat cu investigații imagistice sau după caz cu examen citologic. În vederea evitării tratamentelor empirice, uneori dăunătoare, examinările hormonale de laborator vor fi cele care vor permite alegerea medicației optime. Preparatele medicamentoase cel mai frecvent utilizate fac parte din grupa progestativelor, a inhibitorilor secreției de prolactină, a substanțelor cu proprietăți androgene și nu în ultimul rând hormonii tiroidieni. Alte preparate cum ar fi antiestrogenii și analogii gonadoliberinelor, în prezent nu sunt acceptate în tratamentul mastopatiilor benigne datorită efectelor secundare, care depășesc beneficiile.^{6,7,8,9}

Progesteronul și progestativele de sinteză

Progesteronul, hormonul natural secretat la nivel ovarian de corpul galben, de placenta și în mică măsură de corticosuprarenală, este antagonistul fiziologic al estrogenilor.

¹Clinica de Endocrinologie, Târgu-Mureș

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

Adresă pentru corespondență: Imola Budan, Clinica de Endocrinologie, Târgu-Mureș

Progesteronul este un steroid cu 21 atomi de carbon și este definit ca delta-4-pregnan-3,20,dion.

Mecanismul de acțiune este asemănător cu cel al estrogenilor, fixându-se la nivel nuclear de receptori specifici. Complexul hormon-receptor se atașează de cromatina nucleară; astfel, informația este transmisă structurilor nucleare și se inițiază transcripția și sinteza de ARNm, care mediază răspunsul celular la progesteron prin sinteza de proteine specifice. Acțiunile progesteronului sunt îndreptate în sensul diferențierii celulare. Mecanisme multiple sunt implicate în exercitarea efectelor antiestrogenice ale progesteronului. În primul rând reduce numărul mitozelor celulelor epiteliale, pe de altă parte crește rata apoptozei la nivel mamar. Deosebit de importantă este reducerea numărului de receptori estrogenici. Multiple studii au demonstrat creșterea activității unor enzime, cum ar fi 17-hidroxisteroid dehidrogenaza și estron-sulfotransferaza, sub acțiunea cărora estradiolul activ este inactivat în estronă-sulfat.^{10,11,12}

Progesteronul și progestativele de sinteză se utilizează în cazurile cu deficit de progesteron, în vederea ameliorării echilibrului estro-progesteronic.

Progesteronul natural, administrat pe cale orală, se metabolizează rapid la nivelul ficatului în cea mai mare parte în pregnandiol, care se elimină predominant pe cale urinară.

Progesteronul natural poate fi administrat injectabil, vaginal, rectal sau oral sub formă micronizată. Folosirea formelor micronizate, microcristale de 1-3 micrometri, ameliorează calitatea absorbției digestive.

În cazurile cu deficit progesteronic studiile recente demonstrează eficacitatea Utrogestanului (progesteron natural sub formă micronizată) în tratamentul mastopatiilor benigne. S-a constatat o creștere a nivelului plasmatic al progesteronului în funcție de doza utilizată. Marele avantaj al acestui produs terapeutic constă în lipsa efectelor adverse.

Progesteronul se mai utilizează în tratamentul mastopatiilor benigne și pe cale transcutanată. Această cale de administrare permite concentrarea hormonului la nivel mamar, excluzându-se astfel efectele sistemice. Acțiunea sa este remarcabilă asupra elementului algic-congestiv, determinând dispariția tensiunii mamare, diminuarea volumului mamar, a temperaturii locale și a fenomenelor de hipervascularizație. Administrarea percutană a progesteronului poate fi continuă sau secvențială. În cazurile avansate este necesară asocierea cu progestative de sinteză.^{4,11,13,14}

Progestativele de sinteză.

Progestativele de sinteză au molecula derivată din pregnan sau estran. Derivații pregnan sunt îndeaproape înrudiți cu progesteronul, fiind 17 alfa hidroxiesteri sau delta-6-dehidroderivați ai acestuia. În general au activitate progestativă și antiestrogenică marcată. Derivații de estran sunt înrudiți cu testosteronul, reprezentând diferite variante chimice ale 19-nortestosteronului. Sunt mai puțin activi ca progestative și antiestrogenice, dar efectul antigonadotrop este mai intens. Din punct de vedere chimic sunt: a) derivați de progesteron: acetoxiprogesteron, medroxiprogesteron, clormadiona, megestrol; b) derivați de testosteron: etisteron, dimetisteron; c) derivați de 19-nortestosteron: noretisteron, noretinodrel, linstrenol, alilestrenol, desogestrel, gestoden etc.

Progestativele de sinteză sunt medicamentele cel mai des utilizate în mastopatiile benigne. Prezintă indicație majoră în cazurile în care deficitul progesteronic este unica modificare hormonală. Administrarea lor se face pe cale orală, inițial doar în faza luteală a ciclului menstrual, în formele severe putând fi utilizate din a 5-a zi a ciclului. Dozele terapeutice variază în funcție de tipul progestativului.

Medroxiprogesteronul este un derivat semisintetic de progesteron cu acțiune progesteronică, antiestrogenică moderată și antigonadotropă. Se administrează 10 miligrame pe zi, între zilele 15-25 a ciclului menstrual, în formele severe putând fi utilizat din a 5-a zi a ciclului.

Linestrenolul, derivat de 19-nortestosteron, se utilizează în aceleași intervale de timp, doza variind între 5-10 miligrame pe zi.

Nomegestrolul și didrogesterona prezintă avantajul de a fi lipsite de efecte androgenice.^{15,16,17}

Agoniști dopaminergici

Bromocriptina este considerată ca fiind standardul de aur al inhibitorilor de prolactină. Din punct de vedere chimic este 2-brom-alfaergocriptină, face parte din grupul ergolinei și este un derivat semisintetic al ergotului.

Acționează ca un agonist dopaminergic, activând receptorii dopaminergici de la nivelul sistemului nervos central precum și pe cei de la nivelul celulelor lactotrope, situați la nivelul hipofizei anterioare. Prin activarea receptorilor dopaminergici D2 de la nivelul celulelor lactotrope rezultă o inhibiție a activității adenilat-ciclazei cu reducerea consecutivă atât a

sintezei cât și a secreției de prolactină. La nivel hipotalamic încetinește turnover-ul dopaminei. Restabilirea tonusului dopaminergic permite normalizarea rezervei prolactinice la nivel hipofizar, inhibând descărcările excesive ale prolactinei la diverși stimuli endogeni sau exogeni. Tot ca o consecință a acțiunii dopaminergice, bromocriptina intervine în restabilirea frecvenței și amplitudinii pulsațiilor de gonadorelină și gonadotropi, fapt ce permite reparația ciclurilor ovulatorii și menținerea unui echilibru estro-progesteronic adecvat. Asociat acestor efecte agonistii dopaminergici mai pot interveni și prin mecanisme indirecte în ameliorarea modificărilor patologice de la nivelul sânului. Astfel, se descrie o diminuare a numărului receptorilor estrogenici, paralel cu normalizarea prolactinemiei.^{14,18,19,20}

Bromocriptina se absoarbe rapid și aproape integral din tractul intestinal, circulă în sânge legată de proteine plasmatică, se metabolizează la nivel hepatic și se elimină predominant pe cale renală.

Agoniștii dopaminergici sunt indicați în tratamentul mastopatiei fibrochistice doar în toate cazurile cu hiperprolactinemie latentă sau manifestă. Prezența hiperprolactinemiei se va dovedi prin determinarea serică a hormonului, în condiții bazale, sau după caz, folosind teste de stimulare.

Utilizarea acestor preparate în cazuri nefondate, cu secreție prolactinică normală, determină apariția hipoprolactinemiei iatrogene, cu reducerea receptorilor hormonului luteotrop la nivel ovarian și inducerea ciclurilor anovulatorii. Prin urmare dezechilibrele hormonale vor fi agravate, cu efect nefast asupra evoluției mastopatiilor fibrochistice.

Dozele uzuale ale bromocriptinei în mastopatiile fibrochistice variază între 2,5 - 5 miligrame pe zi. Pentru menținerea unei prolactinemii normale se recomandă ca dozele să fie readaptate aproximativ la două săptămâni de la inițierea terapiei, în funcție de nivelul seric al prolactinei. Durata acestui tratament variază între 3-6 luni, cu reducerea treptată a dozelor.

Efectele adverse ale bromocriptinei sunt dependente de doză, cele mai frecvente fiind cele gastrointestinale (grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree, constipație), hipotensiunea arterială, somnolența, tulburările psihice. Efectele secundare pot fi diminuate considerabil prin creșterea lentă a dozelor și administrarea în timpul meselor.

Alți agonisți dopaminomimetici din prima generație mai sunt: lisuridul, pergolidul, metergolina, terguridul, dar utilizarea acestora în tratamentul mastopatiilor fibrochistice a pierdut

teren în favoarea bromocriptinei. Agoniștii dopaminergici din a doua generație (cabergolina, quinagolina) nu au fost introduși în tratamentul afecțiunilor benigne, fiind rezervate prolactinomialor.^{2,4,16,19}

Danazolul

Danazolul este un steroid sintetic (2,3 d-isoxazol) derivat de 17-etiniltestosteron.

Danazolul își exercită acțiunea terapeutică ca urmare a intervenției sale la mai multe nivele: hipofizar, gonadic și receptorial. La nivel hipofizar exercită un efect antigonadotrop, diminuând secreția hormonului foliculostimulant și a celui luteinizant. Acest efect este dependent de doză și de durata administrării. Efectul antigonadotrop este reversibil, după sistarea medicației constatându-se apariția ciclurilor ovulatorii. La nivel ovarian diminuează secreția hormonilor sexuali, consecință a reducerii activității enzimelor care intervin în steroidogeneză (20 alfa hidroxilaza, 20-22 desmolaza, 3 beta-hidroxisteroid dehidrogenaza, 17 hidroxilaza, 17-20 desmolaza, 21 hidroxilaza). Efectul inhibitor asupra acestor enzime este de asemenea dependent de doza administrată.^{3,15,21}

Danazolul prezintă o afinitate crescută față de receptorii androgenici la nivelul cărora exercită un efect androgenic moderat, iar legarea sa de receptorii estrogenici și progesteronici îi amplifică efectul antiestrogenic și antiprogesteronic. Consecință a normalizării estrogenilor, prin mecanismele descrise anterior, danazolul reduce nivelul prolactinemiei, fapt care îi amplifică efectele benefice în tratamentul mastopatiilor benigne. Prin multiplele acțiuni pe care exercită, la nivelul glandei mamare va determina diminuarea ratei de proliferare celulară, proces la care contribuie și modularea factorilor locali de creștere.

Danazolul se absoarbe din tractul gastrointestinal, circulă în sânge legat de globulina de legare a hormonilor sexuali, se metabolizează la nivel hepatic și se elimină din organism preferențial pe cale renală.

Danazolul este indicat în tratamentul mastopatiei fibrochistice în cazurile în care hiperestrogenismul absolut este considerat ca fiind principalul factor de inducere a patologiei mamare benigne.

Dozele terapeutice recomandate în mastopatia fibrochistică variază între 200-400 miligrame pe zi. Se recomandă inițierea tratamentului cu 200 miligrame pe zi, cu reducerea, respectiv dublarea dozei în urma evaluării efectelor obținute, pe baza criteriilor clinice și imagistice. Se recomandă ca durata administrării să nu depășească șase luni.

Efectele adverse sunt în majoritate consecințe ale acțiunii moderat androgenice, în cadrul cărora amintim acneea, seboreea, creșterea ponderală, intensificarea pilozității corporale. Alte efecte secundare sunt consecințe ale diminuării nivelurilor circulante ale estrogenilor, cu apariția dereglărilor de ciclu menstrual, intensificarea transpirațiilor, apariția bufeurilor. Au mai fost descrise disfuncții hepatice și alterări ale metabolismului lipidic.^{22,23,24,25}

Tratamentul cu antiestrogenice de tipul tamoxifenului, agoniștilor de gonadoreline nu va mai fi descris deoarece s-a renunțat la utilizarea lor în cazurile de mastopatii benigne, pentru că efectele secundare depășesc beneficiile terapeutice.²⁶

Hormonii tiroidieni se administrează doar în cazurile cu hipotiroidism clinic sau subclinic, dovedit prin dozarea hormonului tireotrop și hormonilor tiroidieni. În acest scop se vor folosi preparate cu conținut de tiroxină în doze substitutive, variind între 25-100 micrograme pe zi.

În concluzie, tratamentul hormonal în mastopatiile fibrochistice este strict individualizat, fiind prescris în funcție de modificările hormonale constatate pe baza analizelor de laborator. Sunt excluse cazurile cu leziuni parenchimatoase evidențiabile ecografic și mamografic, precum și cazurile cu examen citologic neconcludent. Eficacitatea tratamentului este urmărită periodic prin evaluare clinică și imagistică. Placardele displazice rezistente la tratamentul medicamentos vor fi rezolvate prin tratament chirurgical.^{7,13,27}

BIBLIOGRAFIE

- PRICOP M, PRICOP Z - *Glanda mamară*, Editura Ankarom, Iași, 1995:109-118
- STROE M, GOZARIU L - *Prolactina, afecțiuni mamare benigne*, Editura Dacia, 1997:53-65
- BARDIN CW - *Current therapy in endocrinology and metabolism*, BC Decker Ink, Toronto, 1988:280-285
- DUMITRACHE C, IONESCU B - *Endocrinologie, elemente de diagnostic și tratament*, Editura Național, 1997:638-643
- IONESCU B, DUMITRACHE C - *Tratamentul bolilor endocrine*, Editura medicală, București, 1990:270-280
- VORHERR H - *Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphometry, clinical picture, and management*, Am J Obstet Gynecol, 1986, 154:161-179
- KLIMBERG S - *Etiology and management of breast pain*. In: Disease of the breast, Edited by: Harris R, Lippman ME, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996:99-109
- MADDOX PR, MANSEL RE - *Management of breast pain and nodularity*, World J Surg, 1989, 13:699-670
- GATELEY CA, MIERS M, MANSEL RE, ET AL - *Drug treatments for mastalgia: 17 year experience in the Cardiff mastalgia clinic*, J R Soc Med, 1992; 85:12-13
- PAIN JA, CAHILL CJ - *Management of cyclical mastalgia*, Br J Clin Pract, 1990, 44:454
- SCHWEPPE KW - *Die bedeutung der Gestagene zur Behandlung der Mastopathie*, Zentralbl Gynacol, 1997, 119:54-58
- SCHINDLER E - *Gestageneinwirkung an der Brust - protektiv oder proliferativ?*, Zentralbl Gynacol, 1997, 119:359-365
- OSUCH R - *Management of breast cysts*, In: Disease of the breast, Edited by: Harris R, Lippman ME, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996:99-109
- GATELEY CA, MANSEL RE - *Management of the painful and nodular breast*, British Medical Bulletin, 1991, 47:284-293
- STROESCU V - *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Editura medicală, București, 1998:711-744
- ZIEGLER R, LANDGRAF R - *Rationelle Therapie in der Endocrinologie*, Thieme Verlag, Stuttgart, 1997:343-363
- MADDOX PR, HARRISON BJ - *A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate in mastalgia*, Ann R Coll Surg Eng, 1990, 72:71-72
- LEIDENBERGER FA - *Klinische Endocrinologie fur Frauenarzte*, Springer Verlag, Berlin, 1998:157-181
- MANSEL RE, DOGLIOTTI L - *A European multi-center trial of bromocriptine in cyclical mastalgia*, Lancet, 1985, 335:190-193
- STEINBRUNN B, ZERA R - *Mastalgia*, Orvostovabbkepzó szemle, 1998, 2:37-42
- NEZHAT C, ASCH RH - *Danazol for benign breast disease*, Am J Obstet Gynecol, 137:604-607
- GREENBLATT RB, NEZHAT C - *The treatment of benign breast disease with danazol*, Fertil Steril, 1980, 34:242-245
- GOEBEL R, JUNKERMANN H - *Danazoltherapie bei gutartigen Brusterkrankungen*, Gynakologe, 1989, 22:262-270
- BAUM M - *Prospects for the chemoprevention of the breast*, British Medical Bulletin, 1991, 47:493-403
- LOVE R - *Approaches to prevention of breast cancer*, J Clinical Endocrinology and Metabolism, 1995, 80:1757-1760
- FALLOIS J - *Danazol fur die Behandlung der fibrocystischen Mastopathie*, Zentralbl Gynakol, 1995, 117:457-465
- RADJOJEVIC K - *Zur Therapie von Cysten in der Brust: Eine Randomisierte Studie*, Gynakologie, 1990, 30:222-224

A királis gyógyszermolekulák vizsgálatára alkalmazott enantioszelektív módszerek

L. Gagyí¹, Á. Gyéresi²

În ultimii 20 de ani se pune un accent din ce în ce mai mare pe folosirea substanțelor medicamentoase optice active sub formă de enantiomer pur. Adesea, activitatea biologică a enantiomerilor este diferită. La multe substanțe cu structură chirală se poate observa că activitatea farmacologică este legată de unul dintre enantiomeri, iar antipodul optic este inactiv, respectiv efectul amestecului racemic este numai jumătate față de enantiomerul activ. Din acest motiv este de actualitate evaluarea metodelor de control al purității optice și a metodelor de separare a enantiomerilor. Farmacopeile moderne (BP98, Ph. Eur.3) includ deja metode pentru controlul purității optice a unor substanțe medicamentoase oficinale sub formă de enantiomer pur. Metodele folosite pentru aprecierea compoziției în enantiomeri pot fi clasificate în două categorii: metode fără separare în antipozii optici și metode cu separare în antipozii optici. Deși metodele fără separare în antipozii optici nu necesită selectori chirali, totuși cele mai folosite sunt metodele cu separare în antipozii optici și anume metodele cromatografice și electroforeza capilară. **Cuvinta cheie:** chiralitate, puritate optică, acțiune enantioselectivă

In the last twenty years, a very important tendency is the use of optical active substances in enantiomeric pure form. Often the biological activity of enantiomers is different. In case of several substances with chiral structure it is noticeable that the pharmacological activity is tied to one of the enantiomers, and the optical antipode is ineffective, respectively the effect of the racemic is only half by comparison with the active enantiomer. From this reason the evaluation of methods for optical purity control and for the separation of enantiomers, became an important requirement. The modern pharmacopoeias (BP98, Ph.Eur.3) include methods for enantiomeric purity control of some pharmacological active compounds with optical activity. The methods used for establishing enantiomeric purity and composition may or may not provide separation of the two antipodes. Despite the methods without separation of enantiomers do not need the use of chiral selectors, yet the methods with separation of enantiomers (chromatographic methods, capillary electrophoresis) are mainly used. **Key Words:** chirality, optical purity, enantioselective activity

Agyógyszeres terápiában használt vegyületek jelentős hányada királis. Manapság a molekuláris aszimmetria és az enantiomer-specificitás kérdésének egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak. Az emberi szervezet egy aszimmetriás gyógyszermolekula enantiomerjeit (egymással fedésbe nem hozható tükröképi párjait) egyes esetekben teljességgel különböző exogén ágensként ismeri fel.¹ Az enantiomerek eltérő hatása legtöbb esetben a biológiai receptorok sztereoselektivitásával magyarázható.² Napjainkban egy új tudományág van kibontakozóban, az enantiofarmakológia, mely a sztereokémia és a hagyományos farmakológia határterülete. Ennek sajátos célja az eutomer és a disztomer közötti biológiai különbségek vizsgálata. A hatástanilag aktív, hasznos sztereoiszomer az eutomer; a kevésbé hatásos/hatástalan (esetleg toxikus) izomer a disztomer. Az enantiomerek közti aktivitási

eltéréseket kvantitatív formában az ún. eudizmikusz index (E.I.) és az eudizmikusz akivitási koeficiens (EAQ) írja le.^{1,3}

Nemcsak a molekula kötődése lehet sztereospecifikus, hanem annak metabolizmusa, eliminációja és szinte minden kölcsönhatása a szervezettel.¹

Az utóbbi 15-20 évben a királis molekulájú gyógyszeres anyagok törzskönyvezése és minősítése során egyre hangsúlyosabb szempont a hatóanyagok sztereokémiai sajátosságainak megismerése, a hatékonyság, valamint az esetleges toxicitás szemszögéből. Ezért az említett gyógyszeres anyagok minőségvizsgálatában jelentős követelmény az ún optikai tisztaság vizsgálata.⁴

A kiralitás és az enantiomer-specificitás jelentőségének növekedését tükrözik az erre a területre specializálódott szakfolyóiratok (Chirality, Enantiomer, Tetrahedron Assimetry) megjelenése, valamint a kiralitás területén évente megrendezett konferenciák.¹

Az enantiomerek biológiai hatása esetenként nagyon különböző. Sok esetben az enantiomerek hatásereossége, farmakokinetikája, valamint metabolizmusa eltérő. Néhány esetben

¹Farmacia Nova, Toplița, Județul Harghita
²Disciplina Chimie Farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
 Adresă de corespondență: Gagyí László, str. V. Babes, Bloc B, Sc. 2, Ap. 9, 4220 Toplița, Jud. Harghita

azonban minőségileg eltérő vagy ellentétes hatást is észleltek.³ Ilyen esetben a racemátot úgy is felfoghatjuk mint egy olyan hatóanyagot, amely 50% szennyeződést tartalmaz.⁶

Újabban a gyógyszerészeti hatóságok (AEÁ, EU, Japán, Svédország) és egyes gyógyszerkönyvek (BP 98, Ph. Eur. 3, USP XXIII) nagyobb fontosságot szentelnek az optikai tisztaság vizsgálatának és az optikailag tiszta enantiomer használatának. Az amerikai gyógyszerkönyvben (USP XXIII) ⁷ hivatalos a dexklór- és dexbróm-feniramin-maleinát. Az európai gyógyszerkönyv 3. kiadása (Ph. Eur. 3) ⁸ előírja a dexklór-feniramin-maleinát, a brit gyógyszerkönyv (BP 98) ⁹ a selegilin optikai tisztaságának vizsgálatát. A selegilin esetében ez a vizsgálat azért különösen fontos, mert míg az R-enantiomer MAO_B bénító, a Parkinson-kór kezelésére alkalmas gyógyszer, addig az S-enantiomer MAO_A bénító, terápiásan nem alkalmazható.¹⁰

AZ ENANTIOMEREK SZÉTVALASZTÁSÁRA ÉS AZ OPTIKAI TISZTASÁG VIZSGÁLATÁRA ALKALMAZOTT MÓDSZEREK.

Mivel szokványos szintézis során rendszerint a racemát – az izomerek keveréke – keletkezik, igen fontosak azok a módszerek, melyek alkalmasak az enantiomerek szétválasztására, valamint az optikailag aktív hatóanyagok optikai tisztaságának vizsgálatára.

Az említett célokra alkalmazott módszereket két fő csoportba sorolhatjuk: szétválasztáson alapuló módszerek, illetve szétválasztást nem igénylő módszerek.¹¹

1. SZÉTVALASZTÁS NÉLKÜLI VAGY DIREKT MÓDSZEREK

A polarimetria, a mágneses magrezonancia (MMR), az izotóp-dilúció, a differenciál scanning kalorimetria és az enzimatis reakciók az enantiomer-tisztaság meghatározására alkalmazott olyan módszerek, amelyek nem igénylik az optikai antipódokra való szétválasztást.¹¹

A *polarimetria* gyakran használt módszer, de csak az optikailag tiszta vegyületről ad információt. A specifikus forgatóképesség nagymértékben függ az oldószertől és a hőmérséklettől. A polarimetriásan meghatározott optikai tisztaság gyakran szisztematikus hibákkal társul és néha nem felel meg az enantiomer-tisztaságnak, vagyis a valódi (reális) optikai tisztaságnak.¹¹

Az *izotóp-dilúció* esetében, az ismeretlen enantiomer-tisztaságú próbát ugyanazon anyag radioaktív izotóppal jelzett racemátjával

keverik. A keveréket újrakristályosításnak vetik alá és ezzel egy különböző optikai tisztaságú és specifikus forgatóképességű próbát nyernek. Ismerve a próba izotópkoncentrációját (radioaktivitását) kiszámíthatjuk a vizsgált (eredeti) próba optikai tisztaságát.^{11,12}

Az optikai tisztaság *mágneses magrezonancia (MMR)* módszerrel való meghatározásához szükséges az enantiomerek diasztereómer-párokra való átalakítása egy királis reagens segítségével. Királis összetevő hiányában ugyanis, az enantiomerek MMR spektrumai teljesen egyformák.¹¹ Ilyen reagens pl. az O-metil-mandulasav-klorid.¹² Egy másik lehetőség a királis oldószerek használata, amelyek kémiai eltolódási különbséget ("chemical shift difference") indukálnak az enantiomerek között. Az enantiomer-összetétel integrálással határozható meg. A királis oldószerekkel való kölcsönhatás legtöbbször a gyakorlatban nem használható fel.¹¹ Az MMR spektroszkópiában királis shift-reagenseket (kémiai eltolódást okozó királis reagensek) használnak, amelyek a protonrezonancia jelek erőteljes eltolódását okozzák. Ilyen reagensek egyes lantanoidák komplexei (pl. tris-(dipivaloil metanato)-europium, Eu(DPM)₃).¹²

A *differenciál scanning kalorimetria (DSC)* a próba által kibocsájtott vagy elnyelt energia mérésén alapszik. E módszer csak szilárd anyagok esetén alkalmazható.¹¹ A van't Hoff módszerrel meghatározott DSC tisztaság formájában kifejezett enantiomer-tisztaságnál a vizsgált minta valódi enantiomer-tisztasága csak nagyobb lehet, kisebb nem.¹⁰ Ilyen DSC módszert írtak le Ladányi és mtsai¹⁰ a selegilin optikai tisztaságának vizsgálatára.

Bizonyos *enzimatis reakciók* nagyfokú sztereospecifitással rendelkeznek. Az aminosavak átalakulásának (oxidáció és dekarboxilezés) enzimatis katalízise által egyes esetekben az optikai tisztaság pontosan meghatározható. E módszer az egyik enantiomer elvesztésével jár.¹¹

Kiroptikai módszerek.

Az optikai tisztaság meghatározásának direkt módszerei közül a legfontosabbak a kirotikai módszerek: a cirkuláris dikroizmus (CD) és az optikai rotációs diszperzió (ORD).¹³

A CD-módszer hivatalos a 3 Európai Gyógyszerkönyv 1999-es pótkötetében.⁸

Az optikai forgatóképesség nagysága változik a lineárisan polarizált sugárzás hullámhosszának függvényében. Ez a jelenség képezi az alapját az optikai rotációs diszperzióknak. Az abszorpció intenzitásának különbsége a jobbra, illetve a balra cirkulárisan

polarizált fény különböző hullámhosszain, a cirkuláris dikroizmus.¹⁴ A CD-effektus nagyságát az ellipticitással jellemezhetjük.

Az ellipticitás értéke (Ψ) függ az oldat koncentrációjától (c), a rétegvastagságtól (l , dm-ben), és az extinkciós koefficiensek közti különbségtől ($\Delta\epsilon = \epsilon_j - \epsilon_b$)

$$\Psi = 33 \cdot c \cdot l \cdot \Delta\epsilon$$

A specifikus ellipticitás a $[\Psi] = \Psi/l \cdot c$.

A moláris ellipticitást a következő összefüggés alapján számolhatjuk:

$$\Theta = [\Psi] \cdot M/100.$$

Egyezményesen pozitív CD-effektusról (Cotton-effektusról) beszélünk a moláris ellipticitás pozitív értékeinél és negatív CD-effektusról (Cotton-effektusról), a moláris ellipticitás negatív értékeinél.^{12,15}

A Cotton-effektus megjelenésének feltétele egy elektronátmenet lehetősége, vagyis egy kromofór csoport létezése a molekulában. A szimmetrikus, akirális kromofór csoport egy királis molekulavázhoz kötődik. A királis központ közelsége módosítja a kromofór csoport elektronszerkezetét, főleg ennek gerjesztett állapotában.¹⁵

A CD-spektroszkópiában fontos tényező az aszimmetria-faktor (G).⁸

$G = \Delta\epsilon/\epsilon$, ahol a $\Delta\epsilon$ a moláris ellipticitás, és ϵ a moláris abszorbancia.

A CD-módszer használhatóságát korlátozza az a tény, hogy egyes esetekben, mivel a kromofór csoport és a királis központ közti távolság nagy, a CD jel az abszorbancia jelhez viszonyítva túl kicsi.¹⁶

Az optikai tisztaság vizsgálatára a kiroptikai módszerek felhasználásának két alapvető lehetősége van:¹³⁻¹⁷

1. Az egyes enantiomerek CD és ORD görbéjének optimális hullámhosszon történő mérése és ennek alapján az enantiomer-tisztaság kiszámítása.

2. A kiroptikai módszerek királis detektorként való felhasználása a folyadék-kromatográfiában (LC) és a kapilláris elektroforézisben (CE).

Horváth és mtsai² az enantiomerek CD és ORD görbéjét optimális hullámhosszon mérve, határozták meg a fenilglicin és a mandulasav enantiomer-összetételét, felhasználva az anizotrópia faktort. Az anizotrópia faktor az ellipticitás és abszorbancia egyidejű mérésével határozták meg.

Mivel kis koncentrációnál az anizotrópia faktor az enantiomerarány függvénye, CD/UV

spektroszkópiásan az optikai tisztaság a koncentrációtól függetlenül meghatározható.

Gergely és mtsai¹⁸ spektropolarimetriás módszert írtak le a szteroidok meghatározására.

Hegedűs és mtsai¹⁹ az amfetamin optikai tisztaságának meghatározására írtak le módszert, amely az amfetamin és a Sanger reagens (2,4-dinitro-fluorbenzol) reakciójából létrejött termék ellipticitásának és abszorbanciájának egyidejű mérésén alapszik.

A CD jelenség felhasználható a kromatográfiában királis detektorként. Ebben az esetben, az optikailag inaktív anyagok nem befolyásolják a detektálást, még akkor sem, ha a vizsgált anyaggal egyszerre eluálódnak.¹³

Az aszkorbinsav és a tejsav enantiomer-összetétele meghatározható UV/CD detektálással.¹³

A HPLC-CD rendszer segítségével, a stop-flow eljárást alkalmazva (amikor a HPLC pumpát a csúcsban megállítják), felvehető az egyes enantiomerek CD spektruma.¹³ Ilyen módszert alkalmaztak Zsila és mtsai²⁰ a tofisopám enantiomerjeinek és konformerjeinek vizsgálatára.

2. SZÉTVÁLASZTÁSON ALAPULÓ MÓDSZEREK

Mivel az enantiomerek a polarizált fény elforgatási irányán kívül, azonos fizikai és kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek, szétválasztásuk nem valószínűsíthető meg szokványos fizikai és kémiai módszerekkel.²¹

A nátrium- és ammónium-tartrát kristályok Pasteur által alkalmazott mechanikai szétválasztása csak történelmi jelentőséggel bír.^{15,21}

Az enantiomerek elválasztása érdekében használták a frakcionált kristályosítást illetve a seeding módszereket, amikor a racemát túltelített oldatát egy kis, optikailag tiszta izomer kristállyal oltják be, ami az egyik enantiomer kristályosodásához vezet.^{11,22}

A kromatográfiás eljárások az optikai tisztaság vizsgálatára alkalmas, hatékony módszerek. Hatékonyságuknak tulajdoníthatóan, a kromatográfiás módszerek számának dinamikus növekedését követhetjük nyomon.²²

A kromatográfiás módszerek esetében az állófázishoz adagolt, illetve kötött, vagy a mozgófázisban oldott királis szelektorokat használnak.

A királis szétválasztás területén széles körben használt módszer a mozgófázisban oldott királis szelektorokkal képzett adduktumok ("adducts") -ionpárok, ternáris komplexek, zárványkomplexek- dinamikus keletkezése, amelyet akirális oszlopon való elválasztás követ. A módszer előnye az, hogy az elúciós sorrend befolyásolható a királis szelektor jellegének (R vagy S) megválasztásával.¹³

Az enantiomerek szétválasztása akirális kromatográfiával is megvalósítható, királis derivatizálás után, akirális állófázist (VRK, HPLC, GC) és mozgófázist alkalmazva.^{6,22} E módszer előnye, a sokkal olcsóbb akirális állófázisok használatában, valamint az elúciós sorrend megválasztásának lehetőségében rejlik. A fent említett előnyök mellett azonban a módszernek hátrányai is vannak: a reagens által adott csúcs (ha nem elég nagy a reagens optikai tisztasága) összetéveszthető a vizsgált anyag által adott csúccsal; a kinetikai rezolválás megjelenése (az egyes enantiomerek nem rendelkeznek egyforma reaktivitással a reagenssel szemben).¹³

Jelenleg a királis gyógyszeres anyagok enantiomerekre való szétválasztására leggyakrabban használt módszerek a gázkromatográfia (GC), a nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (HPLC), valamint a kapilláris elektroforézis.^{11,13,22}

A kromatográfias módszerek közül, minőségi célokra, sok esetben a vékonyréteg-kromatográfias technikák is alkalmazhatók, aránylag olcsó és gazdaságos alternatívaként.

A GC általában poláris csoportot tartalmazó vegyületek (amidok, észterek, alkoholok) esetén alkalmazható. Egyes vegyületek elválasztása magas oszlophőmérsékletet kíván, ami a vizsgálat során racemizációt okozhat. Mind a GC, mind a HPLC módszerek érzékenyek, de időigényesek, költségesek és csak bizonyos vegyületcsoportok esetén alkalmazhatók.^{6,11}

A VRK és HPLC módszereket nem tekinthetjük egymást kizáró módszereknek. A két módszer optimális kombinálásával jelentős anyag és időmegtakarítás érhető el.⁶

Mostanáig a kromatográfias módszerek és főleg a HPLC voltak a legjelentősebbek az enantiomer szétválasztás területén, de egyre inkább teret hódítanak a királis puffer adalékokat használó kapilláris elektroforézises módszerek.¹³

Összességképpen megállapíthatjuk, hogy napjainkban egyre nagyobb hangsúlyt helyeznek az optikailag aktív gyógyszervegyületek izomerjeinek tanulmányozására és szétválasztására, egyes esetekben a tiszta izomer (eutomer) használatára. Utóbbi esetben külön előírják az illető enantiomer optikai tisztaságának ellenőrzését. Az említett területen – úgy preparatív, mint analitikai célra – leginkább alkalmasak a kromatográfias (HPLC, GC) módszerek, valamint a kapilláris elektroforézis (CE).

IRODALOM

- NOSZAL B, SCHILLER ZSUZSANNA - Gyógyszer-és kábítószervegyületek kiralitásának statisztikai jellemzése, Acta Pharm Hung, 1999, 69:85-90
- HORVÁTH P, GERGELY A, NOSZAL B - Enantiomer-tisztaság közvetlen meghatározása ellipticitás és abszorpció egyidejű mérésével, Acta Pharm Hung, 1998, 68:249-254
- JOHANSEN NT, EBERT B, BRAUNER-OSBORNE H, ET AL - Heterocyclic carboxylate bioisosteres at AMPA, J Med Chem, 1998, 41:930-939
- GYÉRESI Á, KELEMEN HAJNAL - A kiralitás szerepe a gyógyszeres anyagok hatásában, Orvostudományi Értesítő, EME kiadása, Kolozsvár, 1998, 70:211-215
- HUSSON HP - Chiralité et médicament, Ann Pharm Franç, 1997, 50:1-4
- BHUSHAN R, J MARTENS - Direct resolution of enantiomers by impregnated TLC, Biomed Chromatogr, 1997, 11:280-285
- United States Pharmacopoeia, XXIII. Kiadás, The US Pharmacopoeia Convention, Rockville, 1995
- Pharmacopée Européenne, 3e édition Council de l'Europe, Strassbourg, Addendum 1997, Addendum 1998
- British Pharmacopoeia 1998, The Stationery Office, London, 1998
- LADÁNYI L, SZILÁGYI L, HERMETZ I - A selegitin enantiomer-tisztaságának vizsgálata termoanalitikai módszerekkel, Acta Pharm Hung, 1992, 62:231-236
- MARTENS J, R BHUSHAN - Importance of enantiomeric purity and its control by thin-layer chromatography, J Pharm&Biomed Anal, 1990, 8:259-269
- BADEA F, KEREC F - Stereochimie, Ed Ştiinţifică, Bucureşti, 1974
- GÖRÖG S - Identification and determination of impurities in drugs, Chemical Works of Gedeon Richter Ltd, Budapest, Hungary, Elsevier, (megjelenés alatt)
- GERGELY A - Analytical application of chiroptical methods, J Pharm&Biomed Anal, 1989, 7:523-541
- NÓGRÁDI M - Stereochemistry, Basic Concepts and Applications, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1981
- PURDIE N, K A SWALLOWS, L H MURPHY ES R B PURDIE - Analytical applications of circular dichroism, J Pharm&Biomed Anal, 1989, 7:1519-1526
- GERGELY A, HEGEDŰS H, HORVÁTH P, NOSZAL B, SZÁSZ GY, ZSILA F - Újabb kiroptikai módszerek a gyógyszeranalízisben, Acta Pharm Hung, 1999, 69:128-134
- GERGELY A - The use of circular dichroism as a liquid chromatographic detector, In: analytical Application of Circular Dichroism, Ed Purdie N, Brittain, HG, Elsevier, Amsterdam, London, New York, Tokio, 1994:279-292
- HEGEDŰS H, GERGELY A, VERES T, ZSILA F - Determination of the enantiomeric purity of amphetamine after derivatization with Sanger reagent (2,4-dinitrofluorobenzene) by simultaneous dual circular dichroism and ultraviolet spectroscopy, Fresen J Anal Chem, (közlésre elfogadva, 1999)
- ZSILA F, GERGELY A, HORVÁTH P, SZÁSZ GY - Separation and identification of tofisopam stereoisomers by hyphenated HPLC-CD technique, J Liq Chrom&Rel Technol, 1999, 22:713-717
- AVRAM M - Chimie organică, vol 1, Ed Academiei RSR, Bucureşti, 1983
- ARMSTRONG DW, SM HAN - Enantiomeric separation in chromatography, CRC (Critical Reviews in Analytical Chemistry), 1988, 19:175-217

Ghid de diagnostic și tratament al parodontitei juvenile

A. Monea, Monica Monea Pop

Parodontita juvenilă reprezintă o formă de boală parodontală distinctă care poate să apară la copii, adolescenți sau adulți tineri. Afecțiunea se poate manifesta sub două aspecte distincte: localizată sau generalizată. Una din caracteristicile afecțiunii este pierderea rapidă a suportului parodontal a dinților afectați și extinderea consecutivă a zonelor de distrucție pe parcursul timpului. Fără un diagnostic precoce și implicat un tratament corespunzător, parodontita juvenilă se soldează cu pierderea unui număr important de dinți într-o perioadă relativ scurtă de timp. Articolul se dorește a fi un ghid de diagnostic și tratament pentru medicul stomatolog în depistarea cât mai precoce a afecțiunii.

Cuvinte cheie: parodontita juvenilă, diagnostic, tratament

Juvenile periodontitis is a destructive disease that develops in children, adolescents and young adults. It occurs in two forms: localized and generalized. One characteristic of this disease is the rapid progression of attachment loss and increased numbers of affected teeth over time. Without an early diagnosis and proper treatment the disease may result in a pronounced loss of teeth during a short period of time. This paper describes some clinical features and treatment methods that can help the clinicians to identify the disease as soon as possible.

Keywords: juvenile parodontitis, diagnosis, treatment

Parodontita juvenilă, denumită anterior și parodontoză juvenilă, reprezintă o formă gravă de parodontopatie marginală cronică ce apare la tinerii care nu prezintă semne de afecțiuni generale și se caracterizează prin:

- pierdere rapidă a osului alveolar la unul sau mai mulți dinți permanenți;
- acumulare minimă de placă bacteriană;
- lipsa semnelor clinice de inflamație.

Afecțiunea poate să apară în următoarele forme:

- tip I: localizată la primii molari și/sau incisivi;
- tip II: localizată, dar interesând până la 14 dinți;
- tip III: generalizată, care interesează mai mult de 14 dinți.

Parodontita juvenilă (PJ) debutează ca un proces localizat care, lăsat netratat, evoluează spre forma generalizată de boală parodontală ce apare la adult și este cunoscută sub denumirea de parodontită rapid progresivă.

EPIDEMIOLOGIE

-Afecțiunea debutează la pubertate, dar de obicei este diagnosticată mult mai târziu;

-Datele rezultate din investigațiile epidemiologice recente sugerează că

aproximativ 0,1 - 3,4 % dintre tinerii din grupa de vârstă cuprinsă între 12-19 ani suferă de parodontită juvenilă;

-În Europa frecvența îmbolnăvirii nu depășește 0,1 %;

-Studierea frecvenței îmbolnăvirii pe sexe subliniază preponderența sexului feminin, valorile comunicate de diverși autori fiind cuprinse între 1:2 sau 1:3,5 bărbați/femei.

ETIOLOGIE

-Etiologia parodontitei juvenile nu este pe deplin clarificată;

-Date recente din literatura de specialitate susțin ipoteza unei infecții specifice cu microorganisme parodontopatogene gram-negative, anaerobe;

-În decursul ultimilor 5-10 ani s-au acumulat date care implică *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) în apariția afecțiunii;

-La Aa se asociază *Capnocytophagii*, *Parphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* și *spirochete*;

-Argumentele participării Aa în inducerea și progresiunea PJ sunt legate de activitatea biologică a acestui microorganism, care se traduce prin:

-Aa produce o toxină care este capabilă să distrugă leucocitele, incluzând și monocitele;

-Inhibă migrarea chemotactică normală a celulelor de apărare spre locurile de afectare, fapt ce explică gradul scăzut al inflamației în aceste regiuni;

-Aa produce un factor de activare a osteoclastelor (OAF) ce contribuie la pierderea de țesut osos și apariția defectelor osoase în formă de "arc";

-Colagenaza și alte enzime sau inhibitori de enzime produse de Aa pot interveni în patogeneză afecțiunii;

-Lipopolizaharidul produs de Aa induce resorbție osoasă in vitro;

-Aa este capabil să penetreze epiteliul șanțului gingival sau al pungii parodontale și să invadeze țesutul conjunctiv subepitelial.

-La pacienți suferinzi de PJ se pot decela defecte ale funcțiilor neutrofilelor ce interesează atât chemotactismul cât și fagocitoza;

-Apar de asemenea defecte ale imunității mediate celular;

-De reținut că modificările imunologice semnalate anterior nu determină apariția unor semne de afectare și la nivelul altor regiuni ale organismului, astfel încât starea de sănătate generală a pacientului este bună.

HISTOPATOLOGIE

-În stadiul incipient al bolii, la nivelul papilei interdentare nu se pot pune în evidență alterări importante ale epiteliului sau ale țesutului conjunctiv subjacent;

-Într-un stadiu ulterior, pe epiteliul sulcular apar mici ulcerații, disjunția dintre epiteliu și dinte;

-În țesutul conjunctiv se instalează semnele certe ale unei inflamații cronice (vasodilatație, infiltrat plasmocitar abundent, tromboze vasculare);

-Apar semne evidente ale destrămării sistemului ligamentar parodontal, prin distrucție de colagen;

-Imunofluorescența relevă creșterea semnificativă a celulelor fluorescente pozitive față de IgG și a valorii fracțiunii C4 a complementului;

-Se cere remarcat și reținut faptul că Aa se poate identifica printre bacteriile care invadează țesutul conjunctiv în caz de PJ.

SIMPTOMATOLOGIE

-Parodontita juvenilă se caracterizează prin lipsa unei inflamații decelabile clinic;

-Gingia poate apărea sănătoasă, în situația în care nivelul plăcii bacteriene subgingivale este redus;

-Migrarea patologică a primilor molari și incisivi cu apariția de treme sau diasteme;

-Mobilitatea dentară patologică surprinde prin amplitudinea ei, în lipsa semnelor de afectare a parodonțiului de înveliși;

-Pungi parodontale profunde, cu pierdere de atașament mai mare de 4 mm, în regiunea molarilor și incisivilor;

-Sângerare la palpăre cu sonda;

-În formele generalizate pungile parodontale sunt mai numeroase, sângerarea este mai pronunțată, apare exudat purulent din pungile mai profunde;

-Abcese parodontale sunt prezente, reprezentând în majoritatea cazurilor motivul prezentării la cabinet.

EXAMEN RADIOLOGIC

-Resorbție osoasă avansată preponderent de tip vertical;

-Afectarea mai frecventă a suprafeței meziale decât cea distală;

-Cu toate că defectele osoase verticale apar în formă de "arc" și bilateral, pierderea de suport osos este simetrică numai ocazional;

-Afectarea primilor molari este mai frecventă decât cea a incisivilor;

-Radiotransparență în zona furcațiilor.

DIAGNOSTIC POZITIV. CRITERII DE DIAGNOSTIC

-Afecțiunea apare la vârste tinere, fără leziuni generale decelabile;

-Afectează preponderent femeile (raport 3:1);

-Lipsește legătura directă dintre eventualii factori etiologici locali și prezența pungilor parodontale;

-Aspect Rtg caracteristic în privința suportului osos și concordant cu aspectul clinic în "oglină";

-Gingia din jurul dinților afectați poate prezenta culoare și textură normală;

-Aproximal (și în special mezial) se evidențiază pungi parodontale adânci.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

-Parodontita marginală cronică profundă a adultului care apare după 35 ani și se caracterizează prin prezența inflamației în parodonțiul de înveliși și profund, a plăcii bacteriene și a tartrului, haliterzei și resorbției verticale ce interesează toți dinții de pe arcade, cu gravitate diferită de la un dinte la altul;

-Parodontita marginală profundă prejuvenilă din sindromul PAPPILLON-LEFEVRE: afectarea parodontală severă este însoțită de hiperkeratoză palmară, la talpa piciorului și alte regiuni ale pielii supuse traumelor minore (genunchi, cot);

-Parodontita distructivă din sindromul DOWN: identificarea se face ușor prin antecedentele bolii și aspectul fizic al bolnavului (neorgolism), la care se adaugă macroglosie,

boltă palatină înaltă, dinți malformați cu hipoplazii și microdenție;

-*Parodontita marginală profundă din sindromul CHEDIAK-HIGASHI*: distrucția parodontală este însoțită de albinism oculocutanat, fotofobie, nistagmus, infecții recurente, glosite.

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII

-Una din caracteristicile bolii este pierderea rapidă, progresivă a suportului parodontal al dinților afectați și extinderea acestui proces la alte grupe de dinți, în corelație cu factorul timp;

-Fără instituirea unui tratament corect urmat de succes, PJ duce inevitabil la pierderea dinților de pe arcade;

-Diagnosticarea cât mai precoce a afecțiunii facilitează succesul tratamentului;

-Cu toate eforturile întreprinse pentru a pune la dispoziția medicilor stomatologi metode de apreciere biochimică și microbiologică a afecțiunii, încă nu dispunem de metode de acest gen, aplicabile lângă scaunul dentar, pentru a depista PJ în faza ei de debut;

-Depistarea precoce a PJ, care se bazează pe examenul clinic și cel radiografic va permite evitarea apariției unor complicații de tipul hiperesteziei dentinare sau inflamații pulpare de tip retrograd.

TRATAMENT

Tratamentul convențional în PJ poate fi:

-tratament cu antibiotice, tratament nechirurgical și tratament chirurgical.

Tratamentul cu antibiotice:

-În favoarea folosirii antibioticelor pledează faptul că în etiologia afecțiunii joacă un rol deosebit un microorganism specific (Aa);

-Dintre toate antibioticele cu spectru larg testate în tratamentul PJ, cel mai eficient s-a dovedit a fi tetraciclina;

-Tetraciclina posedă o serie de proprietăți care contribuie prin efectul lor la succesul tratamentului. Acestea includ:

-sunt active față de numeroase specii microbiene gram-pozitive și gram-negative și în special față de Aa;

-elimină activitatea inhibitorie a colagenazei;

-se poate concentra în șanțul gingival de 2 până la 4 ori mai mult decât în ser;

-se absoarbe puternic pe suprafața dintelui, iar activitatea ei se prelungeste;

-inhibă resorbția osoasă mediată de osteoclaste.

-Pe cale generală, posologia este de 0,500 - 1 gr/zi timp de 2-3 săptămâni și mai mult până la 2-3 luni, sub control medical permanent;

-Tratamentul local cu tetraciclina are aplicabilitate limitată deoarece antibioticul nu

vine în contact cu toate rezervoarele intraorale de Aa și în special cel din țesutul conjunctiv parodontal;

-Tratamentul local se face prin: aplicații subgingivale sub formă de unguent, irigații subgingivale sub formă de soluție, meșe de vată sau fibre introduse subgingival, la fel ca și benzi acrilice;

-Catedra de Parodontologie din București utilizează pentru aplicații locale în șanțul gingival și în pungile parodontale Pasta TM:

Rp/	Tetraciclina	3g
	Metronidazol	3g
	Vaselina	100 g.

Ds. Extern pentru aplicații în șanțul gingival și pungile parodontale.

Rp/	Tetraciclina	3% III tuburi
	Metronidazol	0,54 g.

Ds. Extern pentru aplicații în șanțul gingival și pungile parodontale.

-Asocierea metronidazolului, care este un chimioterapic de sinteză, se impune deoarece este activ față de bacteriile anaerobe, cu acțiune eficientă asupra spirochetelor;

-Metronidazolul se poate administra și pe cale generală, sub formă de comprimate de 0,250 mg de 2x1/zi timp de 4-5 zile, paralel cu administrarea de tetraciclina. O administrare mai îndelungată a metronidazolului poate determina apariția reacției HERXMEIER, tradusă pe plan clinic prin erupții cutanate și diaree.

Tratamentul nechirurgical:

Detartrajul și netezirea radiculară (scaling și root planing) reprezintă o tehnică de bază în tratamentul parodontopatiilor marginale și implică îndepărtarea plăcii bacteriene, tartrului și cementului necrotic.

-Intervenția are drept obiective suprimarea microflorei patogene situată în special subgingival, suprimarea inflamației, sângerării și supurației din pungă; obținerea unei suprafețe radiculare acceptabilă biologic;

-Se execută în anestezie locală cu ajutorul instrumentelor de detartraj (seceră, sapă, daltă, pilă și chiuretă gracey);

-Aplicarea acestei metode de tratament are drept rezultate clinice reducerea plăcii și a inflamației paralel cu micșorarea nesemnificativă a pungilor parodontale, ce se datoresc eliminării incomplete din punge a Spirochetelor, Aa și Capnocytophagilor.

Tratamentul chirurgical:

Rezultatele cele mai favorabile în tratamentul PJ se obțin combinând tratamentul cu tetraciclina și metode de chirurgie parodontală ce permit acces direct la defectele osoase.

-Tratamentul se începe cu administrarea pe timp de 2 săptămâni a tetracilinei de 4 ori/zi

câte 250 mg și intervenție chirurgicală (chiuretaj deschis, operație cu lambou) efectuată la 2 zile de la începerea tratamentului;

-Umplerea defectelor osoase și implicit stimularea osteogenezei se poate obține și prin folosirea unor implantate allogene de tip os mineral congelat, în amestec sau nu cu tetraciclină.

În cazurile în care prezența primului molar pe arcadă este fără prognostic și se extrage, se pot lua în considerare două opțiuni:

-Repoziționarea ortodontică a molarului secund și a molarului de minte;

-Transplantarea molarului de minte în locul primului molar, cu condiția ca rădăcinile celui de va fi transplantat să fie în stadiu corespunzător de dezvoltare.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBANDAR JM, BROWN LI, GENCO R, LOE H - *Clinical classification of periodontitis in adolescents and young adults*, J Periodontol, 1997, 68:545-555
2. ALBANDAR JM, BROWN LI, LOE H - *Clinical features of early-onset periodontitis*, JADA 1997, 128:1393-1399
3. BOCSKAY Ș MONEA A - *Parodontoza juvenilă, Notă 1, Considerații clinice și morfopatologice*, Stomatologia 1989, 3:185-191
4. DUMITRIU H - *Parodontologie*, Ed Viața Medicală Românească, 1997:233-234
5. MONEA AL, BOCSKAY ȘT, MONEA MONICA - *Parodontoza juvenilă: vindecarea consecutivă al implantului de os mineral*, Stomatologia 1990, 37:81-85
6. MONEA A, MONEA POP MONICA - *Parodontologie*, Ed Ardealul Târgu-Mureș, 1999:101-106
7. VAN PALENSTEIN-HELDERMAN WH - *Is antibiotic therapy justified in the treatment of human chronic inflammatory periodontal disease?*, J Clin Periodont, 1986, 13:932-938



Chinolonele în practica pediatrică

I. Muntean, Iolanda Kuzstos, Oana Mărginean

Existența unei necorordanțe între experimentele efectuate "in vitro" și pe animalele tinere comparativ cu specia umană, a făcut să existe o reticență din partea medicilor pediatri față de administrarea fluorochinolonei. Sunt prezentate principalele date de farmacocinetică, farmacologie, efectele adverse, precum și indicațiile utilizării fluorochinolonei în practica pediatrică, modul de utilizare și dozele la diferite vârste. Se desprinde concluzia că atunci când un tratament convențional nu dă rezultatul scontat, nu trebuie renunțat la numeroasele avantaje oferite de noile generații de chinolone.

Cuvinte cheie: chinolonele, practica pediatrică

Because of a lack of concordance between "in vitro" experiments on young animals and those on human subjects, there is a fear among pediatricians to use fluorquinolones. The most important data concerning pharmacokinetics, pharmacology, adverse effects and indications of the use of fluoroquinolones in pediatric practice and also the way of administration and recommended doses are presented. The conclusion raises that, if a conventional therapy doesn't end in the desired result, one mustn't give up the numerous advantages offered by the new generation of quinolones.

Keywords: quinolones, pediatric practice

Chinolonele (CH), derivați ai acidului 4-oxo-3-chinolein carboxilic, au apărut în anul 1960 cu o modificare la azotul din poziția-1 și cu diferiți substituenți în poziția-7. Aceste substanțe sunt astăzi considerate CH clasice din "prima generație": acidul nalidixic, acidul pipemidic, acidul oxalinic (cu o serie de derivați: cinoxacina, rosoxacina, ș.a.).

În anul 1980 s-au obținut derivați fluorurați (în poziția-6): fluorochinolonele (FCH), numite CH de "generația a doua" (ciprofloxacina, norfloxacina, ș.a.).

Prin dezvoltarea FCH (introducerea unei grupări amino- și a unui ciclu dimetilpiperazinic), se ajunge la aminofluorochinolone (spar- și grepafloxacina).

O succintă clasificare a CH este prezentată în tabelul I.

Tabelul I. Clasificarea chinolonei (modificat după M. Angelescu, 1994)

Chinolone clasice "vechi"	Fluorochinolone	Aminofluoro chinolone
Ac.nalidixic	Ciprofloxacina	Sparfloxacina
Ac.oxalinic	Norfloxacina	Grepafloxacina
Ac.pipemidic	Ofloxacina	
	Levofloxacina	
	Pefloxacina	
	Enoxacina	
	Lomefloxacina	

Date de farmacocinetică

Toate CH au o bună absorbție din tubul digestiv și se elimină în procentaj de 80-90% urinar.

Dacă CH clasice realizează concentrații mai mici în țesuturi decât în sânge (de până la 5 ori), CH de generația a doua au o bună difuzibilitate tisulară.

Biodisponibilitatea FCH este excelentă (70-90%) concentrațiile tisulare depășindu-le pe cele serice (se leagă de proteinele serice 15-30%). $T_{1/2}$ de 3-8 ore permite administrarea în 2 prize zilnice.

Difuzarea FCH în LCR este bună. La 1 oră după administrarea i.v. a ciprofloxacinei, se ajunge la o concentrație de 40% din nivelul seric în cazul meningelui inflammat (și 8% pentru cel neinflammat) și cumulativă (după 10 doze se acumulează în LCR încât permite ori scăderea dozei, ori administrarea într-o singură priză zilnică).

Metabolizarea predominant hepatică și eliminarea predominant renală predispun la acumulare în cazul insuficienței hepatice sau a celei renale.

O serie de studii comparative nu arată deosebiri farmacocinetice esențiale în funcție de vârstă. Totuși, sugarii au un $T_{1/2}$ mai prelungit decât copiii trecuți de 1 an, iar absorbția orală diferă la copiii mici (68%) față de (0,5%) cei mari.^{13,17,20}

Date de farmacodinamie

CH din prima generație sunt active pe bacili gram-negativi (Esch.coli, Proteus, ș.a.); având un spectru limitat și rezistența fiind frecventă. Au rămas chimioterapicele, care se administrează exclusiv în infecțiile urinare

acute, recidivante și cronice, cu germeni gram-negativi. Deși există derivați mai activi și cu reacții adverse mai puține, acidul nalidixic (Negram) este cel mai utilizat în practica pediatrică.

FCH (generația a doua), datorită mecanismului de acțiune, au un spectru de acțiune mai larg, cuprinzând și gram-pozitivii, iar la doze mari sunt bactericide (mecanismul de acțiune constă în inhibarea enzimei bacteriene giraza-ADN cu dereglarea proceselor de suprasprializare, relaxare și desfacere a catenei duble de ADN).

FCH, datorită bunei difuzibilități tisulare, sunt indicate nu numai în infecțiile urinare, ci și în infecții sistemice cu determinări organice multiple, care au în etiologie coci gram-pozitivi (stafilococi), coci gram-negativi (meningococi, gonococi), bacili gram-negativi aerobi și anaerobi, mycoplasme, chlamidii, rickettsii, mycobacterii (mai ales atipice).

Rezistența bacteriană recunoaște un mecanism cromozomial. Selecția mutațiilor fiind redusă la doze mari de FCH, se impune o prescriere atentă a dozelor. Au câștigat rezistență picianicul (20%) și stafilococii rezistenți la metilicilină (80%), rezistența la aminoflorochinolone fiind doar de 10%.¹⁶

Efectele adverse sunt rare în practică, atât pentru chinolonele clasice, cât și pentru cele de generația a doua (1-10%).

Acidul nalidixic, pe lângă reacțiile adverse cunoscute (greturi, vărsături, diaree, cefalee și tulburări vizuale), produce hipertensiune arterială la copiii mici. Astfel, pe un lot de 20 sugari și copii mici tratați cu acid nalidixic pentru dizenterie, Riyaz ș.a. arată că acidul nalidixic este o importantă cauză de pseudotumoră cerebrală cu condiția ca dozele să fie mai mari decât cele recomandate.¹⁵

În cazul FCH predomină reacțiile gastro-intestinale. Reacțiile secundare rămân la 1-3% din pacienți în cazul reducerii dozelor.

Reticența administrării FCH în patologia pediatrică, reticența care merge până la neautorizarea oficială în mai multe țări, pare astăzi parțial nejustificată.

Această "teamă" este legată de afectarea ADN-ului cartilajelor de creștere (condrotoxicitate) pe care au produs-o FCH experimentate în vitro și pe animalele tinere. La animalele tinere, manifestările de tip artropatie au apărut doar la doze foarte mari (300-1000 mg/kg/24 ore). Artropatia apărută la bolnavii cu fibroză chistică tratați cu FCH este discutabilă, fiind greu de detașat din contextul bolii.

Multe studii retrospective (Marea Britanie, Franța, etc.) efectuate pe copii tratați cu FCH demonstrează că artralgiile au apărut doar în cazul tratamentelor prelungite și repetate.

Frecvența lor este scăzută (1-3% dintre pacienți) și artralgiile au fost reversibile odată cu încetarea tratamentului. Urmărirea în timp (clinic, radiologic, RMN) nu a putut demonstra afectarea cartilajelor de creștere.

Schaad (1993), prin studiu necroptic al cartilajelor copiilor, demonstrează integritatea acestora după utilizarea FCH.

Diferențele dintre diversele cercetări se explică ori prin variații farmacocinetice (doza), ori prin deosebirea de specie.

Treptat, convingerea că FCH nu produc condrotoxicitate este dovedită de noi cercetări.

Gurpinar An. ș.a. nu constată afectarea creșterii și dezvoltării la nou-născuții cu septicemie tratați cu FCH pe cale i.v. timp de 14 zile.

Warren R.W., Hampel B., Hullman R., Schaad U.B., Wedgwood J., prin observațiile lor, neagă artropatia produsă de FCH sau, chiar dacă au observat-o, aceasta a fost reversibilă și ne semnificativă.

Reacțiile adverse care sunt de așteptat în timpul tratamentului cu FCH sunt multiple, dar nu grave. Fotosensibilizarea (1,03 % după Arata J.), care nu este severă, apare mai ales în cazul dozelor mari, a tratamentelor prelungite (peste 30 zile) și la cei antetratați cu chinolone. Deși gradul de fotosensibilizare diferă în funcție de tipul CH, toate au potențial fotosensibilizant și bolnavii trebuie să evite expunerea la soare. Nu se va efectua fototerapie la nou-născuții cu bilirubină indirectă crescută, tratați cu FCH, pentru a se evita cumulara.

Alte efecte secundare semnalate sunt colita pseudomembranoasă (după ciprofloxacina), anemia hemolitică, reacția anafilactică, colorația verzuie a dinților temporari, diverse semne și simptome gastro-intestinale. La nou-născuții pot produce tulburări ale ritmului veghe-somn (insomnii) și rareori convulsii.

În concluzie, o revizuire a studiilor comparative efectuate în vitro, pe animale tinere, pe copii și adolescenți, arată că teama de condrotoxicitatea produsă de FCH este nejustificată și ar trebui folosite, după Burkhardt "numeroasele avantaje oferite de noile generații de chinolone".¹

Indicațiile FCH la nou-născut și sugar

La această vârstă, utilizarea FCH a apărut ca o necesitate terapeutică, motivată de eficacitatea lor în infecțiile nosocomiale cu agenți rezistenți la toate antibioticele cunoscute.

Până în 1996, în Franța au fost tratați 23 nou-născuți la termen și prematuri, cu Ciprofloxacina 10-40 mg/kg/24 ore și 4 cazuri cu Pefloxacina 15-20 mg/kg/24 ore, toți suferind de infecții nozocomiale cu germeni multirezistenți.

Cu un tratament extins ca durată de la 4 la 60 zile, eficacitatea bacteriologică a fost de 93%.

Cu rezultate optime, în Turcia (1997) sunt tratați 9 nou-născuți cu septicemie prin germeni multirezistenți. Aceștia au primit 10 mg/kg/24 ore i.v. Ciprofloxacina.⁸

Asocierea FCH (10-15 mg/kg/24 ore în pev. sau i.v.) la betalactamine a scăzut rata complicațiilor (abces cerebral, ventriculită) la nou-născuții care nu au primit FCH.

Rezultate încurajatoare sunt raportate de către secțiile de terapie intensivă în tratamentul pneumoniilor severe cu mycoplasma, chlamidii și ureoplasme.¹⁶

Pe baza experienței obținute prin utilizarea FCH, s-a conturat la Paris (1996) un consens privind indicațiile potențiale la nou-născut și sugar:

- septicemii și meningite neonatale (FCH asociate betalactaminelor);
- pneumonii nozocomiale severe cu chlamidii, mycoplasme, ureoplasme;
- dacriocistită congenitală.

Utilizarea FCH la copil și adolescent

Ciprofloxacina este FCH cea mai utilizată la această vârstă. Din 1987 s-a administrat în infecțiile copiilor suferinzi de fibroză chistică, afecțiune în care există un cerc vicios (hipersecreția căilor respiratorii

întreține infecția, iar infecția întreține hipersecreția), selectându-se germeni multirezistenți.

Toleranța a fost bună chiar și în tratamentele prelungite la o doză de 60 mg/kg/24 ore.

Ulterior, doze de 30 mg/kg/24 ore i.v. și 40 mg/kg/24 ore p.o. se dovedesc a fi optime la cei cu fibroză chistică în timpul exacerbărilor pulmonare.¹⁷

Cu doze ceva mai mici, au fost tratați cu FCH copiii cu neoplazii, cei dializați și imunodeprimați.

Treptat se conturează indicațiile potențiale ale FCH prin aplicarea acestora atunci când terapia convențională a fost inefficientă, există rezistență multiplă la antibiotice, infecții potențial fatale sau există necesitatea unui tratament îndelungat în lipsa căii de acces i.v.

Congresul Internațional de Chimioterapie (Suedia, 1993) admite indicațiile potențiale ale FCH, dar numai atunci când un prim tratament s-a dovedit ineficace.

Administrarea topică a FCH este mai restrânsă. Ciprofloxacina, 3 pic. din soluția 0,3% s-a administrat intraauricular timp de 14 zile, cu rezultate bune, în otita medie supurată cronică cu *Pseudomonas*, rebelă la alte tratamente.⁷

Norfloxacină sub formă de instilații oculare în conc. 0,4% se indică în dacriocistita congenitală.

Administrarea profilactică a FCH. Ciprofloxacina se administrează pentru sterilizarea purtătorilor de *H. influenzae* și meningococ (2 zile) și în situațiile de neutropenie (2 săptămâni).

Tabelul II. Indicațiile potențiale ale FCH

INDICAȚII	DURATA TERAPIEI
- acutizări infecțioase în fibroză chistică	2-8 săptămâni
- infecțiile tractului urinar	2-3 săptămâni
- mycobacterioze multirezistente (tipice, atipice)	zile, luni *
- otomastoidite cu supurație peste 6 săptămâni	2-4 săptămâni
- osteomieliță subacută și/sau cu localizare atipică	3-12 săptămâni
- shigeloze epidemice	5-7 zile
- salmonelozе invazive	5-7 zile **
- peritonită cu anaerobi	variabilă
- septicemie cu bacili gram-negativi sau stafilococi multirezistenți	variabilă
- sunt ventriculo-peritoneal infectat	variabilă
- alte infecții cu germeni multirezistenți și la care terapia convențională a fost inefficientă	4-60 zile

*în asociere cu cicloserină sau tuberculostatice

**în febra tifoidă se asociază metronidazolul și durata tratamentului este de 2 săptămâni

Tabelul III. Modul de administrare al FCH (la copil și adolescent)

Denumirea	mg/kg/zi	Doza max./zi	Calea de adm	Nr. prize/zi
Ciprofloxacina	15	1500 mg	p.o.	2(3)
	10	800 mg	i.v.	2
Ofloxacină	7,5	800 mg	p.o.	2
	5	400 mg	i.v.	2
Norfloxacină*	15-20	800 mg	p.o.	2

*Pefloxacină recunoaște aceleași doze și mod de administrare ca și Norfloxacină. Pefloxacină, dând mai multe artralgii (3-14 % din pacienți) față de Ciprofloxacina (1-3%) și din alte motive care rămân necunoscute, a fost retrasă de pe piața americană.

Din anul 1998, Societatea Europeană de Endoscopie Gastrointestinală recomandă administrarea Ciprofloxacinei înaintea unor explorări endoscopice: colangiopancreatografie, gastrostomie endoscopică percutană.¹⁴

Recent, profilaxia infecțiilor cu germeni gram-negativi în cazul transplantului de măduvă osoasă include chinolonele.¹⁰

În concluzie, chinolonele s-au dovedit a fi utile în practica medicală. Datorită neconcordanței dintre rezultatele obținute în vitro și pe animale tinere față de specia umană, pediatrii au încă o reticență în administrarea fluorochinolonelelor. Deși mai sunt necesare studii prospective, putem afirma în stadiul actual că "teama" administrării lor este nejustificată. Atunci când un tratament convențional nu are rezultat, merită încercate "numeroasele avantaje oferite de noile generații de chinolone".

BIBLIOGRAFIE

- ANGELESCU M, BENE A E - *Fluorochinolonele în terapia infecției*, Terapeutică, 1994, 4:7-14
- ARATA J, HORIO T ET AL - *Photosensitivity reactions caused by lomefloxacin hydrochloride: a multicenter survey*, Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42:3141-3150
- BURKHARDT JE, WALTERSPIEL JN, SCHAAD UB - *Chinolone arthropathy in animals versus children*, Clinical Infect Dis, 1997, 25:1196-1204
- CAO XT, KNEEN R ET AL - *A comparative study of ofloxacin and cefixime for treatment of typhoid fever in children*, Pediatr Infect Dis J, 1999, 18:245-248
- CHEASTY T, SKINNER JA, ROWE B, THRELFALL EJ - *Increasing incidence of antibiotic resistance in shigellas from humans in England and Wales; recommendations for therapy*, Microb Drug Resist, 1998, 4:1-5760
- DOBRESCU D - *Fluorochinolone*, Farmacoterapie practică, Ed Medicală, București, 1989:1-99
- FORCE RW, HART MC ET AL - *Topical ciprofloxacin for chronic suppurative otitis media; systemic absorption, efficacy and adverse effects*, Pharmacotherapy, 1993, 13:6-680
- GURPINARN, BALKAN E ET AL - *The effects of a fluorochinolone on the growth and development of infants*, J Int Med Res, 1997, 25:302-306
- HAMPEL B, HULLMANN R, SCHMIDT H - *Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report*, Pediatr Infect Dis J, 1997, 16:127-129,160-162
- KRUGER W, RUSSMANN B ET AL - *Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation- a 7 year single centre investigation of 409 cases*, Bone marrow transplant, 1999, 23:589-597
- KRUPOVA I, KAISEROVA E ET AL - *Bacteremia and fungemia in pediatric versus adult cancer patients after chemotherapy: comparison of etiology, risk factors and outcome*, J Chemother, Bratislava, 1998, 10:236-242
- NACCARI F, SALPIETRO DC ET AL - *Tolerance and pharmacokinetics of ciprofloxacin in the chick. Preliminary experience in subjects of pediatric age with urinary tract infections*, Res Com Mol Pathol Pharmacology, 1998, 99:187-192
- PELTOLA H, VAAERAEALAE M ET AL - *Pharmacokinetics of single-dose oral Ciprofloxacin in infants and small children*, Antimicrob Agents Chemother, 1992, 36:1086-1090
- REY JR, AXON A ET AL - *Guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Antibiotic prophylaxis for gastrointestinal endoscopy*, Endoscopy, 1998, 30:318-324
- RIYAZ A, ABOOBACKER CM, SREELATHA PR - *Nalidixic acid induced pseudotumor cerebri in children*, J Indian Med Assoc, 1998, 96:10-308
- LAGARU R, STANCIU M - *Fluorochinolonele în Pediatrie*, Medicina Modernă, București, 1998, 8:395-397
- RUBIO TT, MILES MV ET AL - *Pharmacokinetic disposition of sequential intravenous/oral ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis patients with acute pulmonary exacerbation*, Pediatr Infect Dis J, 1997, 16:112-117
- SCHAAD UB - *Newer quinolones in children*, Israelian J of Med, 1994:22-28
- SCHAAD UB, WEDGWOOD J ET AL - *Pediatr Infect Dis J*, 1999, 16:106-111
- SCHAEFER HG, SCHAAD U ET AL - *Pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis*, Pharm Res, 1993:10-8013
- STASS HH, LIPMAN J ET AL - *Pharmacokinetics of i.v. Ciprofloxacin (20 mg/kg/day) in pediatric patients suffering from severe sepsis*, Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, New orleans, 1996
- STEEN HJ, SCOTT EM ET AL - *Clinical and Pharmacokinetic aspects of Ciprofloxacin in the treatment of acute exacerbations of Pseudomonas infection in cystic fibrosis patients*, J Antimicrob Chemother, 1989, 24:787-795
- WARREN RW - *Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones*, Pediatr Infect Dis J, 1997, 16:118-122

Principii generale ale obținerii diagnosticului funcțional fetal antepartum și intrapartum

L. Nagy

Nașterea este o agresiune fizică și biochimică pentru făt. Explorarea stării fetale intrauterine este o problemă complexă și departe de a fi complet rezolvată. Se cunosc multe metode de a se apropia de realități privind starea fătului intrauterin: examenul obstetrical complex, cardiocometria, amnioscopia, flowmetria, studiul ECG-ului fetal, studiul pH-ului fetal, explorări ultrasonice (ecografia). Valoarea acestora luate separat este limitată; câștigă însă însemnătate prin corelare cu examenul obstetrical complex. Investigațiile paraclinice completează doar diagnosticul clinic. Atât subestimarea acestora cât și supraestimarea minimă a investigațiilor, dăunează examenului clinic obșnuit și reprezintă o greșeală de tactică obstetricală.

Cuvinte cheie: starea fetală intrauterină, explorarea fătului intrapartum

Delivery (birth) is a hard physical and biochemical trial for the fetus. It is a very complex problem the exploration of the fetus's intrauterine status (condition) and far remote to be solved. There are many methods to come closer to know more about the intrauterine status of the fetus like: the complex obstetrical examination, cardiocometria, amnioscopia, flowmetria, the ECG study of the fetus, the study of the pH of the fetus, echography. The value of these above mentioned methods taken separately is limited, but corelated with a complex obstetrical examination will give very good results. The clinical diagnostics is completed by the paraclinical investigations. It is a mistake in obstetrical tactics either the subestimation or supraestimation of them.

Key words: the intrauterin status of the fetus, the exploration of the fetus

Pare logic că în fața oricărei situații obstetricale, cu sau fără risc evident de influențare a stării fetale, înaintea oricărei decizii terapeutice, primul pas este definirea cât mai exactă a stării fătului intrauterin. Această dorință datează din acele vechi timpuri din secolul trecut când atât mișcările fetale, cât și bătăile cordului fetal au căpătat o importanță din ce în ce mai mare în diagnosticul stării fetale. La început s-a demonstrat moartea fătului în uter sau prezența unui făt viu, mai târziu cerințele clinice au devenit mai nuanțate; observațiile legate de diferite aspecte (intensitatea, ritmicitatea, frecvența bătăilor cardiace fetale, etc.) au încercat chiar să contureze starea fătului în uter.⁴

În momentul de față, grație dezvoltării permanente a electronicii aplicate în medicină, s-a ajuns la performanțe nebănuite în urmă cu 10 - 20 ani, la care au contribuit perfecționările în tehnici de biochimie (microprobe sanguine, tehnici de laborator, hormonologie, etc).^{16,20,21} Astfel, în cadrul unei obstetrici moderne nu se mai pune problema utilității sau inutilității mijloacelor de investigație fetale electronice de

diferite tipuri, combinate cu cercetări de ordin biochimic și hormonologic, ci problemele par să se concentreze mai mult asupra gradului de fiabilitate a unor investigații separate de sine stătătoare sau asupra combinării (prin efectuarea simultană sau succesivă) mai multor tipuri de investigații ale căror rezultate "se confruntă" cu starea materno-fetală stabilită prin mijloacele clinice clasice și rezultatele fetale la naștere.^{4,5}

Monitorizarea electrică a cordului fetal (cardiotocografie) în timpul travaliului (datorită unor cercetări fundamentale ale lui Kubli, Hammacher, Caldeyro-Barcia, Hon, Krebs)¹¹ precum și alcătuirea unor tabele, scheme sau sisteme de scoruri valorice, analoge cu unele forme și grade de suferință fetală au ușurat considerabil responsabilitatea medicală a obstetricianului dar totodată, prin posibilitatea unor confuzii, interpretări subiective, a creat premisele unor critici aspre îndreptate împotriva extinderii monitorizării fetale ante-intrapartum, invocând numărul nepermis de mare de intervenții obstetricale.³¹

În privința prezentului cardiotocografiei se observă o orientare din ce în ce mai evidentă spre screening și depistare precoce a stărilor de suferință fetală, pe căi neinvazive; pe de altă parte, aglomerarea datelor obținute pe căi electronice impune din ce în ce mai pregnant necesitatea prelucrării computerizate a unor

aspecte de finețe a traseelor ECG fetal sau CTG obținute în diferite stadii ale sarcinilor cu risc sau ale nașterilor fiziologice sau patologice. Investigațiile cardiocografice în general se împart în două categorii mari: efectuate antepartum și intrapartum.

CTG antepartum se rezumă în mare parte la testarea activității cardiace fetale modificată de mișcările fetale sau de schimbările hemodinamice materne în urma unor exerciții fizice.^{1,9,17,18}

Primele aplicații de teste electronice în depistarea stării fetale intrauterine în țara noastră folosind principiile unui NST au fost efectuate de Luca și colab. Este subliniată importanța testelor electronice în sarcină și prin includerea NST în testul numit "profilul biofizic" al lui Manning.²³ Extinderea tehnicilor de explorare fetală neinvazivă se poate exemplifica prin lucrările publicate, referitoare la NST ambulator sau la domiciliu, cu transmisia rezultatelor la un centru de prelucrare prin radiofrecvență.^{7,10}

Testarea medicamentoasă a fătului se execută cel mai rapid și simplu prin testul atropină.¹¹ Placenta este ușor străbătută de atropină care exercită un efect tahicardizant cu reducerea variabilității bătaie cu bătaie a cordului fetal. Cu cât placenta este mai afectată de diferite procese distructive, se reduce suprafața de schimb placentar, cantitatea de atropină care traversează bariera placentară este mai redusă și efectul farmacodinamic mai șters.²⁰

Proba cu atropină este neinterpretabilă sau negativă în unele malformații fetale, în special în hidro- și anencefalii.¹⁴

Investigațiile electronice ale fătului înaintea nașterii se pot extinde și prin studii ale ECG fetal obținut prin aplicarea unor electrozi pe peretele abdominal matern, rezultatele fiind comparate cu cele obținute prin tehnici ultrasonice obișnuite.⁴

Extinderea explorării fetale antepartum prin metode neinvazive s-a îmbogățit substanțial prin introducerea testului la contracție (contraction challenge test, oxitocin-stress-test (OST)). Cu toate că testul poate avea rezultate neconcludente în 15-20% din cazuri, în special în cazuri de gestoze complicate, valoarea practică a testului, ca o continuare a investigațiilor începute prin NST, este incontestabilă.

În marea familie a investigațiilor mai mult sau mai puțin agresive în travaliu, CTG directă prin electrod aplicat pe prezentație este unanim acceptată ca utilă, necesară, uneori indispensabilă pentru stabilirea exactă a stării fătului. Prin metode directe se crează posibilitatea studiului undelor ECG ale feților în

travaliu. Este interesant studiul prezentat de Newbold și colab. în 1991,²⁴ prin care se etalează parametrii și tehnicile de evaluare calitativă a complexelor QRS fetal. Prin analiza comparativă a undelor T cu complexul QRS, autorii stabilesc sau prefigurează unele stări de disfuncționalitate cardiacă hipoxică în timpul travaliului, care pot avea repercusiuni asupra fătului, verificate și dovedite de scoruri APGAR la naștere. Agaki și colab. (în 1992)² prezintă observațiile privind modificările undei T de pe ECG în condiții experimentale (inducerea hipoxiei miocardice acute prin compresia cordonului umbilical la animale de experiență).

Aceste investigații necesită aparatură electronică de înaltă performanță. Electrocardiografia fetală este unica posibilitate de depistare a unor tulburări de ritm cardiac (extrasistolele de diferite origini: supraventriculare, nodale, ventriculare, tahicardie paroxistică sau cauzată de diferite medicamente cardiotrope) și de evaluare a eficacității unor tratamente (xilina, digitală, alfa-beta blocante, etc.).^{5,13,14,20,24}

Rezultatele diferitelor investigații cardiocografice prezintă o diversitate impresionantă; pentru a simplifica sau uniformiza volumul imens de informații de acest tip au fost concepute o serie de programe computerizate și bănci de date înmagazinate în memoria computerelor, care în multe situații pot fi de real folos în aprecierea valorică a unor cazuri limită sau greu interpretabile.^{12,30} Cert este însă că astfel de aparate de mare performanță sunt încă o raritate prin costurile extreme și, conform părerilor multor specialiști, fără performanțe umane (specialiști în domeniu) aparatura singură nu poate cunoaște gravida și fătul în complexitatea lor fiziologică-fiziopatologică.

În lumina ultimei afirmații, unele rezultate furnizate de un computer capabil să analizeze trasee CTG pot fi aplicate ca indicatori dar nicidecum ca ordine pentru atitudinea obstetricală aleasă față de un caz clinic.

Trebuie menționată revenirea în practică a unor investigații CTG comparate cu valorile pH-ului fetal, obținute prin microprobe sanguine (după tehnica lui Saling, promovată în urmă cu peste 30 ani și reactualizată în prezent). În concepția multor autori există o strânsă corelație valorică (demonstrată prin numeroase studii clinice și calcule statistice) între aspectele CTG intrapartum și pH sanguin fetal. În majoritatea centrelor de obstetrică din Germania, Anglia, S.U.A., Suedia, Ungaria, Japonia, etc. s-a revenit asupra utilizării micropobelor sanguine fetale, tehnică care a devenit o rutină obstetricală în cazurile de nașteri complicate sau cu risc fetal.¹⁹

Introducerea pe scară largă a tehnicilor Doppler a făcut posibilă extinderea tehnicilor de flowmetrie și velocimetrie prin care și în timpul nașterii -dar în condiții speciale- se pot obține date asupra unor circulații fetale și materne, în diferite segmente vasculare.

Coroborarea datelor de flowmetrie fetală (arteră cerebrală medie, aorta fetală ombilicală), cu aspecte CTG (fiziologice sau patologice), deschide noi orizonturi în aprecierea exactă a stării fătului în uter și în înțelegerea apariției unor trasee CTG patologice.^{25,29}

Combinarea investigațiilor neinvazive cardiocografice în sarcină cu datele flowmetriei executate de rutină, sub formă de screening, poate crește considerabil fiabilitatea diagnosticului funcțional antenatal (și intranatal), fapt care în mod normal ar trebui să se reflecte prin ameliorarea rezultatelor fetale în cazul sarcinilor cu risc fetal crescut.

Un pas important spre obținerea unor date refritoare la microcirculația fetală și gradul de oxigenare al fătului în general îl reprezintă introducerea tehnicilor de oximetrie (puls-oximetrie fetală).

Prin aceste metode se pot obține unele informații dinamice în timpul nașterii, asupra nivelului de oxigenare a fătului. Dezavantajul major ar fi că practic tehnica de pulsoximetrie fetală continuă nu se poate aplica decât după ruperea membranelor și o dilatare convenabilă. Totuși, dacă se compară valoarea pH fetal cu aspectele traseelor CTG și datele de pulsoximetrie, concluziile diagnostice prezintă un progres indiscutabil.^{27,28}

Trecând în revistă principalele curente și tehnici de investigație fetală ante-intrapartum, se poate pune întrebarea firească: care dintre investigațiile clinice-paraclinice este cea mai sigură și valoroasă? Răspunsul este că practic nici o investigație, singură, nu poate avea valoare absolută și decisivă în formularea conduitei obstetricale-terapeutice, însă cu cât se combină mai multe tipuri de investigații, cu atât crește siguranța diagnosticului funcțional fetal, ante- și intrapartum.

Creșterea siguranței estimării stării fetale intrauterine va aduce ameliorări în rezultatele fetale. Extinderea investigațiilor materno-fetale (clinice-paraclinice) este un proces cu multe capcane și îngrădiri de ordin administrativ-financiar, dar este inevitabilă. Fiecare centru obstetrical este echipat în mod diferit cu aparatul necesar și prezintă grade diferite de receptivitate pentru combinarea obstetricii clasice cu unele concepții și investigații mai moderne. Alegerea modalităților de investigație

într-o sarcină și naștere, ținând cont de gravitatea riscurilor posibile materno-fetale, rămâne o problemă de etică, profesionalism și de răspundere a obstetricianului.

BIBLIOGRAFIE

1. ACHIM V – Controlul HTA în timpul sarcinii, Al XI-lea Congres Național de Obstetrică-Ginecologie, Timișoara, 1993, 1:198-212
2. AGAKI I – Change in electrocardiogram "T" wave amplitude during umbilical cord compression in predictive fetal condition in sheep, Am J Obstet Gynecol, 1992, 166:246-255
3. BARTFAI GY – Ismereteink fejlődése a magzati szűmüködés észleléséről (A sztetoszkóptól a kardiokográfiáig), Orvosképzés, 1982, 57:60-70
4. BARTFAI GY – Comparison of cardiotocograms prepared by ultrasound cardiotocography (recording and evaluation in the antepartum period), Acta Med Hungarica, 1983, 40:1-15
5. BARTFAI GY – Koffein tartalmu és koffeinmentes kávé magzati szívre gyakorolt hatásának számítógéppel segített kardiokográfiás egyszeres vak vizsgálata, Magy Nőorv L, 1995, 58:25-28
6. BUTTERWEGGE M, LAMPE S, BANDLOW G – Fetale Pulsoximetrie sub partu: Über die infektiöse Morbidität und Akzenplanz bei der intrapartalen Anwendung, Z Geburtshilfe Neonatol, 1996, 2:200-226
7. CITO G – Durata del non-stress test (NST) ambulatoriale e diagnostici di reattività fetale con cardiotocografi non-computerizzate. Rivisione di 1160 tracciali, Minerva Ginecol, 1997, 49:1-38
8. CHUA S ET AL – Fetal oxygen saturation during labour, Br J Obstet Gynec, 1997, 104:1080-1083
9. CSEH I, GATI I – A magzat elektronikus monitorizálása a terhesség és szülés alatt, Orvosképzés, 1984, 59:91-105
10. COLLIER J – Oxford Handbook of Clinical Specialities, Oxford University Press, 1994
11. CURRAN J – Fetal heart rate monitoring, Rutterworth, London, 1977
12. DAWES G – Antenatal cardiotocogram quality and interpretation using computers, Brit J Obstet Gynec, 1992, 99:791-797
13. DEANS A, STEER P – The use of the electrocardiogram in labour, Brit J Obstet Gynec, 1994, 101:9-17
14. ELY B – Use of Atropine to differential normale from hypoxic bradycardia, Am J Obstet, 1985:151-142
15. GATI I, LASZLÓ J – A szülészet és nőgyógyászat időszerei kérdései, Medicina, BP, 1987
16. GATI I – Az intrauterin diagnosztika fejlődése és klinikai értékelése, Magy Nőorv L, 1988, 51:195-200
17. KAAR K – Antepartal cardiotocography in the assessments of fetal outcome, Acta Obstet Gynecol Scand, 1980:94
18. KEEGAN K – The NST an outpatient approach, Am J Obstet Gynecol, 1983, 136:75-80

19. KEITH R – *Development, evaluation and validation of an intelligent system for the management of labour*, Bailliers Clin Obstet Gynaec, 1994, 8:583-605
20. LAMPE L – *A szülészet-nőgyógyászat*, Medicina BP, 1981
21. LUCA V – *Diagnostic și conduită în sarcină cu risc crescut*, Ed Med București, 1989
22. LUTTKUS A – *Bedeutung der fetalen Sauerstoffsättigungsmessung zur Reduktion von Fetalblutanalysen des suspektes Kardiotokogramm – Erfahrungen mit zwei Sensorgenerationen der Reflexionpulsoxymetrie am Fetus*, Gynacol Geburtshilflichen Rundsch, 1995, 35:122-125
23. MANNING I – *Fetal biophysical profile score and the non-stress test a comparative trial*, Obstet Gynec, 1984:64-326
24. NEWBOLD S – *Comparison of the T/QRS ratio of fetal electrocardiogram and the fetal heart rate during labour and the relation of these variables to condition and delivery*, Brit J Obstet Gynec, 1991, 98:173-178
25. ONA D – *Ecografia – examen util în diagnosticul tulburărilor de dezvoltare și a suferinței fetale*, Al XI-lea Congresul Național de Obstetrică și Ginecologie, Timișoara, 1993:2
26. PETRIKOWSKY B – *Diurnal non stress test variations in healthy term fetuses. A call for evening appointments for fetal testing*, Early Hum Dev, 1996, 44:127-130
27. SALING E – *Fetal pulse oximetry during labour: issues and recommendations for clinical use*, J Perinat Med, 1996, 24:95-478
28. SPENCER J – *The intrapartum CTG prior to neonatal encephalopathy at term: a case control study*, Brit J Obst Gynec, 1997, 104:25-28
29. STAMATIEN FL – *The role of cardiotocography and Doppler tehnology in the evaluation of fetal well-beeing*, 28-lea Congres Internațional, Timișoara, 22-25 Mai 1996:352-359
30. VAN GEIJN H – *Developments in CTG analysis*, Bailliers Clin Obstet Gynec, UK, 1996, 10:185-209
31. VIDAIEFF A – *Abstracte de la al VI-lea Congres Mondial FIGO*, Montreal 1994, Ginecorama, 1994, 1995, 1:2-12



Substanțe folosite pentru irigarea canalului radicular

M. Pop¹, Monica Monea Pop², A. Monea²

Tratamentul endodontic poate fi împărțit în trei etape: tratamentul biomecanic, dezinfecția canalului radicular (în special la dinții cu infecții endodontice sau menținerea sterilă a spațiului endodontic la dinții vitali) și obturația radiculară. Tratamentul biomecanic este cea mai importantă etapă de tratament, care asigură îndepărtarea resturilor tisulare și a unei cantități de dentină radiculară pentru a crea un canal care să poată fi obturat corect. Efectul mecanic de curățare poate fi îmbunătățit prin folosirea unor substanțe chimice sau soluții de irigare care au rolul de a elimina așchiile de dentină, resturile tisulare astfel încât suprafața dentinară să rămână curată, factor esențial în succesul tratamentului endodontic. În lucrarea de față autorii și-au propus o trecere în revistă a soluțiilor care se utilizează la ora actuală ca iriganți în tratamentul endodontic.

Cuvinte cheie: smear layer, soluții de irigare, tratament endodontic

Root canal treatment is accomplished in three stages: cleaning and shaping, disinfection (to sterilize infected root canals and to maintain the aseptic condition in vital teeth) and filling. The first and the most important of these three stages, the canal preparation, enables us to clean the canal from any tissue debris and to shape it into a tapered form which can be sealed against bacteria and fluid throughout its length to prevent reinfection. The cleaning effect of the instrumentation is enhanced by the use of irrigants, which eliminate dentin chips and tissue remnants and leave a clean, debris free dentinal surface, thus fulfilling a very important prerequisite of the long-term therapeutical success. The purpose of this paper was to review the irrigants currently used during the endodontic treatment.

Key words: smear layer, irrigants, endodontic treatment

În cursul tratamentului endodontic, instrumentarea biomecanică a canalelor radiculare are o importanță deosebită prin faptul că asigură îndepărtarea unei cantități mari de dentină radiculară, care deseori este infectată și facilitează astfel atât tratamentul medicamentos al canalelor infectate în vederea sterilizării cât și obținerea unei forme optime pentru aplicarea obturației radiculare. În cursul acestei etape un rol deosebit îl are irigarea canalelor radiculare cu diferite soluții, care prin natura și proprietățile lor pot influența decisiv succesul tratamentului endodontic. Efectul tratamentului biomecanic poate fi accentuat prin folosirea unor compuși chimici sau soluții de irigare al căror efect poate fi de curățare, detoxifiere, antibacterian, de denaturare a substanțelor organice și de dizolvare a țesuturilor dentare dure.

Irigarea canalelor radiculare se face pe toată durata instrumentării biomecanice și urmărește:

- Îndepărtarea mecanică a materialului organic și a așchiilor de dentină;

- Dizolvarea substanțelor organice sau a materialului necrotic;

- Dezinfecția canalelor radiculare;

- Permeabilizarea canalelor înguste sau obliterate;

- Curățarea finală a canalului în vederea obturării (îndepărtarea „smear layer“-ului).

Efectul de curățare al soluțiilor de irigare duce la expunerea coloniilor bacteriene care altfel sunt înconjurate de țesut necrotic, componente tisulare sau produși bacterieni extracelulari, favorizând acțiunea antisepticelor sau altor substanțe folosite în tratamentul endodontic al dinților devitali.

SMEAR LAYER-UL

Stratul mai mult sau mai puțin omogen care se obține prin acțiunea instrumentelor rotative sau a acelor endodontice acționate manual, total sau parțial aderent de pereții canalului radicular, poartă denumirea de „smear layer“. Astfel, acest strat se găsește atât la nivelul cavităților obținute prin tratamentul leziunilor cariotoase deci pe suprafața smalțului și dentinei, cât și după tratamentele endodontice, deci la suprafața dentinei canalelor radiculare. Acesta din urmă a fost descris prima dată de către McComb și Smith în 1975^{1,2} care, folosind microscopul electronic cu baleiaj, au demonstrat prezența „smear layer“-ului în

¹Policlina Stomatologică I, Târgu-Mureș

²Disciplina de Odontologie și Paradontologie, Facultatea de Stomatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresă de corespondență: Mihai Pop, Policlina Stomatologică I, B-dul 1 Decembrie 1918, nr. 28, 4300 Târgu-Mureș

fiecare canal radicular tratat endodontic. Acest strat lipsește în regiunile care nu au fost instrumentate, fapt ce demonstrează originea lui iatrogenă. Autorii citați nu au descris compoziția exactă dar au presupus că „smear layer”-ul conține organice și anorganice de pulpă sau țesuturi necrotice, hematii și microorganismе.

În funcție de compoziție Deverin și Delzangles³ diferențiază o fază minerală, mai consistentă cantitativ și cu originea în dentină, alături de o fază organică care are în compoziție fragmente de colagen dentinar, resturi pulpal, microorganismе și produse ale acestora. Ultimele cercetări făcute asupra „smear layer”-ului arată că acesta are următorul aspect:

-Smear layer omogen, cu grosime de 5-8 microni, care acoperă suprafața internă, prelucrată a canalului radicular;

-Smear layer presat în canaliculele dentinare, la nivelul cărora poate pătrunde până la o adâncime de 40 microni;

-Smear layer granulat, ușor aderent de suprafața peretelui dentinar.

Îndepărtarea acestui strat care se formează în urma tratamentului biomecanic al canalelor radiculare este necesară din următoarele considerente:

-Constituie un rezervor de microorganismе și produse ale acestora, ceea ce favorizează persistența infecției endodontice;⁴

-Blochează pătrunderea substanțelor antibacteriene în canaliculele dentinare dar permite colonizarea acestora cu noi specii microbiene;⁵

-Reduce gradul de adaptare și închiderea etanșă a pastelor de obturație radiculară.⁶

Pentru realizarea dezideratelor tratamentului biomecanic și îndepărtarea în final a „smear layer”-ului se pot folosi metode fizice, chimice sau combinate. Astfel, acest strat poate fi evacuat treptat din canalele radiculare, metoda care permite acest lucru fiind dilatarea cu ajutorul ultrasunetelor, care presupune irigarea continuă cu hipoclorit de sodiu, sau îndepărtarea sa se realizează doar la sfârșitul tratamentului biomecanic, prin irigare abundentă cu hipoclorit de sodiu urmat de EDTA.⁷

SOLUȚII FOLOSITE PENTRU IRIGAREA CANALELOR RADICULARE

În continuare ne-am propus prezentarea unora dintre soluțiile frecvent utilizate în scopul irigării canalelor radiculare, cu efectele lor asupra „smear layer”-ului și a peretelui dentinar.

Hipocloritul de sodiu

Această substanță și-a păstrat popularitatea deși în ultimii ani în practica endodontică au fost

introduse diverse alte soluții de irigare, aceasta în special datorită calităților certe de curățare mecanică și chimică (dizolvarea materialului necrotic) atestate prin numeroase studii experimentale.

Această soluție de hipoclorit de sodiu 0,5% și pH 9 a fost folosită pentru prima dată în medicină în cursul Primului Război Mondial pentru curățarea rănilor, având un puternic efect de dizolvare a materialului necrotic și de prevenire a infecției. Efectul este similar în canalul radicular, soluția având o excelentă capacitate de curățare, dizolvare și detoxifiere a țesuturilor necrotice, acțiune antibacteriană puternică și o bună toleranță din partea organismului gazdă.

Pe de altă parte, substanța este rapid neutralizată de resturile tisulare, sânge și exudatul din canalul radicular, ceea ce impune repetarea frecventă a spălăturilor. În cazul irigării dinților monoradiculari se indică folosirea unei cantități de 10ml, cantitatea fiind mai mare pentru pluriradiculari. Hipocloritul de sodiu 5% are acțiune de dizolvare și asupra țesuturilor vii; această capacitate poate fi folosită în cazul dinților cu resorbții mari, unde îndepărtarea resturilor organice este dificilă.

Cunningham și Balekjan⁸ au analizat capacitatea soluției de hipoclorit de sodiu 2,6% și 5,2% de a dizolva colagenul la diferite temperaturi (21°C și 37°C). Rezultatele au arătat că soluția 2,6% a fost mai eficientă la 37°C decât cealaltă concentrație la ambele temperaturi. Pe de altă parte, Abou-Rass și Oglesby⁹ au demonstrat că cea mai mare putere de dizolvare o are soluția de 5,25% la temperatura de 60°C. Ruddle⁷ recomandă încălzirea hipocloritului de sodiu la 50°C pentru a favoriza capacitatea de dizolvare și acțiunea antibacteriană. Această recomandare a fost verificată în 1996 de Berutti și Marini¹⁰ care au evaluat prin microscopie electronică cu baleiaj capacitatea de curățire a soluției de hipoclorit de sodiu 5% la temperaturile de 21°C și 50°C, în treimea apicală și medie a canalelor radiculare la incisivii centrali superiori obținând următoarele rezultate: în cazul rădăcinilor irigate cu soluție de hipoclorit de sodiu 5% la temperatura de 21°C, în porțiunea mediană a canalului radicular s-a evidențiat un „smear layer” omogen, bine organizat, format din particule dure, formând un strat relativ gros. În cazul soluției cu temperatura de 50°C, în porțiunea mediană a canalului s-a observat un „smear layer” mult mai subțire, format din particule fine, cu o structură delicată, pufoasă. În regiunea apicală aspectul a fost similar pentru ambele grupe de dinți.

Acest studiu a demonstrat că prin folosirea soluției de hipoclorit de sodiu se pot elimina complet

din canalul radicular resturile țesutului, fapt ce-l face indispensabil tratamentului endodontic. Pe de altă parte, trebuie subliniat faptul că această soluție, indiferent de temperatura la care se introduce în canalul radicular, nu realizează îndepărtarea „smear layer”-ului ci doar influențează structura acestuia.

Sărurile cuaternare de amoniu

Acești compuși sunt substanțe tensioactive cu proprietăți de detergenți, ceea ce le face utile în irigarea canalelor radiculare. În plus, au efect bacteriostatic și sunt bine tolerate de țesuturile periapicale, dar efectul lor este rapid anihilat de produsele organice, ceea ce impune irigarea repetată. Sărurile cuaternare de amoniu au avantajul că pot fi folosite în canalul radicular alături de instrumente electronice (măsurarea electronică a lungimii canalului radicular) fără a interfera cu acestea.

Acidul etilendiaminotetraacetic (EDTA)

Cercetările din ultimii ani care au urmărit găsirea unui irigant care să asigure îndepărtarea „smear layer”-ului s-au concretizat în introducerea în tratamentul endodontic a acidului etilendiaminotetraacetic (EDTA) 15% cu un pH 7,4. Acesta este un agent chelator care leagă ionii de calciu din structura dentinei și asigură astfel îndepărtarea așchiilor de dentină și a resturilor organice. Acest irigant are eficiență maximă în combinație cu hipocloritul de sodiu, asigurând îndepărtarea materialului necrotic, microorganismelor și resturilor organice, cu obținerea în final a unui canal cu pereți curați, optim pentru realizarea obturației radiculare.

Proprietățile EDTA au fost studiate în numeroase cercetări experimentale. Astfel, Patterson¹¹ a observat că soluția 3% și 10% de EDTA are o puternică acțiune bactericidă asupra streptococilor și stafilococilor, aspecte confirmate de Shibata.¹² Astăzi EDTA este inclus într-o serie de preparate cum ar fi EDTAC, care conține EDTA și Cevlon (o sare cuaternară de amoniu), RC PREP, ENDO-PREP, CANAL „+” care conțin carbamid peroxid și glicerină. Primul component dizolvă faza organică a „smear layer”-ului iar cel de al doilea are rol de unguent și scade tensiunea superficială.

Sydney și colab.¹³ au comparat în ce măsură este îndepărtat „smear layer”-ul după instrumentarea manuală și mecanică a canalului radicular, folosind ca irigant EDTA iar în final o cantitate abundentă de hipoclorit de sodiu. Rezultatele au scos în evidență acțiunea puternică de curățare a EDTA, care folosit împreună cu hipocloritul de sodiu oferă condiții optime pentru succesul tratamentului endodontic.

Acidul citric

Acidul citric este un agent de chelare care are o eficiență de îndepărtare a „smear layer”-ului asemănătoare EDTA, fiind mai puțin

iritant și citotoxic. Proprietățile sale de dizolvare a fazei minerale, concentrația optimă și metodele de aplicare nu au fost suficient documentate, motiv pentru care în 1996 Yamaguchi și colab.¹⁴ au realizat un studiu comparativ între acidul citric și EDTA privind gradul de decalcifiere și eficiența acțiunii antimicrobiene a celor două soluții. Acestea au avut diferite valori de pH iar testarea s-a făcut pe 12 specii microbiene izolate de la nivelul canalelor radiculare infectate. Rezultatele obținute au arătat că acidul citric are proprietăți similare cu EDTA privind capacitatea de decalcifiere și acțiunea antibacteriană, ceea ce justifică utilizarea sa ca soluție de irigare.

Oxidative potential water (OPW)

Această substanță este definită ca o apă puternic acidă obținută pe cale electrolițică, din soluția din compartimentul anodului. OPW este caracterizată printr-o activitate antimicrobiană remarcabilă, având un pH 2,6 sau chiar mai mic. Capacitatea de distrugere a virusilor a fost demonstrată de Shimizu și colab.¹⁵ care au folosit virusurile Herpes simplex I și II, virusul HIV și un citomegalovirus. Rezultatele au demonstrat că după tratarea culturilor timp de 3 minute cu OPW nici unul dintre virușii amintiți nu a mai putut infecta celulele în care au fost inoculați.

Un avantaj al soluției OPW îl reprezintă lipsa toxicității și a caracterului iritativ în contact cu țesuturile vii deoarece își pierde imediat potențialul de oxido-reducere și pH-ul scăzut după contactul cu substanțele organice din canalul radicular. De asemenea, OPW este suficient de inofensivă pentru a putea fi ținută în cavitatea bucală, fără riscul producerii unor efecte secundare nedorite.

Hata și colab.¹⁶ au întreprins un studiu asupra capacității OPW de a îndepărta „smear layer”-ul, observând că aceasta poate fi folosită cu succes în tratamentul endodontic, atât în cursul tratamentului endodontic cât și la clătirea finală a canalului radicular.

CONCLUZII

-Îndepărtarea „smear layer”-ului și a fragmentelor de dentină obținute prin instrumentarea biomecanică a canalelor radiculare este o condiție esențială pentru succesul tratamentului endodontic.

-Hipocloritul de sodiu este cel mai bun agent de spălare pentru îndepărtarea resturilor pulpăre sau a materialului necrotic, la o concentrație optimă cuprinsă între 0,5 și 2,5%.

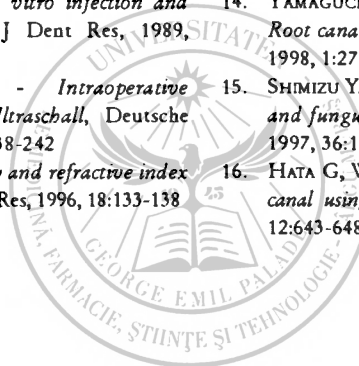
-EDTA este un agent chelator puternic, cu o importantă acțiune antimicrobiană, care asigură îndepărtarea „smear layer”-ului și a resturilor anorganice la o concentrație de 3% și o perioadă

de acțiune de 1-5 minute. Aceleași proprietăți le întrupește și acidul citric, care a fost inițial folosit în terapia parodontală, dar care își găsește la ora actuală utilizare și în endodonție.

-OPW este o soluție recent intrată în atenția specialiștilor, care se remarcă prin puternica acțiune antimicrobiană care se extinde și asupra virusurilor; toxicitatea redusă față de țesuturile gazdă și descompunerea rapidă în apă o indică în tratamentul endodontic ca soluție optimă de irigare a canalelor radiculare infectate.

BIBLIOGRAFIE

1. McCOMB D, SMITH D - *A preliminary of scanning electron microscopic study of root canals after endodontic procedures*, J Endod, 1991, 1:238-242
2. McCOMB D, SMITH D, BEAGRIE GS - *SEM study of smear layer after root canal preparation*, J Brit Endodont Society, 1987, 9:11-16
3. DEVERIN JM, DELZANGLES B - *Evaluation qualitative de l'efficacite des nouvelles techniques endodontiques mechanisees*, Chirurgie Dentale France, 1996, 29:56-60
4. HAAPASALO M, OSTRAVIK D - *In vitro infection and disinfection of dental tubules*, J Dent Res, 1989, 66:1375-1379
5. LINDORF H, MULLER R - *Intraoperative Wurzelkanalaufbereitung mit Ultraschall*, Deutsche Zahnärztliche Zeitung, 1995, 42:238-242
6. MANLY RS, HODGE HC - *Dentistry and refractive index studies of dental hard tissues*, J Dent Res, 1996, 18:133-138
7. RUDDLE CJ - *Endodontic canal preparation - breakthrough cleaning and shaping strategies*, Dentistry Today, 1997, 13:44-49
8. CUNNINGHAM WT, BALEKJIAN AY - *Effect of temperature on collagen dissolving ability of sodium hypochlorite endodontic irrigant*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1990, 49:175-179
9. ABOU-RASS M, OGLEBY SW - *The effects of temperature, concentration and tissue type on the solvent ability of sodium hypochlorite*, J Endod, 1994, 7:376-382
10. BERUTTI E, MARINI R - *A SEM evaluation of the debriement capability of sodium hypochlorite at different temperatures*, J Endod, 1998, 12:467-471
11. PATTERSON SS - *In vivo and in vitro studies of the effect of the disodium salt of ethylenediaminetetracetate on human dentine and its endodontic implications*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1983, 16:83-89
12. SHIBATA T - *A study on root canal irrigation with EDTA solutions*, Japan J Cons Dent, 1998, 33:1085-1089
13. SYDNEY GB, MELO LL - *Canal Finder System in the preparation of the root canal*, Rev Brazil Odontol, 1998, 38:11-15
14. YAMAGUCHI M, YOSHIDA K, SUZUKI R, NAKAMURA H - *Root canal irrigation with citric acid solution*, J Endod, 1998, 1:27-30
15. SHIMIZU Y, FUROSAVA T - *Killing action of virus, bacteria and fungus by oxidative potential water*, J Dent Med, 1997, 36:1055-1058
16. HATA G, WEINE FS - *Removal of smear layer in the root canal using oxidative potential water*, J Endod, 1998, 12:643-648



Infecția cu *Helicobacter pylori* și patologia digestivă superioară

Diana Pop Petre¹, Terezia Crăciun Mureșan¹, Dana Herța², Rodica Rediș³

Bacteriile spiralate sau curbate au fost observate în stomac încă din secolul al XIX-lea, dar J.R.Warren și B.J.Marshall, în anul 1983, izolează un microorganism spiralat producător de urează situat în spațiul îngust dintre suprafața celulei epiteliale gastrice și pelicula de mucus protector. Prezența acestui microorganism pe mucoasa gastrică s-a dovedit ulterior că este aproape invariabilă și asociată cu gastrita cronică. De asemenea, în aproape 100% a cazurilor de ulcer duodenal bacteria este prezentă în stomac. Acum *Helicobacter pylori* este recunoscut ca cea mai importantă cauză a gastritei cronice la om, descoperire care a determinat elaborarea unei noi clasificări a gastritei, "Sistemul Sydney", prezentată în anul 1990 la Congresul Internațional de Gastroenterologie de la Sydney. Gastrita cronică este considerată în prezent ca un important factor de risc în apariția ulcerului duodenal, a ulcerului gastric și a cancerului gastric. Recunoașterea rolului etiopatogenetic pe care îl are *Helicobacter pylori* în gastrita cronică și ulcer a revoluționat tratamentul acestor boli. Eradicarea *Helicobacter pylori* vindecă gastrita și reduce semnificativ atât procentul de recidivă al ulcerului cât și riscul apariției cancerului gastric.

Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori*, gastrita cronică, ulcer duodenal, ulcer gastric

*The spiraled or curved bacteria were found in the stomach since the XIX-th century, but J.R.Warren and B.J.Marshall (in 1983) isolated a microorganism with a spiral structure producing urease, situated in the tight space between the epithelial surface of the gastric cell and the layer of protective mucus. The presence of this microorganism on the gastric mucosa has been later proved almost invariable and associated with chronic gastritis. Also, in almost 100% of the duodenal ulcer cases the bacterium is present in the stomach. Nowadays *Helicobacter pylori* is acknowledged as the most important cause of chronic gastritis in humans, discovery that has imposed a new classification of the gastritis, "Sydney System", presented in 1990, at the International Gastroenterology Congress in Sydney. The chronic gastritis is now acknowledged as an important risk factor for duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. The recognition of the etiopatogenetic role of *Helicobacter pylori* in chronic gastritis and ulcer radically changed the treatment of these conditions. The eradication of *Helicobacter pylori* cures the gastritis and significantly decreases the percentage of ulcer relapse and also the risk of gastric cancer occurrence.*

Keywords: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, duodenal ulcer, gastric ulcer

Bacteriile spiralate sau curbate au fost observate în stomac încă din secolul al XIX-lea de către G. Bizzozero (1893) dar primul studiu referitor la patologia umană a fost comunicat în anul 1939 de către J.L.Doenges, care semnalează o incidență de 43% a lor în stomacul examinat postmortem. Ulterior, în anul 1940, A.S. Freedberg și L.A. Barron constată prezența spirochetei gastrice cu o prevalență de 37% pe piesele de gastrectomie și de 40% la bolnavii decedați pentru ulcer gastric benign sau malign.

Peste 35 de ani, în 1975, H.W.Steer consemnează prezența acestei bacterii la 80% dintre pacienții cu ulcer gastric și o clasifică în genul *Campylobacter*, din cauza morfologiei și a

asocierii sale cu boala gastrointestinală, caracteristici prezente și la alți membri ai genului, dându-i denumirea de *Campylobacter pylori*.¹

J.R.Warren și B.J.Marshall, în anul 1983, izolează acest microorganism spiralat producător de urează, situat în spațiul îngust dintre suprafața celulei epiteliale gastrice și pelicula de mucus protector.^{2,3}

Pe măsură ce s-au acumulat date de biochimie s-a clarificat că acest microorganism diferă esențial de speciile *Campylobacter* și în anul 1989 el a fost reclasificat într-un gen nou sub denumirea de *Helicobacter pylori*.⁴

În prezent sunt cunoscute mai multe specii de *Helicobacter* dintre care la om sunt întâlnite *Helicobacter pylori*, specia cea mai frecventă din bacteriile acestui gen, *Helicobacter cinaedi* și *Helicobacter fennelliae*. *Helicobacter pylori* este depistat la nivelul celulelor antrale ale mucoasei gastrice, dar și la nivelul esofagului, duodenului și rectului. Este o bacterie gram

¹Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

³Centrul de Sănătate Publică Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Diana Pop, Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr 38

negativă, cu un aspect spiralat sau curbat, o lungime de 2,9 μ și un diametru de 0,85 μ care prezintă 305 flageli, mai frecvent la unul din capete, ce-i conferă mobilitate la nivelul mucoasei gastrice. *Helicobacter pylori* se distinge printr-o foarte puternică activitate asupra ureazei, care ar putea contribui la patogenitatea microorganismului, dar în același timp produce catalaza, oxidaza și reduce nitrații, fiind sensibil la penicilină, tetraciclină, eritromicină, gentamicină și metronidazol.

Din punct de vedere epidemiologic rezervorul de *Helicobacter pylori* este omul, gazda lui naturală, dar căile de transmitere rămân încă misterioase. Este posibil ca acest microorganism să facă uz de mai multe moduri de transmisie: calea fecal-orală sugerată de mai mulți cercetători, în contextul unor condiții de igienă precare, deși bacteria nu a putut fi identificată până în prezent în fecale; calea oral-orală, transmisia prin apă sau de la persoană la persoană, copiii ai căror părinți sunt purtători de *Helicobacter pylori* având un risc mai mare de infecție (45%), față de copiii cu părinți *Helicobacter pylori* negativ (5%).^{5,6,7} Din grupele de risc fac parte medicii gastroenterologi care efectuează endoscoopiile, coincidența infecției cu *Helicobacter pylori* fiind de 52%, în comparație cu grupul de medici generalişti de 28% și un grup de control de 21%. De asemenea, există și posibilitatea reinfecției la pacienții supuși endoscopiei, după eradicarea sa.⁸

Helicobacter pylori este foarte răspândit și afectează 50% din populația lumii, dar neuniform pe planetă. Infecția apare în copilărie, prevalența ei crește odată cu vârsta și la 60 de ani mai mult de jumătate din populația țărilor dezvoltate este infectată, dar cu o prevalență mult mai ridicată în țările în curs de dezvoltare și cu un nivel socio-economic mai scăzut, în care și vârsta la care are loc invazia microorganismului este mult mai mică.

METODELE DE DIAGNOSTIC ALE INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI

Metodele de diagnostic ale infecției cu *Helicobacter pylori* sunt metode invazive și metode neinvazive.

Metodele invazive necesită examenul endoscopic pentru obținerea fragmentelor bioptice din mucoasa gastrică recoltate din regiunea antrală, la 2 cm distanță de pilor și constau din testul rapid cu urează, examenul bacteriologic și examenul histopatologic.

Testul rapid cu urează se bazează pe capacitatea bacteriei de a produce cantități mari de urează, care transformă ureea în amoniac și

bioxid de carbon, amoniacul modificând pH-ul soluției, vizualizat prin introducerea fragmentului bioptic. Biopsiile infectate cu *Helicobacter pylori* produc o modificare a culorii reactivului sub o oră la 75% din cazuri, sensibilitatea testului fiind între 90% și 100%. Testul poate fi efectuat imediat după endoscopie utilizând reactiv comercializat sub diverse denumiri: Christensen, BUT modificat (Biopsy Urease Test), BUT microfiltru, RUT de 4 ore (Rapid Urease Test), RUT 6% (uree în concentrație de 6%), CLO (*Campylobacter Like Organism*), CP-Teste.

Examenul bacteriologic constă din examenul microscopic al unui frotiu colorat Gram (care evidențiază prezența bacililor Gram-negativi spiralați) cultura pe un mediu selectiv timp de 4-5 zile (*Helicobacter pylori* fiind ușor de identificat datorită proprietăților sale enzimactice) și efectuarea antibiogramei pentru recunoașterea sensibilității sau a eventualelor rezistențe (mai ales față de nitroimidazol).

Examenul histologic în decelarea *Helicobacter pylori* utilizează colorația standard cu hematoxilină-eozină, caracterele sale morfologice particulare permițând recunoașterea lui. Sensibilitatea metodei depinde însă de experiența medicului anatomopatolog și de distribuția microorganismului în regiunea antrală a mucoasei gastrice.

Metodele neinvazive de diagnostic ale infecției cu *Helicobacter pylori* cuprind testul serologic, testul cu uree marcată și reacția în lanț a polimerazei (PCR).

Testul serologic constă în depistarea imunoglobulinei G - anti-*Helicobacter pylori*, cel mai frecvent fiind folosit testul ELISA, prin utilizarea de kit-uri comercializate. Această metodă reprezintă o excelentă tehnică atât pentru stabilirea diagnosticului pozitiv, cât și pentru realizarea studiilor epidemiologice.

Testul cu uree marcată se bazează pe capacitatea *Helicobacter pylori* de a produce urează. Se administrează oral uree marcată cu C₁₃ sau C₁₄ în doză de 5 mg/kg, care va fi hidrolizată de către ureaza *Helicobacter pylori*, iar bioxidul de carbon va fi absorbit și eliminat în aerul expirat, probele fiind recoltate la intervale regulate timp de 180 de minute. În prezența infecției cu *Helicobacter pylori* dioxidul de carbon marcat este evidențiat în 20 de minute. La persoanele neinfectate cu *Helicobacter pylori* nu se constată eliminarea dioxidului de carbon marcat. Test de o mare acuratețe diagnostică, cu o sensibilitate de 94%, prezintă însă dezavantajul unui preț de cost ridicat ce împiedică utilizarea lui în cercetările epidemiologice.

Polymerase Chain Reaction (PCR) este o reacție care se bazează pe amplificarea sau producerea unor copii multiple ale unui ADN țintă, specific pentru *Helicobacter pylori* (16S ADN) și detectarea lui prin hibridizare cu o sondă de ADN complementară. Metoda are dezavantajul de a detecta un număr foarte mic de germeni dar permite diferențierea diferitelor sușe de *Helicobacter pylori*.

HELICOBACTER PYLORI ȘI PATOLOGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ

Helicobacter pylori odată descoperit a fost subiectul unor cercetări intense, confirmând rolul important al acestuia în procesele inflamatorii ale mucoasei gastrice, modificând concepțiile etiopatogenetice și terapeutice ale principalelor afecțiuni gastrice și duodenale, gastrita cronică, ulcerul gastric și ulcerul duodenal. El este cunoscut acum ca cea mai importantă cauză a gastritei la om, descoperire care a determinat o revizuire a clasificării gastritei ("Sistemul Sydney"). Astfel, gastrita cronică considerată în trecut ca o modificare cu o semnificație clinică necunoscută, este în prezent recunoscută ca un important factor de risc în producerea ulcerului și cancerului gastric.¹⁰ Recunoașterea rolului etiopatogenetic al *Helicobacter pylori* în gastrită și ulcer a modificat și tratamentul acestor boli. Majoritatea metodelor de tratament ale ulcerului aveau în vedere controlul secreției de acid, dar la ora actuală problema cea mai importantă în tratamentul ulcerului nu este vindecarea, ci profilaxia recidivei lui. Suprimarea pe termen lung a secreției acide în ulcerul duodenal, boală cu evoluție cronică, determină vindecarea ulcerului dar oprirea tratamentului este urmată adesea de recidiva bolii. Eradicarea *Helicobacter pylori* vindecă gastrita deoarece suprimarea secreției acide nu duce la vindecarea gastritei și reduce semnificativ recidiva ulcerului. Astfel, descoperirea *Helicobacter pylori* a revoluționat tratamentul gastritei și a ulcerului gastric și duodenal, așa încât vechiului dicton "unde nu este acid nu este ulcer" trebuie să i se adauge unul nou "unde nu este *Helicobacter pylori* nu este ulcer". De asemenea, între 50 și 70% dintre pacienții cu dispepsie neulceroasă au gastrită asociată cu infecția cu *Helicobacter pylori*, pacienții dispeptici având o probabilitate mai mare de a fi infectați decât populația martor.^{11,12,13}

1. Gastrita cronică

Conceptul de gastrită cronică constituie un capitol extrem de controversat al patologiei digestive, care a parcurs mai mult etape de diag-

nostic: etapa histopatologică, etapa radiologică și etapa endoscopică, cu posibilitatea efectuării de biopsii multiple și țintite, criteriul histologic devenind astfel primordial.

Gastrita cronică este definită ca o inflamație a mucoasei gastrice, de etiologie multifactorială. În prezent, datorită descoperirii microorganismului *Helicobacter pylori*, infecția cu acest germe este recunoscută drept cauză a gastritei în 90% din cazuri. Aceste constatări au avut drept rezultat elaborarea noii clasificări a gastritei; "Sistemul Sydney" prezentat în anul 1990 la Congresul Internațional de Gastroenterologie de la Sydney.¹⁴ Astfel s-a realizat o îmbinare a aspectelor endoscopice, macroscopice, cu datele oferite de studiul histologic, noua clasificare a gastritelor cronice cuprinzând două criterii: criteriul endoscopic și criteriul histologic. Sistemul Sydney de clasificare a gastritelor cronice este ușor de aplicat în practica medicală, atât în ceea ce privește identificarea tipurilor de gastrită cronică, cât și a deciziei terapeutice. Această, nouă clasificare a fost impusă și de faptul că aproximativ 98% din cazurile de gastrită cronică sunt atribuite infecției cu *Helicobacter pylori*, doar 5% prezintă implicații imune iar restul de 15% se datoresc altor cauze.

Criteriul endoscopic cuprinde leziunile constatate la endoscopie, care pot fi reprezentate de edem, eritem, friabilitatea mucoasei, exudat, eroziuni (restrânse sau extinse), hiperplazia mucoasei, atrofia mucoasei, vizibilitatea patului vascular și prezența granulațiilor fine sau grosiere. Severitatea acestor leziuni este gradată în absente, ușoare, moderate și severe, iar clasificarea se bazează pe anomalia dominantă. Din punct de vedere topografic aceste trei leziuni se pot localiza la nivelul antrului gastric, a corpului gastric sau în ambele regiuni (pangastrită). Prin asocierea acestor modificări endoscopice se descriu mai multe tipuri de gastrită cronică: eritematoasă-exudativă, erozivă, hemoragică, de reflux și gastrita cronică hipertrofică.

a. *Gastrita eritematoasă-exudativă* este localizată mai frecvent în regiunea antrală dar poate îmbrăca și aspectul de pangastrită și macroscopic se caracterizează prin dispariția luciului mucoasei, prezența eritemului circumscris, a granulațiilor fine și a exudatului punctiform;

b. *Gastrita erozivă* prezintă leziuni de tip eroziv, dar pot fi prezente și peteșii;

c. *Gastrita atrofică* se caracterizează prin aspectul gălbui al mucoasei gastrice și vizibilitatea vascularizației superficiale;

d. *Gastrita hemoragică* prezintă endoscopic leziuni punctiforme sau pete hemoragice;

e. *Gastrita de reflux* este determinată de refluxul biliar din duoden cu apariția unui eritem și edem al mucoasei gastrice;

f. *Gastrita cronică hipertrofică* se poate prezenta sub două aspecte: gastrita hipertrofică gigantă de tip Menétriere și gastrita limfomatoasă prin hiperplazia foliculilor limfatici.

Criteriul histologic în descrierea gastritelor cronice conform sistemului Sydney cuprinde aspectul morfologic, topografic și etiologic.

a. Morfologic se descriu gastrita acută, gastrita cronică și gastritele speciale întâlnite în tuberculoză, sarcoidoză, vasculite și boala Crohn. Elementele histologice sunt reprezentate de inflamația acută (prezența neutrofilelor), inflamația cronică (predominanța limfoplasmocitelor), activitatea inflamatorie (absență, slabă, moderată, severă prin prezența în lamina proprie concomitent a elementelor inflamatorii cronice și a granulocitelor neutrofile), atrofia (dispariția glandelor mucoasei gastrice), metaplazia intestinală (tipul I, II, III) și prezența *Helicobacter pylori*.

b. Topografic leziunile de gastrită pot fi localizate antral, la nivelul corpului gastric sau difuze (pangastrită).

c. Etiopatogenetic sunt incriminați o multitudine de factori dintre care pe primul loc se situează cei bacterieni (*Helicobacter pylori* și *Gastrospirillum hominis*). Alți factori etiologici sunt reprezentați de factorii virali (virusul Citomegalic, Herpes simplex), factorii fungici (*Candida albicans*), factorii imunologici (anticorpii antifactor intrinsec, anticorpi anticelulă parietală realizând anemia Biermer și gastrita cronică autoimună localizată la nivelul corpului gastric), factorii medicamentoși (în special antiinflamatoarele nesteroidiene, dar și steroidiene) și alți factori care favorizează apariția leziunilor (refluxul duodeno-gastric, ciroza hepatică, insuficiența renală cronică în stadiul de uremie, trombocitopenia).

Gastrita cronică este o boală foarte răspândită în populație și poate atinge o frecvență de 100% în anumite grupuri. Ea este frecvent asimptomatică, majoritatea indivizilor infectați cu *Helicobacter pylori* și care au gastrită cronică fiind lipsiți de simptome și fără semne obiective de boală. Acțiunea germenului este bidirecțională: atât inițierea procesului inflamator gastric cât și alterarea citoprotecției gastrice. Inițial leziunile sunt reprezentate de o reacție inflamatorie față de prezența acestei bacterii atașate de celulele epiteliale gastrice, sub stratul protector de mucus, mecanismul intim al procesului inflamator având caracter

imun.¹⁵ În dinamică leziunile antrale determinate de către *Helicobacter pylori* persistă timp de 2-3 decenii, determinând apariția metaplaziei intestinale, bolnavii cu gastrită cronică antrală și atrofie severă prezentând un risc de 20 de ori mai mare de apariție a cancerului gastric față de populația martor.

Evoluția naturală a gastritei cronice evidențiază că incidența ei crește odată cu vârsta și este în corelație cu starea socio-economică. Populațiile cu igienă insuficientă prezintă un procent înalt de infecție cu *Helicobacter pylori*, o incidență crescută a gastritei cronice, o apariție timpurie a acesteia și o prevalență crescută a ulcerului duodenal, a ulcerului gastric și a cancerului gastric. Gastrita cronică este un proces care se desfășoară în trepte, începe ca o inflamație și sub influența factorilor genetic și de mediu evoluează spre atrofie și reducerea funcțiilor gastrice.¹⁶ Individul cu producție crescută de acid clorhidric tinde să facă o gastrită predominant antrală și metaplazie gastrică în duoden, dar majoritatea indivizilor fac pangastrită cronică, care evoluează spre atrofie și metaplazie intestinală. Vindecarea spontană a gastritei este rară, de asemenea infecția cu *Helicobacter pylori* nu dispare spontan.

Vârsta la care este dobândită infecția cu *Helicobacter pylori* pare a fi foarte importantă în determinarea evoluției bolii. Probabilitatea de apariție a atrofiei mucoasei gastrice va fi mult mai mare dacă infecția cu *Helicobacter pylori* este dobândită în prima parte a vieții. Infecția în timpul copilăriei are ca efect distrugerea masivă a mucoasei gastrice, reducerea secreției acide și chiar apariția ulceratiilor, iar în condiții de igienă precară este asociată cu gastrita atrofică și un risc crescut de evoluție spre cancerul gastric. Gastrita cronică în antrum și pangastrita fără atrofia mucoasei corpului gastric produc boală ulceroasă, în mod special ulcer duodenal, riscul apariției ulcerului fiind de 10-20 de ori mai mare în prezența gastritei antrale. Astfel, *Helicobacter pylori* a fost acceptat ca fiind principala cauză a gastritei pe baza următoarelor argumente: ingestia de *Helicobacter pylori* produce gastrita acută,¹⁷ colonizarea de *Helicobacter pylori* în stomac este practic întotdeauna însoțită de inflamarea mucoasei gastrice, gradul de inflamație fiind corelat cu numărul bacteriilor de pe suprafața mucoasei și infecția cu *Helicobacter pylori* poate fi depistată la majoritatea pacienților cu gastrită cronică, aceasta vindecându-se după terapia de eradicare.

2. Ulcerul duodenal și ulcerul gastric

Asociația dintre ulcerul duodenal și gastrita antrală a fost recunoscută de mai bine de un secol. Atât ulcerul duodenal cât și ulcerul gastric sunt însoțite de infecția cu *Helicobacter pylori* în proporții ridicate, aceasta fiind diagnosticată în 90-100% la pacienții cu ulcer duodenal și la 80% la pacienții cu ulcer gastric.

Pacienții cu ulcer duodenal au predominant gastrită antrală asociată cu infecția cu *Helicobacter pylori*, cu o mucoasă a corpului gastric în mare măsură intactă, ceea ce poate explica cronicitatea bolii. Pacienții cu ulcer gastric au gastrită mult mai accentuată în corpul gastric, aceasta putând evolua spre atrofie, ceea ce are ca rezultat reducerea secreției acide.

Infecția bacteriană cu *Helicobacter pylori* poate fi depistată practic la toți pacienții cu ulcer duodenal și la marea majoritate a pacienților cu ulcer gastric, după excluderea ulcerului datorită folosirii antiinflamatoarelor nesteroidiene. Riscul apariției ulcerăției se corelează cu încărcătura bacteriană, fapt demonstrat de prezența unui număr mai mare de bacterii pe țesutul metaplastic gastric din bulbul duodenal la pacienții cu ulcer duodenal și un număr mai mare de bacterii în organismul pacienților cu ulcer gastric.¹⁸ Dovada cea mai evidentă privind rolul patogenetic al infecției cu *Helicobacter pylori* în ulcerul duodenal și ulcerul gastric este scăderea marcată a ratei recurenței ulcerului ca urmare a eradicării infecției. După eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* riscul de recurență pentru ulcerul gastric este redus sub 10%, iar pentru ulcerul duodenal scade până la 0%.

Mai multe mecanisme patogenetice sunt implicate în apariția bolii ulceroase, din care fac parte și factorii care favorizează colonizarea *Helicobacter pylori*, permițând supraviețuirea lui și persistența infecției. *Helicobacter pylori* reprezintă o verigă patogenetică ce intervine în ulcerogeneză prin două mecanisme: amplificarea factorilor de agresiune (gastrină, acid clorhidric, pepsină) și alterarea mijloacelor de apărare (mucus, bicarbonat, epiteliul gastric). Se menționează că acidul clorhidric care agresează mucoasa duodenală provine din două surse: gastrică și duodenală (din zonele de metaplazie gastrică heterotopică), iar metaplazia gastrică în duoden reprezintă zonă de minimă rezistență ce poate fi ușor lezată de către factorii de agresiune.¹⁹ De asemenea, *Helicobacter pylori* produce o serie de toxine și enzime. Bacteriile produc amoniac care are un efect toxic direct pe suprafața celulelor mucoasei gastrice. Enzimele agresoare sunt ureaza, catalaza, proteazele și lipazele. *Helicobacter pylori* produce

descompunerea mucusului gastric permițând acidului și pepsinei să difuzeze în epiteliul gastric.²⁰ Ureaza poate fi implicată în colonizarea mucoasei gastrice și persistența infecției. Ca unul din cei mai importanți antigeni de suprafață ai organismului, ureaza joacă probabil un rol major în obținerea răspunsului imun local. Răspunsul imun persistent poate determina tulburări la nivelul celulelor epiteliale. De asemenea, infecția suprafeței mucoasei gastrice conduce la o infiltrație cu celule inflamatorii și producerea unor factori toxici ca factorul necrozant tisular, interleukina-I, citokinele puternic inflamatoare care mediază disfuncția tisulară. Inflamația cronică a mucoasei gastrice joacă un rol major în patologia ulcerului.²¹ Producerea de fosfolipaze are ca efect degradarea fosfolipidelor din membrana celulară, iar suprafața mucoasei este subțiată de acțiunea glicosulfatazei bacteriene și de scăderea secreției mucoase.

Helicobacter pylori produce probabil și o afectare a fiziologiei normale a stomacului, cu nivele de gastrină stimulată prin alimentație deosebit de crescute, ce par a fi datorat mai curând creșterii activității celulelor G, decât unei creșterii a numărului de celule G, cu revenire la normal odată cu eradicarea infecției.²² O ipoteză pentru a explica modul cum poate cauza *Helicobacter pylori* ulcerul duodenal a fost propusă de J.I. Wyatt, care a studiat relația dintre *Helicobacter pylori*, gastrita cronică, metaplazia gastrică în duoden și duodenita la pacienții dispeptici, dintre care unii aveau și ulcer duodenal.²³ Autorul a postulat că *Helicobacter pylori* din stomac colonizează metaplazia gastrică din duoden care ar fi un răspuns tisular general la orice injurie. Aceasta conduce la o duodenită activă în urma căreia apare ulcerul duodenal. După vindecarea ulcerului fără eradicarea germenului, duodenita și metaplazia gastrică din duoden persistă, creind condițiile de recidivă a ulcerului. Diferențele de virulență între tulpinile de *Helicobacter pylori* pot fi de asemenea de mare importanță. Este clar că *Helicobacter pylori* nu este singura cauză a ulcerului, factorii de risc genetici și de mediu, în special fumatul, fiind importanți în apariția ulcerăției epitelului inflamat.²⁴

Alți factori care pot crește riscul apariției ulcerului duodenal la pacienții infectați sunt cantitatea producției de acid clorhidric (crescută în ulcerul duodenal și scăzută în ulcerul gastric), prezența metaplaziei gastrice în duoden, factorii genetici (grupa sanguină O și lipsa de gene secretoare) și variabilitatea tulpinilor de

Helicobacter pylori. Combinația acestor factori, împreună cu efectele infecției asupra mucoasei gastrice și producția de acid clorhidric, pot explica formarea ulcerului în prezența *Helicobacter pylori*. Un argument puternic care demonstrează rolul etiopatogenetic al infecției cu *Helicobacter pylori* în ulcerul duodenal și ulcerul gastric este efectul eradicării bacteriene. Riscul recurenței ulcerului duodenal sau gastric este practic redus la zero după terapia de eradicare. Astfel, *Helicobacter pylori* este incontestabil factorul cel mai important în boala multifactorială care este ulcerul duodenal și ulcerul gastric. În ulcerul gastric însă relația cu *Helicobacter pylori* trebuie interpretată cu unele particularități față de ulcerul duodenal. Patogenetic, ulcerul gastric se deosebește de ulcerul duodenal deoarece agresivitatea clorhidropeptică la valori normale sau chiar scăzute are loc asupra unei mucoase gastrice cu mijloace de apărare deficitare. Gastrita cronică este veriga patogenetică prin care *Helicobacter pylori* produce ulcerul gastric, deoarece odată cu înaintarea în vârstă gastrita antrală se extinde spre corpul gastric. Patogeneza ulcerului gastric nu trebuie interpretată doar prin modificările funcționale și morfologice induse de *Helicobacter pylori*. Boala are o patogeneză mult mai complexă, fiecare pacient având o constelație de factori, infecția cu *Helicobacter pylori* neputând explica toate aspectele patogenetice.

BIBLIOGRAFIE

- STERR HW - *Surface morphology of the gastro-intestinal mucosa in duodenal ulceration*, Gut 1984, 25:1203-1210
- WARREN JR, MARSHALL BJ - *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*, Lancet, 1983:1273-1275
- MARSHALL BJ, WARREN JR - *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*, Lancet 1984:1311-1315
- GOODWIN CS, ARMSTRONG JA, CHILVERS T ET AL - *Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov. respectively*, International Journal of Systematic Bacteriology 1989, 39:397-405
- GRAHAM VJ ET AL - *Helicobacter pylori in infection clusters in families*, Rev Esp Enferm, Apar Dig 1990, 78:26-27
- MITCHEL HM, LEE A, CARRICK J - *Increased incidence of Campylobacter pylori infection in gastroenterologists: further evidence to support person to person transmission of Campylobacter pylori*, Scandinavian Journal of Gastroenterology 1989, 24:396-400
- DRUMM B, PEREZ-PEREZ GI, BLASER MJ ET AL - *Intrafamilial clustering of Helicobacter pylori infection*, New England J Med, 1990, 322:359-363
- LANGENBERG W, RAUWS EA, OUDBIER JH ET AL - *Patient to patient transmission of Campylobacter pylori infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy*, J Infect Dis, 1990, 116:3507-3511
- ORMAND JE, TALLEY NJ - *Helicobacter pylori: contreverces and an approach to management*, Mai Clin Proc, 1990, 65:414-426
- GOODWIN CS, ARMSTRONG JA, MARSHALL BJ - *Campylobacter pyloridis, gastritis and peptic ulceration*, J Clin Pathol, 1986, 39:353-365
- LAMBERT JR, DUNN K, BORROMEO M ET AL - *Campylobacter pylori - a role in non-ulcer dyspepsias?* Scandinavian J Gastroenterol, 1989, 24:7-13
- JEENA CP, SINJEE CE, PETTINGALL JM - *Comparison of symptom in Campylobacter pylori positive and negative patients presenting with dyspepsia for upper gastrointestinal endoscopy*, Aft Med J, 1986, 73:59-60
- LAMOULIATTE M, CAYLA R, BERNARD PH ET AL - *Metaanalysis of randomised trials of Helicobacter pylori associate non-ulcer dyspepsias*, Rev Enferm Apar Dig, 1990, 78:67-69
- MISIEWICZ JJ, TYTTGAT GNJ, GOODWIN C ET AL - *The Sydney System: a new classification of gastritis*, Report of the world congresses of gastroenterology, Sydney, Australia, 1990:26-31
- SLOMIANY BL, PILSKI J, SAROSIEK J ET AL - *Campylobacter pyloridis degrades mucin and undermines gastric mucosal integrity*, Bioch biophys res comm, 1987, 144:307-314
- TYTTGAT GNJ, AXON ATR, DIXON MF ET AL - *Helicobacter pylori: causal agent in peptic ulcer disease?* Report of the world congresses of gastroenterology, 26-31 august 1990, Sydney, Australia
- SOBALA GM ET AL - *Gastric ascorbic acid concentration and acute Helicobacter pylori infection*, Rec Esp Enferm Apar Dig, 1990, 78:63-65
- NIH CONSENS CONFERENCE - *Helicobacter pylori in peptic ulcer*, JAMA, 1994
- ANDREICA V, ANDREICA M - *Infecția cu Helicobacter pylori în bolile stomacului și duodenului*, Ed Hipocrate, Sibiu 1994
- ORMAND JE, TALLEY NJ - *Campylobacter pylori, mucus and peptic ulceration*, A dynamic interaction, J Clin Gastroenterol, 1989, 11:492-495
- MAI UEH, PEREZ-PEREZ GI, BLASER MJ ET AL - *Mechanism of Helicobacter pylori induced inflammation in gastritis*, Rev Esp Enferm Apar Dig, 1990, 78:54-55
- LEVI A, BEARDSHALL K, SWIFT I ET AL - *Antral Helicobacter pylori, hypergastrinemia and duodenal ulcers: effect of eradicating the organism*, B Med J, 1989, 299:1504-1505
- WYATT JI, RATBONE BJ, DIXON MF ET AL - *Campylobacter pyloridis and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis*, J Clin Path 1987, 40:84-108
- PASCU O - *Medicină internă*, Gastroenterologie, Ed Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca 1999

Limite și factori de eroare ai antibiogrammei prin metoda concentrațiilor absolute observați în urma studiului chimiorezistenței pe o perioadă de 6 ani

Mariana Babu

În urma efectuării unui număr de 1548 de antibiograme pe tulpini de *M. tuberculosis* izolate de la cazurile cu tuberculoză pulmonară baciliferă din teritoriul Dispensarului de Pneumologie Târgu-Mureș între anii 1988 și 1993 am găsit monorezistențe în 40,2%, birezistențe 31,4%, trirezistențe 10,4% și multidrogrezistență în 10,9%. S-au urmărit de asemenea factorii de eroare atât în tehnica cât și în interpretarea antibiogrammei, factori care pot distorsiona rezultatele și am găsit utilizarea de medii expirate, standardizarea incorectă a inoculului.

Cuvinte cheie: *M. tuberculosis*, antibiogramă, drog-rezistență, factori de eroare

After we had done a number of 1548 antibiograms on isolated Mycobacterium tuberculosis strains from patients with bacilli pulmonary tuberculosis from the territory of the Lung Disease Hospital in Târgu-Mureș between 1988 and 1993, we found monoresistance in 40,2% cases, birezistance in 31,4% cases, triresistance in 10,4% cases and multidrogresistance in 10,9% cases. We also followed error factors in technique and in the antibiogram interpretation which can change the results and we found expired environments being used, the incorect standardation of the insert

Key words: *M. tuberculosis*, antibiogram, drug-resistance, error factors

În interpretarea antibiogrammei bacilului Koch prin metoda concentrațiilor absolute de către clinician, este importantă cunoașterea factorilor de eroare care țin de metoda sau de interpretarea rezultatelor.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost realizat pe un număr de 1548 antibiograme pe tulpini de *M. tuberculosis* izolate de la cazurile cu tuberculoză pulmonară baciliferă din teritoriul Dispensarului de Pneumologie Târgu-Mureș între anii 1988-1993.

Pentru antibiogramă s-a utilizat metoda concentrațiilor absolute la izoniazidă, streptomycină și rifampicină, pe medii Tebglut produse de Institutul Cantacuzino, cu droguri antituberculoase cu următoarele concentrații minime inhibitorii izoniazidă (0,2 și 1,0 γ /ml), streptomycină (4,0 și 10,0 γ /ml), rifampicină (20,0 și 40,0 γ /ml).

Inoculul, preparat din cultură pură de bacili, diluat și standardizat conform standardelor, este inoculat pe tubul martor și pe tuburi cu drog, incubat la termostat 21 de zile. În standarde, metoda concentrațiilor absolute este apreciată ca metodă fidelă, satisfăcătoare, dar semicanutativă.

Identificarea mycobacteriilor s-a efectuat după viteza de creștere, morfologia și pigmentogeneza coloniilor, testul niacinei (Konno)

pozitiv pentru *Mycobacterium tuberculosis* (peste 95%), testul activității catalazice (catalază termolabilă) pozitiv pentru mycobacteriile atipice. Nu s-au efectuat testele nitrat-reductazei, telurit-reductazei și al rezistenței la TCH pentru diferențierea *Mycobacterium tuberculosis* de mycobacteriile atipice.

În laborator s-a urmărit controlul macroscopic de calitate a mediilor, utilizarea lor în termen de valabilitate, dar nu s-a urmărit controlul sterilității mediilor (incubarea mediilor neînsămânțate) și nici controlul calității mediilor prin însămânțarea din tulpina de referință H₃₇Rv care ar fi trebuit să depisteze defectele de preparare a mediului furnizat de fabricant (prin dezvoltarea unui număr de sub 10 colonii sau lipsa creșterii).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Analiza celor 1548 de antibiograme a indicat rezistență la 82,0% din tulpini, cu următoarea structură, redată în tabelul I și în figura 1.

Valori foarte ridicate ale birezistențelor și trirezistențelor ce cuprind rezistențe la droguri majore, izoniazidă și rifampicină, indică mărirea rezorvului surselor de tuberculoză cu bacili polirezistenți din teritoriu, foarte greu tratabili.

În laborator nu s-a efectuat nici testarea rezistenței la pirazinamidă (pentru diferențierea tulpinii de *M. bovis*) deoarece necesită condiții tehnice de pH acid al mediului și nu este

standardizată și nici la etambutol, kanamicină, etionamidă (deoarece nu s-au putut procura medii cu drogurile respective) sau testarea la PAS care ar fi putut diferenția mycobacteriile netuberculoase (PAS rezistente). Nu s-a controlat standardizarea corectă a inoculului prin controlul turbidimetric al suspensiei, dar s-a făcut compararea inoculului prin utilizarea unui etalon obținut din fiola de BCG suspendată în apă distilată. În 18% din cazuri s-a constatat o calitate necorespunzătoare a mediilor folosite în antibiogramă.

Analizând respectarea standardelor procedurale de efectuare și interpretare a antibiogramei au fost identificate următoarele limite și factori de eroare care pot duce la rezultate false:

1. Calitatea culturii folosită în antibiogramă

Pentru antibiogramă cultura trebuie să aibă 10-20 de zile. O cultură veche poate duce la erori. În cazul unei culturi vechi se vor face subculturi din care se vor efectua antibiogramele.¹

Testarea rezistenței din culturi foarte vechi are credibilitate redusă deoarece absența creșterii poate să fie rezultatul scăderii viabilității bacililor și poate determina o falsă sensibilitate.

O cultură mai săracă decât 10 colonii/1 tub poate să nu fie reprezentativă pentru întreaga populație bacilară reală a pacientului, deci rezistența obținută poate să fie falsă.

În cazul în care culturile contaminate depășesc 5% din totalul lor, tehnica de omogenizare și contaminare trebuie reverificată și trebuie remediată rapid.²

Culturile fals pozitive.

-În cazul neutilizării testelor biochimice pentru identificare, colonii de mycobacterii netuberculoase pot fi etichetate eronat drept *Mycobacterium tuberculosis*. La testarea antibiogramei aceste tulpini pot fi etichetate cu rezistență totală la mai multe droguri (rezistență de altfel specifică speciei) – eroare întâlnită în perioada studiului în laborator.

-Cultură fals pozitivă poate apărea ca rezultat al contaminării prin transfer de material bacilifer de la un tub la altul (deci de la un alt bolnav). Ea va putea duce la date de sensibilitate neconformă cu profilul rezistenței reale a individului.

2. Calitatea mediilor de cultură

Pentru a limita factorii de eroare este necesară de la început eliminarea loturilor de medii expirate, precum și a celor cu defecte macroscopice.

Calitatea slabă a mediilor, precum și inactivarea drogurilor antituberculoase încorporate sunt cele mai frecvente cauze de erori în antibiogramă.

Menționez că în această perioadă s-au efectuat antibiogramă și cu medii cu valabilitate expirată – factor important de eroare.

Controlul sterilității mediilor prin incubarea la întâmplare a 2-3 tuburi de medii, fără a fi însămânțate cu produse patologice și care trebuie să rămână sterile până la 60 de zile, nu s-a efectuat.²

Calitatea fiecărui lot de mediu trebuie cercetată separat, pentru fiecare drog încorporat fiind obligatorie antibiograma cu o tulpină sensibilă H₃₇Rv (de colecție) la care rezultatul indică obligatoriu sensibilitatea și dozarea corectă a medicamentelor încorporate; procedeul nu s-a efectuat.

Stabilitatea și concentrația optimă a drogurilor antituberculoase în mediu poate fi factor de eroare. Inactivarea drogului încorporat poate constitui cauză de eroare: de exemplu sulfatul de streptomycină prezintă variații mari ale gradului de inactivare din mediul cu ou, utilizat în mediile Tebeglut, iar conținutul în substanță activă poate astfel fi inadecvat față de condițiile trecute de producător. Temperatura de coagulare a mediului nu poate depăși 80° C, deoarece drogurile antituberculoase ce se includ în mediu pot fi inactivate.^{2,3}

Pentru droguri ca de exemplu kanamicina, cicloserina, etionamida, care sunt mai expuse la inactivare, nerespectarea unei standardizări a inoculului va duce la o chimiorezistență eronată. Testarea rezistenței la pirazinamidă reclamă condiții tehnice de pH acid al mediului și nu s-a efectuat.

Concentrația critică a fost corect aleasă – în laborator concentrațiile critice utilizate sunt cele standardizate pe țară, deci acesta nu este factor de eroare.

3. Erori în tehnica antibiogramei

Erorile în efectuarea antibiogramei au putut distorsiona rezultatele studiului.

Metodele de antibiogramă directă sunt aproximative, în timp ce metodele indirecte sunt mai fidele. Dintre metodele indirecte, cea mai precisă este metoda proporțiilor, deoarece se obține o structură amănunțită a rezistenței populației mycobacteriene.^{2,3}

Metoda concentrațiilor absolute utilizată este apreciată ca satisfăcătoare numai în cazul în care se respectă toate etapele standardizate de tehnică.

Nu sunt considerate satisfăcătoare testările la care pe mediile martor nu s-au dezvoltat cel puțin 50 de colonii.

- Standardizarea inoculului

Densitatea bacilară trebuie controlată printr-o standardizare corectă a inoculului.

Tabelul I.

Nr. total de antibiogramme	Nr. tulpini cu sensibilitate	Nr. total tulpini rezistente		Din care							
				Monorezistente		Birezistente		Trirezistente		Multidrogrezistență	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1548	279	1269	82,0	622	40,2	486	31,4	161	10,4	169	10,9

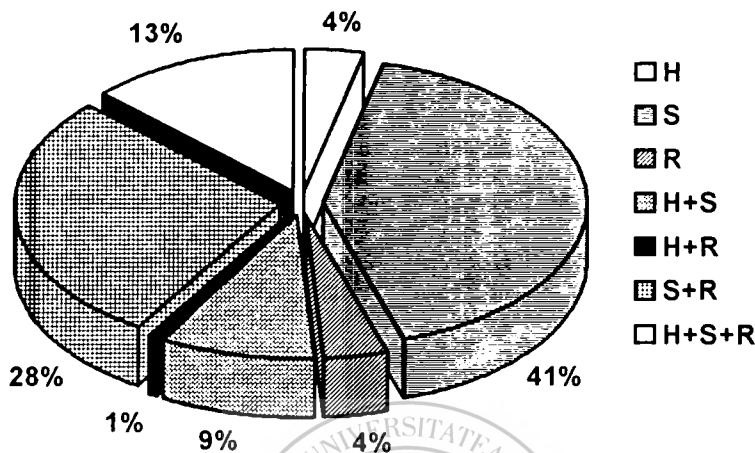


Figura 1. Structura rezistențelor în funcție de drog sau asocierie (N total tulpini rezistente = 1269)

Factorul cel mai important de eroare este standardizarea inoculului care nu s-a efectuat după toate regulile recomandate de laboratorul de referință București.

Inoculul standardizat trebuie să conțină 1% din UFC rezistente și să dezvolte pe mediul test 50-100 de colonii. Această standardizare poate determina un risc de eroare, astfel că concentrația UFC variază de la 10^6 la 10^8 .

În metoda concentrațiilor absolute, un inocul prea bogat poate crea falsă rezistență, iar unul prea sărac falsă sensibilitate chiar și în cazul standardizării corecte a inoculului.

Pregătirea unui inocul nestandardizat corect are un risc mare de eroare deoarece concentrația UFC este foarte variabilă și va da falsă rezistență. O dovadă este și faptul că în peste 70% din antibiogrammele analizate, pe martor s-au dezvoltat colonii nenumărabile (rezultatul exprimat fiind +++), ceea ce înseamnă că inoculul a fost foarte bogat. Un inocul foarte mare conține un număr proporțional mai mare de celule rezistente care vor da o falsă rezistență. Un inocul foarte sărac în germeni (în cazul unor tulpini rezistente) poate să nu dezvolte colonii pe mediile test cu droguri și să dea astfel o falsă sensibilitate.

- Interpretarea rezultatelor antibiogrammei

Creșterile excesive pe mediile martor (+++ sau ++) precum și cele sărace (sub 50 de colonii)

vor duce la erori de interpretare în sens de falsă rezistență sau respectiv falsă sensibilitate.^{1,2,3} Prima variantă a fost prezentă în testarea antibiogrammei în laborator. Citirea prematură a antibiogrammei, sub 21 de zile, poate duce la rezultate false.

4. Interpretarea antibiogrammei de către clinician

Rezultatele antibiogrammei primite de la laborator ne arată cum se comportă tulpina testată *in vitro*, dar aceste date trebuie confruntate cu datele clinice, deoarece pot exista răspunsuri clinice favorabile la bolnavi etichetați polirezistenți.

În organismul unui bolnav pot coexista leziuni cu amestecuri de tulpini sensibile și rezistente și cu niveluri diferite ale chimiorezistenței în funcție de concentrație (chimiorezistență înaltă sau joasă), precum și chimiorezistență parțială sau totală și de aici răspunsul diferit al drogului, acesta continuând să fie încă activ în corpul bolnavului.^{4,5}

Clinicianul trebuie să știe că eficiența tratamentului antituberculos presupune deplină sensibilitate la droguri și folosirea lor în dozaj corect pentru realizarea concentrațiilor intrafocale active. Concentrațiile intrafocale active variază de la drog la drog, iar semnificația unei rezistențe joase la droguri este mai mare decât într-o rezistență înaltă.^{6,7}

Un clinician trebuie să țină cont dacă tulpina izolată și etichetată drept chimiorezistentă are rezistență primară sau secundară, deoarece chimiorezistența secundară are prognostic mai sever, bolnavul fiind impregnat cu droguri antituberculoase, iar drogul la care este rezistent trebuie înlocuit obligatoriu în schema terapeutică.⁴

Este necesar să cunoască foarte bine factorii de eroare în antibiogramă și în caz de dubiu să solicite repetarea ei, antibiograma fiind un important criteriu de diagnostic al chimiorezistenței germenilor, însă nici un test de sensibilitate nu este infailibil.

Antibiograma privită ca sursă de informație pentru ghidarea tratamentului în caz de falsă rezistență poate fi la originea unor grave greșeli de conduită terapeutică.

În cazul detectării multiplelor rezistențe furnizate de laborator este necesară o supraveghere continuă a drogrezistențelor și controlul extern de calitate al antibiogramei prin retestarea tulpinilor într-un centru de referință pentru a depista factorii de eroare.^{7,8,9}

5. Coexistența populațiilor mixte de mycobacterii

Coexistența la bolnav a populațiilor mixte de mycobacterii (*M. tuberculosis* și mycobacterii netuberculoase) izolate atât de la bolnavii cavitari noi, cât mai ales de la cei cu caverne vechi vor da la antibiogramă falsă rezistență.

Combi-națiile posibile de populații mixte sunt: *Mycobacterium tuberculosis* și *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis* și complexul *Mycobacterium avium* – intracelulare sau *Mycobacterium tuberculosis* și *Mycobacterium kansasii* etc. Aceste combinații pot exista de la început sau mycobacteriile netuberculoase se pot dezvoltă în mod secundar în cavități preexistente. În aceste cazuri, testarea antibiogramei poate prezenta erori de falsă rezistență prin dezvoltarea pe mediile test doar a mycobacteriilor netuberculoase.¹⁰

Apariția pasageră a unei tulpini primar chimio-polirezistentă este cauzată de bacili atipici.

În mod normal, tratamentul cu droguri antituberculoase distruge mycobacteriile tuberculoase, iar mycobacteriile netuberculoase (având polirezistență genotipică) pot supraviețui și vor fi intermitent eliminate chiar dacă bolnavul este asimptomatic, iar în caz că laboratorul nu efectuează teste de identificare a mycobacteriilor vom obține la antibiogramă o falsă rezistență.

6. Variabilitatea structurii populației bacilare

La același bolnav, structura bacililor poate varia în eșantioane de spută diferite datorită structurii intralezionale diferite a germenilor, mai ales la bolnavii cronici. Bolnavul poate

elimina intermitent germeni cu rezistență variabilă, atât ca număr de rezistențe cât și ca omogenitate a rezistenței deoarece concentrațiile intrafocale active diferă de la un drog la altul.

Un eșantion poate conține fracțiuni din populația bacteriană cu prea mulți sau prea puțini germeni rezistenți, eșantionul de spută nefiind reprezentativ pentru populația bacteriană globală.

Fluctuațiile rezistenței în cursul tratamentului sau după tratament, la același bolnav, se pot explica prin existența unei resensibilizări a unei tulpini rezistente, prin deschiderea unui focar nou cu germeni sensibili în organismul bolnavului, prin existența unei rezistențe sub prag sau prin intervenția unui mecanism genetic ("mutații reverse") - resensibilizare (mecanism ipotetic).⁴

7. Alți factori de eroare

Efectele exercitate de către drogurile antimicrobiene asupra mycobacteriilor tuberculozei pot fi: un efect bactericid, care de cele mai multe ori este incomplet; un efect bacteriostatic, care are drept urmare o stare de latență a germenilor, perioadă în care sunt insensibili la acțiunea drogurilor; un efect de selecționare de germeni rezistenți, realizat prin înmulțirea exclusivă a bacililor rezistenți natural față de drogul antimicrobian utilizat în caz de monoterapie, germeni rezistenți care inițial se află în număr extrem de redus, devin cu timpul predominanți (fenomenul "fall and rise").

Bacilii persistenti, bacilii care scapă bactericidiei, pot fi grupați în 4 categorii, și anume:

- bacili rezistenți și biologic activi;
- bacili rezistenți, dar dormanți, demascându-și prezența doar cu ocazia unei recidive;
- bacili sensibili, dar dormanți, evidențiabili tot cu ocazia unei recidive;
- cu totul excepțional, bacili "indiferenți", care continuă să-și păstreze sensibilitatea fiind prezenți permanent în spută, cu tot tratamentul îndelungat.¹¹

Dintre bacilii sensibili, numai o parte sunt omorâți, iar restul supraviețuiesc datorită stării metabolice (repaus metabolic) cu multiplicare lentă sau nulă (dormanți), fază în care drogul nu poate acționa (rezistență fenotipică), rezistență denumită persistență microbiană.

Dintre germenii rezistenți, o proporție mare supraviețuiesc datorită structurii genotipice particulare față de fiecare drog (rezistență genotipică).

Aceste două forme de persistență microbiană pun în dificultate sterilizarea definitivă a țesuturilor chiar și dacă drogurile sunt administrate în doze maxime și timp

prelungit. Prezența intralezională a germenilor persistenți din țesuturi, atât a celor sensibili cât și a celor rezistenți, va duce la recăderea bolii, fapt ce poate fi explicat atât prin acțiunea diferită a drogului la nivelul leziunilor cât și prin anoxia leziunilor sau prin bacteriostază.⁴

În tuberculoza pulmonară mycobacteriile sunt prezente în interiorul și în afara macrofagului la mari variații de pH și în diferite faze ale metabolismului, în multiplicare rapidă, lentă sau dormantă. Drogurile au eficacitate și acțiune diferită împotriva acestor subpopulații bacteriene care sunt prezente în diferite compartimente.

Pentru a se preveni apariția rezistenței într-unul din compartimente, este necesar ca mai multe droguri să acționeze în acel compartiment; altfel se vor selecta bacteriile rezistente în compartimentele protejate în care un singur drog este eficace.¹²

Administrarea neasociată de droguri la un bolnav cu leziuni cavitare cu abundență de germeni va favoriza selectarea mutațiilor rezistenți.^{6,9}

CONCLUZII

Factorii care pot determina false rezistențe și care pot duce la un tratament eronat sunt multipli. Este imperios necesară creșterea calității diagnosticului bacteriologic și obținerea de antibiograme fiabile, introducerea metodelor de testare rapidă (metoda BACTE), precum și informarea specialiștilor asupra factorilor de eroare ce derivă din tehnica și interpretarea antibiogramelor prin metoda concentrațiilor absolute.

BIBLIOGRAFIE

1. *** - *Metode de diagnostic bacteriologic al tuberculozei*, Practica luptei antituberculoase București, 1982:232-265
2. *** - *Ghid de diagnostic bacteriologic al tuberculozei*, București, 1998, 48:64-92,110-114
3. BUNGEȚIANU GH, MOLDOVAN OLGA - *Investigația microbiologică în tuberculoză și microbiologie*, Ed Academiei RSR, București, 1987:61-73
4. ANASTASATU C, BERCEA O, KAUFMAN S - *Terapia tuberculozei pulmonare*, Ed Medicală, București, 1973, 65:299-303,307-312
5. BERCEA O - *Probleme actuale privind chimiorezistența M. tuberculosis*, Terapeutică, 1994, 1:4-8
6. DAVIES PDO - *Clinical tuberculosis Chapman and Hall*, First Edition, 1994:163-186
7. GRANGE JM - *La résistance aux médicaments et l'élimination de la tuberculose*, Bull Un Int Tuberc Mal Resp, 1990, 65:63-66
8. LAMBREGHTS-VAN WEEZENBEEK CSB, VEEN J - *Control of drug-resistant tuberculosis*, Tuberc Lung Dis, 1995, 76:455-459
9. MURRAY JF, NADEL JA - *Textbook of Respiratory Medicine*, WB Saunders Company second edition, 1994, 1:598-1143
10. JENKINS PA - *Les Mycobactéries opportunistes*, Bull Un Int Tuberc Mal Resp, 1990, 65:83-85
11. GRANGE JM - *The mystery of the Mycobacterial 'persistor'*, Tuberc Lung Dis, 1992, 73:249-251
12. LE ANH TUAN - *Resistance de M. tuberculosis aux antibiotiques*, Tuberc Lung Dis, 1995:76-91

Volumul tiroidian și aportul de iod la copii de vârstă școlară din Târgu-Mureș

J. Balázs¹, Adriana Pinte¹, C. Buksa³, G. Vasilescu²

Scopul lucrării este cercetarea volumului tiroidian al școlarilor care trăiesc într-un mediu geografic cu presupusă carență iodată. S-au examinat 83 elevi. Volumul tiroidian s-a determinat clinic (găsindu-se doar guși de volum mic la 33.73% dintre copiii) și ultrasonografic (aparatură Hitachi cu transductor liniar de 7.5 MHz). Volumul tiroidian determinat după metoda Brun a fost $\bar{X} \pm DS = 5,226 \pm 1,516 \text{ cm}^3$, raportat la suprafața corporală medie a copiilor ($\bar{X} \pm DS = 1,2359 \pm 0,1408 \text{ m}^2$). Conținutul în iod al apei potabile din rețea și principalele izvoare folosite de populația orașului Târgu-Mureș este moderat scăzut (5,5 mg/l). Conținutul iodat al sării din comerț este de 40-50 mg/kg. S-au obținut informații privind profilaxia cu tablete de iod. În ceea ce privește ioduria, 56.79% dintre acestea depășesc valoarea de 100 mg/l. În ciuda conținutului scăzut în iod al apei potabile, pe baza repartiției procentuale a ioduriilor după clasificarea Bourdoux, orașul Târgu-Mureș nu este carentat în iod. Acest lucru ar fi explicabil prin alimentația din surse variate, specifică modului de viață urban și prin folosirea în alimentație a sării de bucătărie iodate.

Cuvinte cheie: gușă, volum tiroidian, ecografie tiroidiană, ioduria, deficit de iod

The purpose of this study was to determine the thyroid volume of schoolchildren that live in a geographical area supposed to be iodine deficient. We examined 83 pupils. The thyroid volume was determined clinically (we found only small goiters in 33.73% of the pupils) and ultrasonographically (using a Hitachi scanner with a 7.5 MHz linear transducer). The thyroid volume determined using the Brun formula was $\bar{X} \pm SD = 5,226 \pm 1,516 \text{ cm}^3$, reported to the body surface area of the children ($\bar{X} \pm SD = 1,2359 \pm 0,1408 \text{ m}^2$). Iodine content of drinking water from Târgu-Mureș was slightly reduced (5.5 mg/l). Iodine content of table salt is 40-50 mg/kg. Information regarding iodine tablets prophylaxis was obtained. Urinary iodine was found over 100 mg/l in 56.79% cases. Despite the low iodine content of drinking water, based on Bourdoux classification of urinary iodine, Târgu-Mureș is not iodine deficient. This could be explained by nutrition from various sources, and by using iodinated table salt.

Key words: goiter, thyroid volume, thyroid ultrasonography, urinary iodine, iodine deficiency

La sfârșit de mileniu, patologia indusă de deficitul de iod continuă să rămână o problemă de sănătate publică actuală pentru majoritatea țărilor europene. Sub auspiciile Organizației Mondiale a Sănătății se fac eforturi majore pentru depistarea regiunilor endemice, depistarea tulburărilor induse de deficitul iodat și aplicarea unor măsuri eficiente de combatere. România, prin Programul 21 al Ministerului Sănătății, încearcă ralierea la aceste eforturi. Investigații de amploare s-au efectuat în județul Brașov, în Banat (acțiunea Thyro-Mobil), Moldova, Dobrogea, București.¹ În județul Mureș investigații în acest sens s-au efectuat din anii 1950,² continuând apoi cu cercetări multiple până în anii '80, unele publicate și în cărți de referință.^{3,4} Deoarece din

anii '90 cercetările internaționale din domeniu impun dozarea ioduriei, iar pentru aprecierea volumului tiroidian, alături de palpate, folosirea ecografului, am încercat să ne aliniem acestor cerințe, inițiind la Târgu Mureș și împrejurimi investigații în rândul copiilor de vârstă școlară. S-a efectuat dozarea ioduriei la peste 600 de copii, dintre care 81 din Târgu-Mureș. Din cauza lipsei de acces la un ecograf mobilizabil, aprecierea ecografică a volumului tiroidian s-a limitat doar la copiii târgumureșeni.⁵

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a examinat clinic și ecografic un lot 83 de elevi cu domiciliul în Târgu-Mureș. Pe baza examenului clinic, volumul tiroidian al copiilor s-a încadrat conform normelor Organizației Mondiale a Sănătății în grupele 0, Ia, Ib, II, III. Pentru volumetria ultrasonografică a tiroidei s-a utilizat un echograf Hitachi cu transductor liniar de 7,5MHz. Aprecierea volumului tiroidian s-a făcut după metoda Brun, calculându-se separat

¹Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

²Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Centrul de Sănătate Publică Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Balázs József, Str. Constantin Romanu Vivu, D4/14, 4300 Târgu-Mureș

Tabelul I. Repartiția subiecților pe grupe de gușă și în funcție de sex

GRUPE DE GUȘĂ	Gr. 0	Gr. I.a	Gr. I.b	Gr. II.	EȘANTION
EȘANTION					
-Nr.caz	55	23	5	0	83
-Incidență	66,27%	27,71%	6,02%	-	100,00%
BĂIEȚI					
-Nr.caz	24	9	0	0	33
-Incidență	43,64%	39,13%	-	-	39,76%
FETE					
-Nr.caz	31	14	5	0	50
-Incidență	56,36%	60,87%	100,00	-	60,24%

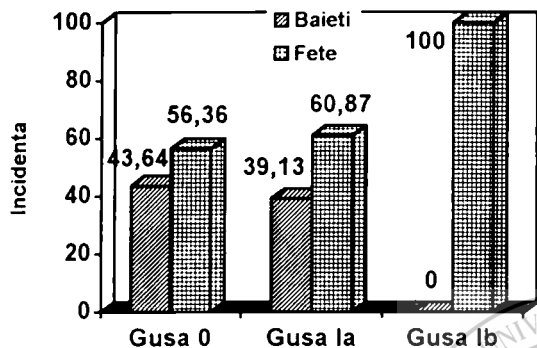


Figura 1. Repartiția subiecților pe grupe de gușă și în funcție de sex

volumul fiecărui lob după formula: $V = a \cdot b \cdot c \cdot 0,479$ unde V este volumul unui lob în cm^3 , a este lățimea, b este grosimea, iar c este lungimea lobului în centimetri, volumul total obținându-se prin adunarea volumului celor doi lobi, făcându-se abstracție de volumul istmului.⁶ Volumul tiroidian s-a raportat la suprafața corporală a copiilor, calculată după formula: $S = G^{0,425} \cdot \bar{I}^{0,725} \cdot 71,81 \cdot 10^{-4}$ unde S este suprafața corporală în m^2 , G este greutatea în kg , \bar{I} este înălțimea în cm .⁶

S-a determinat ioduria la 81 de copii, dozarea făcându-se după metoda reacției Sandell-Kolthoff (reducerea catalitică a sulfatului ceric de amoniu în prezența acidului arsenios).⁷ S-a dozat conținutul de iod al apei potabile din apa de robinet a rețelei orașului și a principalelor izvoare de apă potabilă de pe teritoriul orașului Târgu-Mureș. S-a dozat conținutul de iod al unor mostre de sare procurate din comerțul local. S-a determinat conținutul de iod al laptelui de vacă procurabil din comerțul local. S-au obținut informații privind profilaxia cu tablete de iodură de potasiu în școli.

Pentru fiecare elev în parte s-a întocmit o fișă separată, conținând datele de mai sus.

Severitatea deficitului de iod s-a stabilit pe baza repartiției procentuale a valorilor iodurilor, după clasificarea Bourdoux.⁸

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pe baza examenului clinic, din cei 83 de elevi (33 băieți și 50 fete), 55 (66,27%) nu prezentau hipertrofie tiroidiană, 23 (27,71%) prezentau gușă de gradul Ia, și 5 (6,02%) gușă gradul Ib, negăsindu-se guși difuze mari sau guși nodulare (Tabelul I, Figura 1).

Volumul tiroidian determinat ecografic este de $\bar{X} \pm DS = 5,23 \pm 1,52 \text{ cm}^3$ care se raportează la o suprafață corporală medie de $\bar{X} \pm DS = 1,24 \pm 0,14 \text{ m}^2$. Studiind individual repartiția valorilor volumetrice în funcție de suprafața corporală, se poate observa că ele se situează în jurul percentilei 50, percentilă stabilită de noile standarde europene¹ (Figura 2, Figura 3). În privința corelației dintre examenul clinic și cel ecografic, se poate afirma că există o tendință de supraevaluare a volumului tiroidian prin palpate, tendință precizată și de alte publicații de specialitate.^{9,10}

Ioduria medie a eșantionului a fost de $\bar{X} \pm DS = 130,05 \pm 75,45 \mu\text{g/l}$, ceea ce înseamnă indirect un aport iodat corespunzător. Doar la 3 copii am găsit eliminări urinare de iod foarte scăzute (sub $20 \mu\text{g/l}$), acesta putând însemna un aport iodat necorespunzător în zilele dinaintea efectuării prelevării de urină. Studiind repartiția procentuală a valorilor iodului urinar după Bourdoux (Tabelul II), putem afirma că în orașul Târgu-Mureș copiii nu au deficit de iod.

În ciuda faptului că apa de robinet are un conținut de iod de numai $5,5 \mu\text{g/l}$ (Tabelul III) și că numai 48 de copii din cei 83 (57,83%) beneficiau anterior examinării de profilaxie cu tablete de iod, aportul iodat este bun. Acest lucru ar putea fi explicabil prin folosirea în alimentație a sării iodate și printr-o alimentație bazată pe resurse variate. Studiind conținutul de iod a unor eșantioane de sare iodată, procurate din comerț, am putut stabili că ele au un conținut de iod care corespunde cu valorile etichetate de producător, fiind între 40-50mg iod/kilogram de sare (Tabelul IV).

Laptele de vacă procurat din comerțul local are un conținut bogat de iod (Tabelul V).

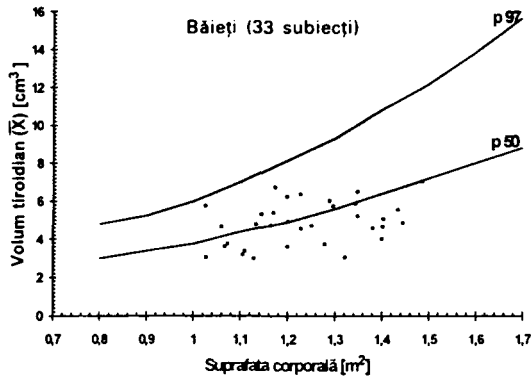


Figura 2. Volumul tiroidian determinat ecografic în funcție de suprafața corporală (comparativ cu normele europene) la băieți

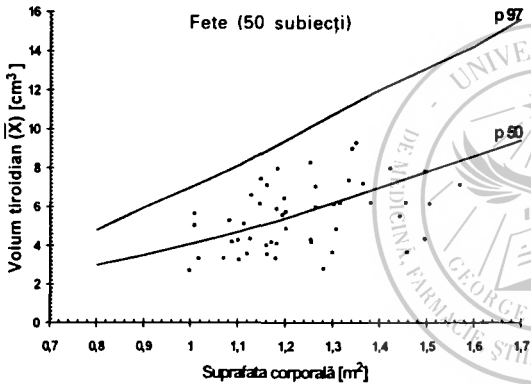


Figura 3. Volumul tiroidian determinat ecografic în funcție de suprafața corporală (comparativ cu normele europene) la fete

Tabelul II. Severitatea deficitului de iod după distribuția graduală a valorii iodului urinar

IODURIA	EȘANȚION n=81	EVALUARE Bourdoux
$\bar{X} \pm DS$ [$\mu\text{g/l}$]	130,05 \pm 75,45	
Normală (>100 $\mu\text{g/l}$)	46 (56,79%)	FĂRĂ
Ușor scăzută (50-99,9 $\mu\text{g/l}$)	31 (38,27%)	DEFICIT DE
Moderat scăzută (20-49,9 $\mu\text{g/l}$)	1 (1,23%)	IOD
Sever scăzută (<20 $\mu\text{g/l}$)	3 (3,70%)	

Tabelul III. Concentrația medie în iod a apei potabile din Târgu-Mureș

NR. CRT.	SURSA DE APĂ	VALOAREA $\mu\text{g/l}$
1.	Str. Secuilor Martiri	11,6
2.	Str. Constantin Românu Vivu	2,5
3.	Str. Predeal	5,0
4.	Râul Mureș	6,0
5.	Str. Budiului	4,7
6.	Str. Moldovei	4,4
7.	Cristești	14,3
8.	Apă de robinet	5,5
9.	Sângeorgiu de Mureș	12,3
Valoarea medie $\bar{X} \pm D. S.$		$= 7,37 \pm 4,20$

Tabelul IV. Conținutul în iod al sării de bucătărie

SORTIMENTUL DE SARE	VALOAREA
Sare iodată românească (cu 50 mg KJO_3 /1 kg)	48,87 mg KJO_3 /1 kg
Sare import Grecia (cu 48 mg KJ /1 kg)	43,40 mg KJ /1 kg

Tabelul V. Conținutul în iod al laptelui de vacă

Nr. crt.	PROVENIENȚA	VALOAREA ($\mu\text{g/l}$)
1	Lapte din comerț	125 $\mu\text{g/l}$
2	Lapte din comerț	130 $\mu\text{g/l}$
3	Lapte din comerț	136 $\mu\text{g/l}$
4	Lapte de casă	144 $\mu\text{g/l}$
5	Lapte de casă	134 $\mu\text{g/l}$
6	Lapte de casă	154 $\mu\text{g/l}$

CONCLUZII

Pe baza valorii medii a ioduriei și pe baza repartizării iodurilor pe grupe valorice, după Bourdoux, orașul Târgu-Mureș este fără deficit de iod.

Gușile de gradul Ib au o frecvență de 6,02%; nu s-au găsit guși difuze mari sau nodulare.

Volumul tiroidian al copiilor târgumureșeni se situează aproximativ la nivelul percentilei de 50, precizată de noile standarde europene pentru zone fără deficit iodat.

Conținutul de iod al apei potabile provenită din râul Mureș este sub limita dezirabilă. Acest inconvenient este contracarat de măsurile de profilaxie aplicate prin folosirea sării de bucătărie iodate, care are un conținut corespunzător de iod, prin aplicarea (parțială) a profilaxiei cu tablete de iodură de potasiu și probabil prin folosirea unei alimentații diversificate, specifice mediului urban.

BIBLIOGRAFIE

1. SIMESCU MIHAELA, ZBRANCA E, DUMITRIU L - *Monitorizarea profilaxiei gușii endemice în județele în care Programul 21 se desfășoară*, Congresul Național Anual de Endocrinologie Constanța, Volum de rezumate nr. 40, 1999
2. CORNEA GH - *Distrofia endemică tireopată pe valea Mureșului, de la izvor până la Târgu-Mureș*, În: Gușa endemică, red Șt M Milcu, Editura Academiei, Vol I, 1957:197-201
3. VASILESCU GH, TOTOIANU I GH, ISMĂNESCU I - *Prevaence of endemic goiter in Mureș County*, Rev Roum Med Endocrinol, 1986, 24:27-32
4. HETZEL BS, DUNN JT, STANBURY JB - *The Prevention and control of iodine deficiency disorders*, ELSEVIER, Amsterdam, 1987:257
5. BALÁZS J, VASILESCU GH, BUKSA C, PINTEA ADRIANA - *Gușa endemică, carența de iod, condiția social-economică și indicii de dezvoltare somatometrică și pubertară la școlari din localități situate în bazinul hidrografic al Mureșului superior și mijlociu*, Revista de Medicină și Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, 1998, 44:10-11
6. SIMESCU MIHAELA, DUMITRACHE C, PODOBA W - *Thyroid volumetry in children aged 6-15 years from areas with normal and low iodine supply*, Rom J Endocrinol, 1996, 34:1-4
7. DUNN JT, CRUTCHFIELD HELEN E, GUTEKUNST R - *Two simple methods for measuring iodine in urine*, Thyroid, 1993, 3:119-123
8. FARKAS ILDIKÓ, SAJGÓ MIHALYNE, FEHÉR Z - *Jelentés az 1994/95-ös tanévben I-IV osztályos fiútanulókön végzett tapintásos golyvagyakorlás és vizeletjód vizsgálatok eredményeiről*, Országos Közegészségügyi Intézet lapja, Budapest, I kötet, 1994:1-5
9. SIMINOSKI K - *Does this patient have a goiter?* JAMA, 1995, 273:813-817
10. PINTEA ADRIANA, BALÁZS J, VASILESCU GH - *Evaluarea comparativă a volumului tiroidian prin examen clinic efectuat de mai mulți examinatori, confruntată cu volumetrie ecografică ulterioară*, Revista de Medicină și Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, 1998, vol. 44, Supliment 3:39



Pneumonectomie dreaptă lărgită intrapericardică cu rezecția hemicarenei drepte, a peretelui traheal lateral drept și traheoplastie Abbot inversată pentru tumoră obstructivă a bronșiei primitive drepte cu invazie de carenă și atelectazia plămânului drept

A. Boțianu¹, P. Boțianu¹, Alexandrina Ioniță², Anca Sin³, D. Rediș¹, V. Damian¹, I. Pribac⁴, Eda Gliga-Baubec⁵, V. Căreianu⁵, D. Fetea⁵, L. Axente⁶

Pneumonectomiile asociate cu rezecție și reconstrucție de carenă sunt o metodă agresivă de tratament a cancerului bronhopulmonar avansat. Deși controversate ca indicație, majoritatea autorilor consideră că la o parte a acestor pacienți operația aduce beneficii. Autorii prezintă bolnavul R.M., 51 de ani, cu o tumoră obstructivă a bronșiei primitive drepte cu invazie de carenă și atelectazia plămânului drept la care s-a practicat pneumonectomie dreaptă intrapericardică, rezecția hemicarenei drepte și a peretelui traheal lateral cu traheoplastie Abbott inversată. Cazul este interesant prin raritatea intervenției, prin problemele de anestezie, tactică și tehnică chirurgicală și modul lor de soluționare.
Cuvinte cheie: cancer bronhopulmonar avansat, pneumonectomie dreaptă cu rezecție de carenă

Pneumonectomies associated with resection and reconstruction of the carina are an aggressive method for the treatment of the advanced lung cancer. Although their indication is still controversial, most of the authors consider that these operations bring a certain benefit to some of the patients. The authors present the patient R.M., 51 years who presented an obstructive tumour of the right main bronchus with invasion of the carina and atelectasis of the right lung solved by a right pneumonectomy with intrapericardic approach, resection of the right hemicarina and lateral wall of the trachea and an inverted Abbott tracheoplasty. The case is interesting due to the rarity of the operation and due to the problems of anaesthesia, surgical tactic and technique and their solution.
Keywords: advanced lung cancer, tracheal sleeve right pneumonectomy

Pneumonectomiile cu rezecție de carenă sunt considerate ca fiind o metodă agresivă de tratament a cancerului bronhopulmonar ce invadează unghiul traheo-bronșic, carena sau porțiunea inferioară a traheei.^{1,2} Această operație este considerată ca o formă de rezecție extinsă, termen introdus de Chamberlain în 1959.³

Primele cazuri au fost comunicate de către Abbott în anul 1950, care a prezentat tehnica folosită și dificultățile întâlnite în cursul unor rezecții de carenă, perete traheal și bronșie controlaterală asociate cu pneumonectomie

dreaptă.⁴ Gibbon a prezentat în 1959 un caz de pneumonectomie dreaptă cu rezecție de carenă și anastomoza bronșiei primitive stângi la trahee, cu o supraviețuire de 6 luni. În anii următori s-au comunicat doar cazuri dispartate, cu supraviețuiri variabile.⁵

Prima serie mai mare de pacienți (17 cazuri) a fost prezentată de către Jensek⁶ în 1972, ulterior fiind prezentate și alte lucrări pe această temă. Mortalitatea postoperatorie a fost între 11% și 29%, iar supraviețuirea la 5 ani între 13% și 23%.

Lucrări mai recente pe această temă au fost prezentate de Fujimura⁷ (1985), Tsuchiya⁸ (1990), Watanabe⁹ (1990), Muscolino¹⁰ (1992). Deși seriile prezentate sunt mai mici, se observă o îmbunătățire a rezultatelor pe termen scurt - în sensul scăderii mortalității postoperatorii la valori rezonabile; cele pe termen lung rămân nesatisfăcătoare.

Datorită rezultatelor slabe pe termen lung, Grillo - una din autoritățile mondiale în domeniul rezecțieo-anastomozelor traheo-bronșice, și-a exprimat în 1982 rezerva față de

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

²Clinica ATI II Târgu-Mureș

³Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Clinica de Pneumoftiziologie Târgu-Mureș

⁵Clinica Radiologie II Târgu-Mureș

⁶Clinica Radiologie I Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Gheorghe Marinescu, nr.38, 4300 Târgu-Mureș

folosirea acestor operații în tratamentul cancerului pulmonar cu invazie de carenă. Deși acesta a fost efectuat un număr impresionant de rezecții de carenă pentru tumori traheale, numărul rezecțiilor de carenă pentru cancer pulmonar este redus pe seria sa. Grillo consideră că această operație ar trebui rezervată pacienților la care rezecția este potențial curabilă - fără invazie ganglionară mediastinală la mediastinoscopie și fără metastaze la distanță.¹¹ În opinia lui, o parte foarte mică din tumorile centrale îndeplinesc aceste criterii.

SELECTAREA PACIENȚILOR. INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII

Pneumectomia cu rezecție de carenă poate fi luată în considerare la pacienții cu tumori localizate central, la nivelul hilului pulmonar, care invadează orificiul bronșiei primitive sau peretele lateral al porțiunii inferioare a traheei. Tipul histologic cel mai favorabil de cancer pulmonar este carcinomul cu celule scuamoase; ca și în cazul celorlalte rezecții, rezultatele sunt mai bune cu acest tip histologic.^{9,12}

Prima investigație pentru identificarea unor posibili candidați la această procedură este *bronhoscopia*.

Biopsiile trebuie efectuate și proximal de tumoră, pentru a încerca o demarcare a zonei infiltrate tumoral. Deslauriers consideră că biopsiile trebuie efectuate din orice zonă suspectă a mucoasei bronșice și din zona de trahee situată la 3 cm deasupra carenei.¹³ Invazia locală extinsă la acest nivel indică o tumoră agresivă, ceea ce face rezecția curativă practic imposibilă. Invazia tumorală a carenei sau a unghiului traheobronșic sunt indicate de îngroșarea mucoasei, lărgirea carenei, eritemul și denivelarea mucoasei.⁵

Tomografia standard, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară sunt de asemenea utile în determinarea extensiei extrabronșice a leziunii. Cu ajutorul acestor metode, se poate evidenția invadarea bronșiei și a arterei pulmonare, precum și prezența unor ganglioni mediastinali măriți. În stabilirea indicației operatorii și alegerea tipului de operație este important să se coreleze datele obținute la bronhoscopie cu cele obținute la CT și RMN.

Deslauriers recomandă *mediastinoscopia preoperatorie* deoarece invazia ganglionilor mediastinali superiori (N2) contraindică o asemenea operație.¹³ Faber recomandă mediastinoscopia doar dacă ganglionii sunt mai mari de 1 cm diametru.¹² Majoritatea autorilor consideră că operația este contraindicată în caz de invazie neoplazică a ganglionilor mediastinali superiori și/sau a ganglionilor paratraheali controlaterali.

În cazul invaziei ganglionilor din zona porțiunii mijlocii a traheei sau din jurul venei azygos, opiniile sunt împărțite. Deși unii contraindică operația și în acest caz, cei mai mulți consideră că, deși rata de supraviețuire pe termen lung este mică, o parte din pacienți beneficiază de pe urma rezecției tumorii și a ganglionilor invadați.

Dartevelle contraindică operația în cazul invaziei ganglionilor mediastinali superiori sau a celor situați peste 2 cm de trahea inferioară.¹⁴ Deslauriers consideră că o anastomoză fără tensiune și sutura în perete neinvadat tumoral sunt puțin probabile în cazul tumorilor ce se extind la peste 4 cm deasupra carenei.¹³

O altă indicație a acestor rezecții este recurența tumorală pe bontul bronșic după pneumectomie. La acești pacienți se practică o anastomoză a bronșiei primitive la trahee după rezecția carenei. Numărul cazurilor este mai redus, aceasta fiind o indicație totuși mai rară.⁵

PROBLEMA TERAPIEI ADJUVANTE PREOPERATOR

Terapia adjuvantă cuprinde radioterapia, chimioterapia intraarterială și chimioterapia sistemică. Jensk recomandă *radioterapia preoperatorie* pentru a steriliza ganglionii mediastinali și leziunea primară. Pe seria sa, dintr-un total de 30 de pacienți, 25 au fost iradiați preoperator cu doze cuprinse între 3200 și 5000 rad; cei mai mulți au primit 4000 rad într-o perioadă de 4 săptămâni. Pe seria lui au existat 8 decese postoperatorii, majoritatea legate de apariția unei fistule bronșice. Jensk susține că este dificil de afirmat o cauzalitate directă între iradiere și fistule și consideră că beneficiile date de reducerea volumului tumoral și a leziunii bronhoscopice justifică folosirea sa.⁶ O serie de alți autori atrag însă atenția asupra faptului că iradierea preoperatorie crește riscul fistulei bronhopleurale și nu recomandă folosirea ei.^{5,13,14}

O altă alternativă este *chimioterapia intraarterială*. Pe seria lui Watanabe, metoda a fost aplicată la 5 pacienți dintr-un total de 18. Ei au primit o combinație de mitomicină C (8 mg), Esquinone - Carbazilquinone (6 mg) și ACNU - Nimustine (50 mg). La unii pacienți s-a reușit o dispariție a atelectaziei, consecutivă reducerii masei tumorale, cu eliberarea lumenului bronșic. Din cei 5 pacienți, unul a dezvoltat o fistulă bronho-pleurală la 20 de zile postoperator, dar aceasta nu poate fi pusă în mod clar doar pe seama chimioterapiei.^{5,9}

Ca și în cazul celorlalte rezecții pulmonare, efectele terapiei adjuvante preoperatorii sunt încă sub evaluare, fiind discutabil dacă beneficiile justifică creșterea riscului

complicațiilor intra- și postoperatorii, dintre care unele extrem de grave. În cazul rezecțiilor bronhoanastomozelor și a reconstrucțiilor de carenă, practic nici o echipă nu folosește de rutină radio- sau chimioterapia preoperatorie.

CĂI DE ABORD

1. *Pentru rezecțiile efectuate pe partea dreaptă s-au descris următoarele căi de abord:*

-toracotomia postero-laterală, ce pare a fi folosită de cei mai mulți autori;

-toracotomia anterioară prin spațiul intercostal 4 este recomandată de Muscolino, care consideră că abordul este mai facil pe această cale;

-sternotomia mediană este recomandată de către Pearson,¹⁵ care o consideră superioară toracotomiei posterolaterale deoarece permite efectuarea oricărei rezecții și expune mai bine hilul pulmonar intrapericardic, care trebuie uneori mobilizat. Pacientul fiind în decubit dorsal, se poate asocia o cervicotomie Kocher dacă este necesară mobilizarea laringelui.

2. *Pentru rezecțiile efectuate pe partea stângă există mai multe controverse în legătură cu calea de abord, după cum nu este clarificat dacă operația trebuie efectuată într-un singur timp sau în doi timpi;*

-un singur timp operator prin toracotomie postero-laterală. Acest abord a fost descris încă din 1955 de către Abbott,⁴ ulterior fiind folosit sporadic și de alte echipe. Abordul carenei pe sub arcu aortic este însă extrem de dificil și în multe cazuri imposibil.

-operația în doi timpi, este recomandată de Deslauriers¹³ și Gilbert.¹⁶ În primul timp operator se execută pneumonectomia stângă proximală, iar după 3-5 săptămâni se trece la rezecția carenei prin toracotomie dreaptă. Datorită reacțiilor inflamatorii locale și a deplasării mediastinului, cel de-al doilea timp operator este însă extrem de dificil, iar riscul de lezare a bontului arterial și a nervului recurent este ridicat;

-operația într-un singur timp prin sternotomie mediană asociată cu toracotomie antero-laterală stângă oferă un acces bun asupra hilului pulmonar pentru rezecție, cât și un acces bun asupra carenei, mai ales în timpul de reconstrucție.

MENȚINEREA VENTILAȚIEI

Menținerea unei ventilații și oxigenări adecvate este o problemă cheie în orice tip de rezecție pulmonară. În cazul reconstrucțiilor de carenă, metodele obișnuite de intubație împiedică efectuarea în bune condiții a anastomozelor, ceea ce a dus la imaginarea altor soluții, fiecare cu anumite avantaje și dezavantaje.

1. *Intubarea selectivă a bronșiei primitive* este metoda cea mai veche, fiind descrisă de Abbott⁴ în anii 50. Metoda este folosită în mod curent de

către Jesik, care a modificat-o prin folosirea unor conectoare și tuburi sterile suplimentare ce traversează câmpul operator și se introduc în bronșia stângă după deschiderea ei; după terminarea peretelui posterior al anastomozelor, tubul se retrage și sonda orotraheală se introduce până dincolo de anastomoză, sutura anterioară făcându-se deasupra acesteia⁶. Metoda poate fi adaptată practic oricărui tip de rezecție de carenă, dar are dezavantajul că necesită mutarea repetată a sondei, ceea ce îngreunează anastomoză și traumatizează locul viitoarei suturi.⁵

2. *Apneea prelungită după oxigenare* a fost descrisă de Frumin și Heller. Metoda constă în hiperventilarea bolnavului cu oxigen 100%, după care acesta poate tolera o perioadă de apnee de 10-12 minute. Metoda a fost folosită și de către Deslauriers în câteva cazuri, dar pacienții au dezvoltat aritmii, acidoză și hipercapnie. Datorită impredictibilității perioadei de siguranță a apneei și a răspunsului cardio-vascular metoda este rar folosită.

3. *Oxigenarea hiperbară* a fost propusă de către Perelman și Koroleva. Compresia începe cu 10-15 minute înainte de deschiderea arborelui traheo-bronșic, presiunea în sala de operație fiind crescută până la 2,5 – 3 atmosfere, ceea ce permite întreruperea intermitentă a ventilației pe perioade de 8-10 minute.¹⁷

4. *Ventilarea cu flux mare prin cateter* este o metodă ce realizează de fapt o ventilație cu presiune pozitivă folosind un flux mare de gaz și fără a mai recapta gazele. Oxigenul este obținut de la o sursă ce poate asigura o presiune de 50 psi și un flux de 100 litri/minut. În funcție de rezistența aeriană și complianța plămânului, fluxul poate fi ajustat cu ajutorul unei valve reductoare, folosind presiuni de 25-40 cm apă. Metoda are avantajul că necesită un echipament relativ simplu. Deslauriers folosește această tehnică în mod curent.¹³

5. *Ventilația cu jet de înaltă frecvență* se face în acest caz prin intermediul unui cateter subțire introdus prin trahee până dincolo de anastomoză. Are avantajul că asigură o ventilație bună fără a împiedica plasarea firelor de sutură și fără a necesita retragerea repetată a sondei. Metoda este folosită în mod curent de Watanabe.^{5,9}

MĂSURI PARTICULARE DE ÎNGRIJIRE POSTOPERATORIE

Imediat după terminarea anastomozelor se recomandă bronhoscopia intraoperatorie, cu inspectarea anastomozelor și aspirarea cheagurilor și a mucusului; se va folosi un adaptor care să permită menținerea ventilației. Detubarea se face de obicei la câteva ore postoperator. S-a observat că mulți pacienți suferă de o bronhoree tranzitorie, explicată prin denervare, întreruperea

circulației limfatice și prin lezarea epitelului ciliat.⁵ Din acest motiv se recomandă plasarea pacienților în decubit lateral, cu partea rezecată în sus pentru a facilita drenajul postural și bronhoscopia postoperatorie. Pentru micșorarea tensiunii în anastomoză se recomandă flexia gâtului în prima săptămână, perioadă în care bolnavul este alimentat exclusiv parenteral.

MORTALITATE ȘI PROGNOSTIC

Rezultatele acestor operații sunt relativ greu de cuantificat, neexistând posibilitatea de a face studii pe un număr mare de pacienți – practic seriile prezentate nu depășesc 50-60 de pacienți, operați în perioade mari de timp. Rata mortalității este în jur de 10-20%, având ca extreme 0 și 29%, iar supraviețuirile la 5 ani între 0 și 23%. Seria cea mai mare aparține profesorului Darteville – 55 de cazuri, cu mortalitate postoperatorie de 11% și o supraviețuire la 5 ani de 23% (fără a lua în calcul decesele postoperatorii).¹⁴

Prezentăm bolnavul R.M. (F.O. 18/04.01.200), 51 de ani, paznic la Romtelecom, din Târgu-Mureș, care s-a internat în Clinica Chirurgie II din Târgu-Mureș prin transfer de la Clinica de Pneumoftiziologie cu diagnosticul de “Tumoră a bronșiei primitive drepte. Atelectazia totală a plămânului drept”. Din antecedentele heredocolaterale reținem mama cardiacă, iar din cele personale o rezecție gastrică 2/3 pentru ulcer gastric, efectuată tot de echipa noastră în 1990 și un episod de tromboflebită profundă a membrului inferior stâng în 1990. Boala actuală a avut un debut clinic insidios cu circa 5 luni anterior internării în clinica noastră, cu dureri la nivelul hemitoracelui drept, febră, transpirații, care au fost interpretate inițial ca o stare gripală și tratată ambulator, cu o ușoară ameliorare inițială, după care apare dispneea de efort și senzația de oboseală. Bolnavul este diagnosticat ca având “astm moderat persistent” și i se prescrie un tratament cu Azmacort spray 2x2 zilnic, Berotec spray la nevoie și Prednison 2x3 numai 5 zile. Nici acest tratament nu ameliorează simptomatologia, ceea ce determină internarea în Clinica de Pneumoftiziologie din Târgu-Mureș unde se pune diagnosticul amintit anterior și bolnavul este transferat în Clinica Chirurgie II din Târgu-Mureș.

Examenul obiectiv general arată un bolnav cu o constituție hiperstenică, stare generală alterată și cu tegumente palide; dispnee paroxistică de repaus. Examenul obiectiv local arată un torace emfizematos, mobil, cu hipersonoritate la nivelul hemitoracelui stâng și

matitate la nivelul hemitoracelui drept, frecătură pericardică, murmur vezicular abolit la nivelul hemitoracelui drept și inferior stâng, cu raluri ronflante difuze pe partea stângă.

Examinările de laborator: hematocrit 45,9%, hemoglobină 14,9 g%, VSH 18/40, leucocite 7500/mm³, trombocite 257.000/mm³, uree 42 mg%, creatinină 1,2 mg%, Na 138 mEq/l, K 3,9 mEq/l, Ca 4,8 mEq/l, glicemie 72 mg%, amilazemie 38 U/l, bilirubină totală 0,35 mg%, GOT 30 U/l, GPT 47 U/l. Examenul BK din spută negativ.

Examenul bronhoscopic: “Adenopatie paratraheală în treimea mijlocie dreaptă. Obstrucție completă a bronșiei primitive drepte prin proces proliferativ masiv necrozat care eburnează prin orificiul bronșiei primitive drepte. Infiltrarea părții laterale a traheei distale, pe o distanță de două, poate chiar trei inele. Pintene traheal mult lărgit. Adenopatie subcarinală. Diagnostic: Proces proliferativ masiv al bronșiei primitive drepte cu invazia traheei. Adenopatie latero-traheală. Adenopatie subcarinală.” (Figura 11).

Examenul CT torace-abdominal (CT nr. 11/03.01.2000): “Atelectazie totală a întregului plămân drept, ce tracionează mediastinul. Acest proces atelectatic poate fi datorat unei obstrucții complete (tumurale?) a bronșiei primitive drepte. Adenopatii prezente peribronșic și în jurul arterei pulmonare drepte. Câteva adenopatii mici situate peritraheal. Posibilă pleurezie densă în marea cavitate pleurală, dar imaginea este neconcludentă. Emfizem compensator pe partea stângă. Organe parenchimotoase abdominale în limite normale.” (Figurile 8 și 9).

Consultul de boli interne arată: “Neoplasm bronhopulmonar cu invadare pericardică. Stomac rezecat. Sindrom posttrombotic membrul inferior stâng. Risc operator major. Recomandăm doar tratament paliativ nechirurgical.”

Probele funcționale respiratorii în evoluție, sub tratament antibiotic susținut arată o ușoară îmbunătățire a funcției respiratorii.

Ușoara ameliorare a probelor respiratorii, îmbunătățirea stării generale a bolnavului și creșterea toleranței la efort (urcarea cu ușurință a două etaje) au permis intervenția chirurgicală, după aproape o lună de pregătire preoperatorie susținută cu antibiotice, la un bolnav considerat inoperabil pe criteriul funcțional și anatomic după concepțiile clasice.

Diagnostic intraoperator: Tumoră a bronșiei primitive drepte, cu invazia carenei și a peretelui lateral drept al traheei și atelectazia plămânului drept.

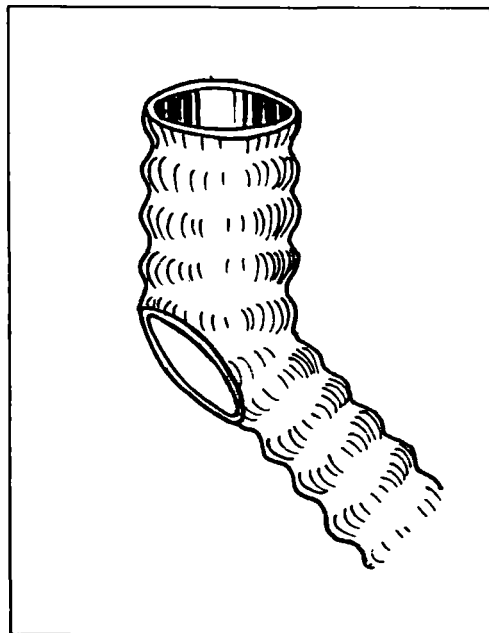
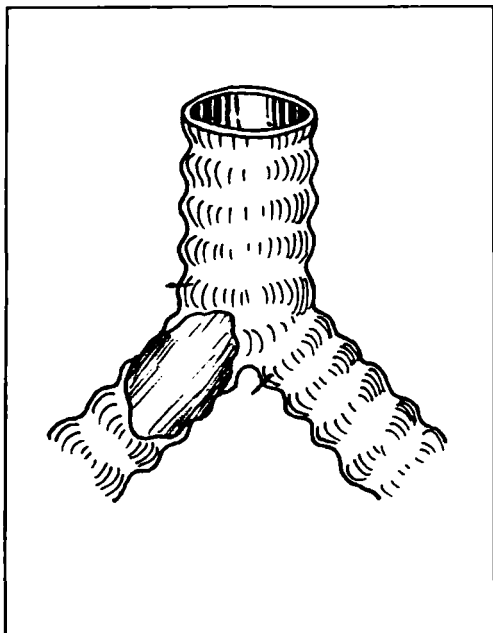
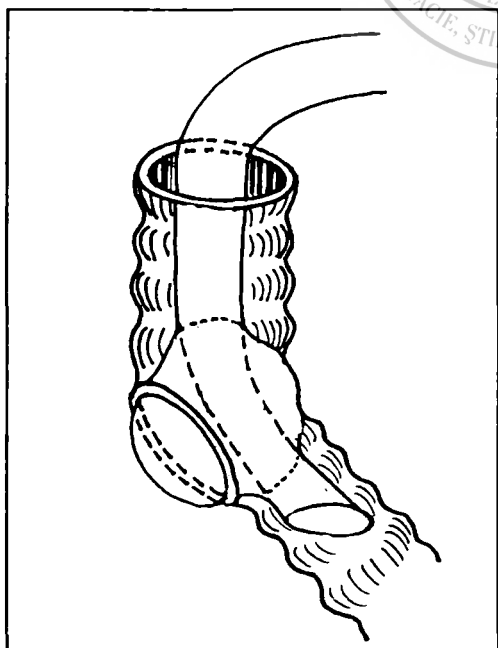


Figura 1. Obstrucție completă prin proces proliferativ masiv, necrozat, care herniază prin orificiul bronșiei principale drepte în lumenul traheei. Infiltrarea laterală a porțiunii distale a traheei. Pintenele traheale mult lărgite. Biopsie din zona subnecrozată. Aspirat pentru examen cito. Diagnostic: Proces proliferativ masiv al bronșiei principale drepte cu infiltrarea traheei. Adenopatie laterotraheală dreaptă. Adenopatie subcarinală. Cele două linii indică limitele necesare ale rezecției traheale. Intervenția s-a efectuat în anestezie generală i.v. pe circuit semi închis tip Sword, utilizând ca relaxant muscular Atracurium și un volum proaspăt de gaz (oxigen) de 4 litri

Figura 2. Pneumonectomia dreaptă intrapericardică terminată. S-a rezecat și hemicarena dreaptă împreună cu pintelile carinal și partea inferioară a peretelui traheal drept, obținându-se un orificiu ovalar al cărui ax longitudinal se întinde de la peretele traheal lateral drept până la peretele medial al emergenței bronșiei primitive stângi



După deschiderea traheei se ventilează asistat cu creșterea volumului de oxigen la 10 l/minut și a frecvenței respiratorii peste 30/minut pentru asigurarea ventilației corespunzătoare a plămânului sănătos și acoperirea pierderilor prin fistula traheală creată. Nu s-au folosit gaze anestezice pentru evitarea contaminării sălii de operație după secționarea traheei. S-a preferat sonda Portex pentru că forma perfect tubulară ar fi putut permite eventuala intubație selectivă pe bronșia stângă sănătoasă (la nevoie intraoperator), fără a încăleca bifurcația traheală (ca o sondă cu dublu lumen). În plus, plămânul drept fiind complet atelectatic nu s-a pus problema necesității intubației selective. În cazul în care sonda I.O.T. ar fi putut depăși tumora, fixându-se în bronșia stângă, ar fi permis continuarea ventilației mecanice în circuit semi închis fără aport suplimentar de oxigen, iar balonașul trecut sub plaga traheală ar fi etanșeizat mai bine calea respiratorie.

Figura 3. În momentul efectuării rezecției hemicarenei drepte se găsește sonda de intubație oro-traheală cu balonașul fixat în orificiul ovalar (oprit înaintea sa de către porțiunea protrusivă a tumorii bronșice drepte). Vârful canulei I.O.T. era angajat în bronșia primitivă stângă. Canula I.O.T. a fost introdusă cu intenția de a fi fixată în bronșia primitivă stângă, dar nu a putut depăși tumora așa încât balonașul a rămas deasupra acesteia

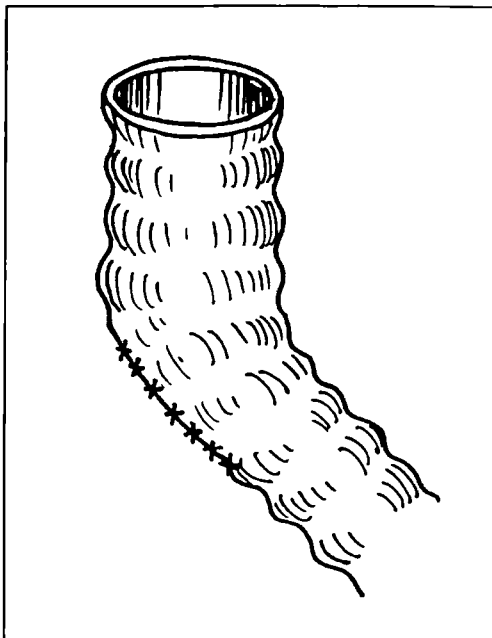
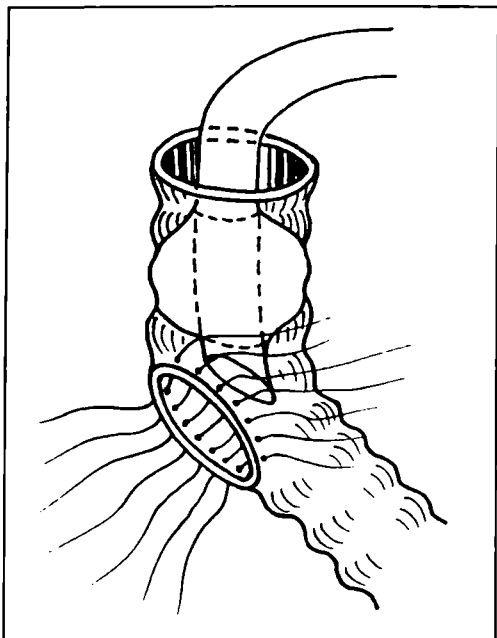


Figura 4. Pentru a putea pune firele de sutură se retrage canula I.O.T. în traheea inferioară, unde se reumflă balonașul. Se pune primul strat de fire de ață mijlocie, după tehnica Sweet

Figura 5. Firele de sutură înnodate și aliniată asigură o afreadare bună a marginilor traheale suturate

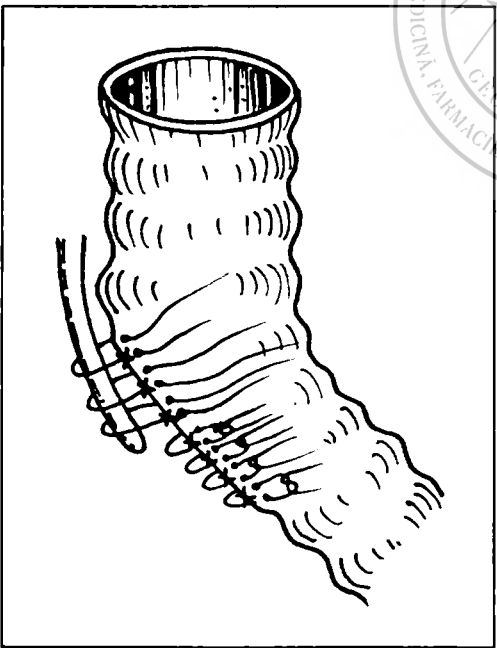


Figura 7. Radiografie toracică PA cu 2 luni înainte de internarea în Clinica Chirurgie II din Târgu-Mureș

Figura 6. Sub primul rând de fire de sutură se pune un al doilea rând de fire în "U" Bakulev pentru a proteja prima linie de sutură de traumatismul aerian. Primele trei fire Bakulev sunt asigurate în plus cu un mic lambou pleuro-pericardic de vecinătate

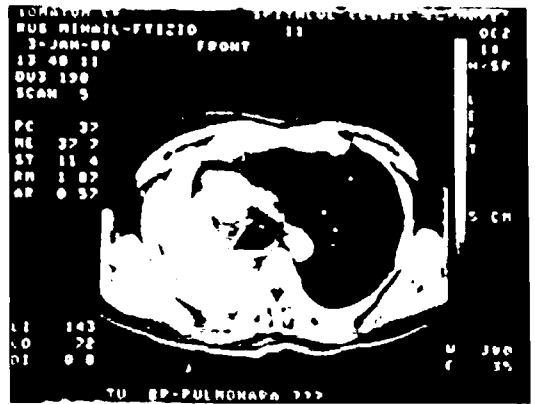
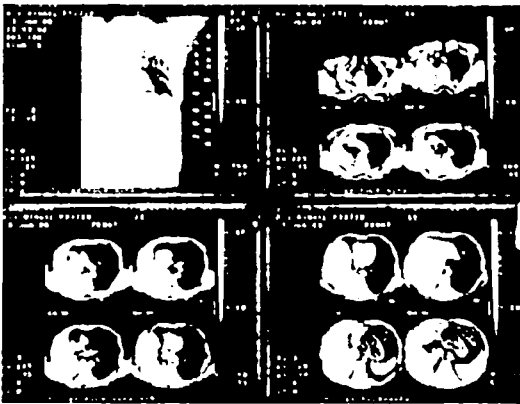


Figura 8 și 9. Examen CT toracic preoperator. Se observă atelectazia completă a plămânului drept și localizarea centrală a tumorii



Figura 10. Radiografie toracică PA cu o lună înainte de internarea în Clinica Chirurgie II din Târgu-Mureș

Figura 11. Examen bronhoscopic preoperator. Se observă tumora ce obstruează complet orificiul bronșiei primitive drepte și invadează carena



Figura 12 și13. Radiografiile toracice preoperator în Clinica Chirurgie II din Târgu-Mureș



Figura 14. Imagine intraoperatorie - primul fir de sutură al traheoplastiei Abbott inversate



Figura 15. Piesa operatorie. Se observă plămânul complet atelectaziat și localizarea centrală a tumorii, la emergența bronșiei primitive

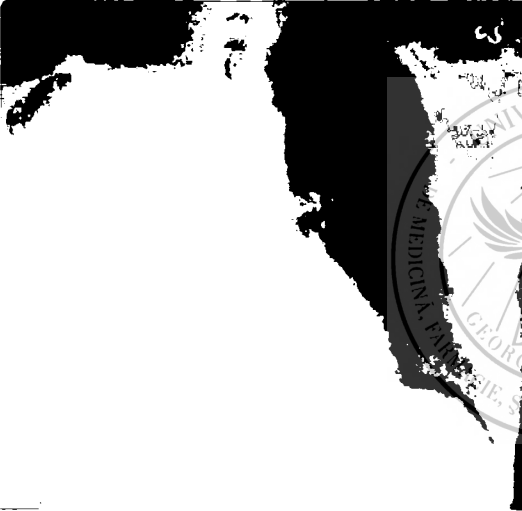


Figura 16 și 17. Radiografiile toracice la 6 săptămâni postoperator



Figura 18. Colorație hematoxilin-eozină, 20X. Carcinom epidermoid cheratinizat bine diferențiat. Se observă placarde tumorale și invazie tumorală într-un vas limfatic (Conf.Dr. Anca Sin)

Tabelul I.

04.01.2000	Real	Teoretic	%
CV	2180	4570	48
VEMS	1810	3690	49
05.01.2000	Real	Teoretic	%
CV	2411	4570	53
VEMS	2130	3690	58
20.01.2000	Real	Teoretic	%
CV	2560	4570	56
VEMS	2110	3690	57
24.01.2000	Real	Teoretic	%
CV	2650	4570	58
VEMS	2240	3690	61
31.01.2000	Real	Teoretic	%
CV	2540	4570	56
VEMS	2170	3690	59

Operația: Pneumonectomie dreaptă lărgită intrapericardică cu rezecția hemicarenei drepte și a peretelui traheal lateral drept. Traheoplastie Abbott inversată. Drenaj la Béclere.

Protocol operator nr. 206/04.02.2000: "Toracotomie axilară prin spațiul 5 intercostal. Cavitate pleurală liberă, cu excepția câtorva aderențe laxe care se secționează după electrocoagulare. Pleurezie paraneoplazică serohemoragică din care se recoltează pentru examen citologic și antibiogramă. Plămânul drept este atelectaziat complet. Se reclină pericardul, nervul frenic și vena cavă spre mediastin și se deschide pericardul în afara nervului frenic de la crosa azygos până la diafragm. Se extirpă 5 ganglioni hilari care se trimit separat le examen histopatologic. Se reușește înconjurarea completă intrapericardică a arterei pulmonare. Se pun 3 ligaturi pe trunchiul principal strict intrapericardic, apoi se prepară artera mediastinală, apico-dorsală și intermediară, pe care se plasează alte două ligaturi etajate între care se secționează. Se înconjoară intrapericardic cu două ligaturi vena pulmonară superioară dreaptă, apoi se prepară cele două rădăcini pe care se pun alte două ligaturi între care se secționează. Se eliberează baza pulmonară de aderențele cu diafragma, care se secționează pe pense și se ligaturează sprijinit. Se secționează între ligaturile sprijinite ligamentul triunghiular și se pătrunde în teaca venei pulmonare inferioare drepte, pe al cărui trunchi se plasează două ligaturi, parțial intra- și parțial extrapericardic, apoi se mai pun câte două ligaturi pe rădăcini, între care se secționează. Se extirpă și se trimit separat pentru examen histopatologic următorii ganglioni: 1) ganglionul de pe marginea superioară a bronșiei primitive drepte; 2) ganglionul de sub vena azygos (stația 4 după Naruke); 3) ganglionul dintre artera intermediară

și vena pulmonară inferioară dreaptă (stația 9). Tesutul mediastinal peribronșic drept se rezecă progresiv pe pensă până dincolo de mijlocul posterior al carenei, împreună cu ganglionii subcarinali (stația 7 după Naruke). Se secționează între 4 ligaturi crosa venei azygos și încă 4 cm deasupra pleura mediastinală, preparându-se peretele lateral drept al traheei. Se palpează tumora proeminentă în carenă (Figura 1), apoi se pune un fir reper la marginea superioară a infiltrației tumorale în peretele traheal lateral drept, unde se execută o incizie transversală și se aspiră secrețiile de deasupra tumorii. Se rezecă peretele traheal drept și carena până la ciocul acesteia, atât pe fața posterioară cât și pe cea anterioară (Figura 1). Din ambele margini traheale și carinale se mai rezecă câte 3 mm pentru examen histopatologic (infiltrație tumorală?) (Figura 2). Menționăm că ambele tranșe sângerează bine. Se retrage canula de intubație al cărei balon se găsește în dreptul secțiunii, vârful fiind angajat în bronșia primitivă stângă (Figura 3). Deoarece balonul canulei ar exercita o presiune prea mare chiar pe tranșa de sutură se retrage și se fixează canula în traheea inferioară (Figura 4). După secțiune tranșa traheo-carinală are aspectul a doi "U" inversați, mai scurt pe trahee și mai lung pe carenă (romb). Se suturează tranșa cranio-caudal - invers decât la operația Abbott, obținându-se o linie de sutură longitudinală, folosind atât mijlocie și ac seros Overholt (Figura 4 și 5). Proximal de această tranșă de fire de ață mijlocie se plasează alte 6 fire Bakulev în "V" de Dexon 000 cu ac atraumatic, pentru micșorarea traumei aeriene. Cu aceste fire se încarcă și marginea externă a pericardului pentru a asigura suplimentar tranșa de sutură traheo-carenală (Figura 6). Se spală cavitatea pleurală cu 1500 ml soluție de ser fiziologic și betadină, lăsându-se lichidul circa 10-12 minute fără a se observa pierdere aeriană, chiar la suprapresiune în circuitul anestezic. Se aspiră lichidul. Datorită gulerului larg de pericard rezecat acesta nu mai poate fi închis. Nu au rămas ganglioni în mediastin. Drenaj la Béclere. Se reface peretele toracic în planuri anatomice. Ață la piele. Pansament steril."

Examenul histopatologic al lichidului pleural (nr. 48.033-037) arată: "Celule mezoteliale reactive multinucleate, cu aspect spumos, limfocite și hematii. Pe materialul examinat nu se observă celule atipice)".

Examenul anatomopatologic al piesei de rezecție (nr. 47965-983) arată: "Macroscopic: tumoră de 40X20 mm, de formă ovalară, netedă, alb-gălbuie, pe secțiune de culoare albicioasă-mată, cu zone de aderență la trahee. Microscopic: carcinom epidermoid cheratinizat

bine diferențiat. Invazie vasculară și perineurală absentă. Margini de rezecție bronșică infiltrate de carcinom invaziv. 11 noduli limfatici examinați/4 noduli cu metastaze.”

Evoluția postoperatorie favorabilă, cu excepția unei supurații de plagă ce a necesitat toaletă locală și sutură secundară. Părăsește clinica la 48 de zile de la operație, fiind transferat la Clinica de Oncologie din Târgu-Mureș. Bolnavul este în viață.

Considerăm cazul prezentat ca un exemplu ilustrativ al concepțiilor moderne de tratament și de neabandonare a bolnavului cu cancer pulmonar avansat.

BIBLOGRAFIE

1. HORVAT T – *Chirurgia cancerului bronho-pulmonar avansat*, în Jurnalul de Chirurgie Toracică, 1998, 3:1-7
2. HORVAT T, NICODIN A – *Tratamentul chirurgical în cancerul bronho-pulmonar (I)*, în Jurnalul de Chirurgie Toracică, 1999, 4:21-32
3. COMAN C – *Tehnici de chirurgie toracică*, Ed Medicală, București, 1979:126-147
4. ABBOTT OA – *Experience with the surgical resection of the human carina, tracheal wall and contralateral bronchial wall in cases of the right total pneumonectomy*, J Thorac Surg, 1950, 19:906-912
5. WATANABE Y – *Tracheal sleeve pneumonectomy*, în Shields TW – *General Thoracic Surgery*, ediția a 4-a, Ed Williams&Wilkins, Baltimore, 1994:493-501
6. JENSIK RJ – *Tracheal sleeve pneumonectomy for advanced carcinoma of the lung*, Surg Gynecol Obstet, 1972, 134:231-238
7. FUJIMURA S – *Prognostic evaluation of tracheobronchial reconstruction for bronchogenic carcinoma*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1985, 90:161-167
8. TSUCHIYA R – *Resection of tracheal carina for lung cancer*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1990, 99:979-985
9. WATANABE Y – *Results in 104 patients undergoing bronchoplastic procedures for bronchial lesions*, Ann Thorac Surg, 1990, 50:607-612
10. MUSCOLINO G – *Anterior thoracotomy for right pneumonectomy and carinal reconstruction in lung cancer*, Eur J Cardiothorac Surg, 1992, 6:11-17
11. GRILLO HC – *Carinal reconstruction*, Ann Thorac Surg, 1982, 34:356-362
12. FABER LP – *Results of surgical treatment of stage II lung carcinoma and carinal proximity*, Surg Clin North Am, 1987, 67:1001-1010
13. DESLAURIES J – *Sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma*, Ann Thorac Surg, 1979;28:456-464
14. DARTEVELLE PG – *Tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma: Report of 55 Cases*, Ann Thorac Surg, 1989, 46:68-75
15. PEARSON FG, TODD LC, COOPER JD – *Experience with primary neoplasms of the trachea and carina*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1984, 88:511-520
16. GILBERT A – *Tracheal sleeve pneumonectomy for carcinoma of the proximal left main bronchus*, Can J Surg, 1984, 27:583-590
17. PERELMAN M, KOROLEVA N – *Surgery of the trachea*, World J Surg, 1980, 4:583-600

Prevalența infecției cauzate de virusul hepatitei C la unele grupe populaționale din județul Mureș

Monica Dănilă¹, Cristina Golea², D. Georgescu³, Eva Solomon⁴,
Cristina Șerban⁵, Mihaela Pop⁵

Scopul studiului a fost aprecierea prevalenței infecției produse de virusul hepatitei C (VHC) la diverse grupe populaționale. Au fost determinați markerii acestei infecții (anti-VHC) la 716 persoane (pacienți cu hepatite acute și cronice, pacienți hemodializați, gravide, copii crescuți în unități cu profil medico-social și persoane din populația generală) folosind tehnica MONOLISA anti-VHC Plus (Sanofi Diagnostics Pasteur). Am estimat că 12,2% din totalul investigațiilor au deținut anti-VHC. Ratele cele mai ridicate, care au fost statistic semnificativ mai mari decât la populația generală, s-au remarcat la pacienții cu dializă iterativă (26,6%) și la cei cu hepatită cronică (22,7%). O pondere a anti-VHC deloc de neglijat (16,6%) a fost înregistrată la copiii instituționalizați, riscul acestora, iatrogen sau de altă natură, de a se infecta fiind mare comparativ cu riscul înregistrat la lotul de control (OR=9,80). În concluzie, grupele populaționale cu evidente serice înalte de anti-VHC contribuie esențial la endemizarea infecției în arealul nostru.

Cuvinte cheie: infecția cu VHC, anti-VHC, prevalența prin hepatită

The purpose of our study was to evaluate the prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in several groups of population. The blood samples from 716 persons (patients with acute and chronic hepatitis, haemodialysed patients, pregnant women, institutionalized children and general population) were tested for anti-HCV using MONOLISA anti-HCV PLUS (Sanofi Diagnostics Pasteur) technique. We estimated that 12,2 % of the investigated persons had anti-HCV. The highest rates, statistically significant as compared with those of general population, were noticed in haemodialysed patients (26,6%) and in patients with chronic hepatitis (22,7%). A high rate of anti-HCV had also noticed in institutionalized children (16,6%), the risk of those children to be infected was nine time higher (OR=9,80) compared with the risk in non-institutionalized children. In conclusion, the groups of population with high serological evidence of anti-HCV play an important role in inducing endemicity of infection with hepatitis C virus, in our area.

Key words: hepatitis C virus infection, anti-HCV, prevalence of hepatitis

Termenul de hepatite virale include un conglomerat de entități cauzate de virusuri diferite ca structură și încadrare taxonomică, care induc afecțiuni cu aspecte epidemiologice, istorie naturală, evoluție clinică și biochimică diferite.

După identificarea virusurilor hepatice B și C, multe observații clinico-epidemiologice au adus în discuție existența hepatitelor nonA-nonB, deci existența și a altor virusuri hepatice. Recurgând la tehnici de inginerie genetică, Choo¹ a descoperit genomul unui virus denumit virusul hepatitei C (VHC).

Ulterior, folosindu-se teste serologice cu sensibilitate și specificitate ridicate sau reacția de amplificare genomică, s-a putut dovedi că infecția cu VHC este larg răspândită având mari variații

geografice, respectiv variații legate de afectarea predilectă a unor grupuri populaționale.

Cunoașterea aspectelor epidemiologice locale ale infecției cu VHC are importanță pentru estimarea implicațiilor medicale și socio-economice grave pe care această infecție le produce. Aceste implicații rezultă din faptul că pe glob sunt afectate aproximativ 100 milioane de persoane, 3,5 milioane în SUA și 10 milioane în Europa. Se estimează că aproximativ 50% din cirozele VHC produc hipertensiune portală, insuficiență hepatică, carcinom hepatic, afecțiuni care contribuie esențial la creșterea mortalității.^{2,3}

Particularitățile evolutive ale infecției VHC, evoluție a priori cronică, silențioasă spre ciroză și carcinom hepatic, în plus variabilitatea respectiv heterogenitatea genetică mare a virusului se impun a fi de asemenea cunoscute pentru orientarea acțiunilor epidemiologice, terapeutice și nu în ultimul rând pentru obținerea unor vaccinuri cu eficiență ridicată.⁴

În lucrarea de față ne-am propus să analizăm prevalența infecției cu VHC la unele grupe populaționale în județul Mureș.

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

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

³Clinica Medicală I, Spitalul Județean Târgu-Mureș

⁴Policlinica I, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Monica Dănilă, Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str Gheorghe Marinescu, Nr.38

MATERIAL ȘI METODĂ

Am întreprins un studiu transversal care a inclus 716 persoane: 96 gravide, 185 pacienți cu hepatopatii cronice, 175 pacienți cu hepatite acute, 30 pacienți cu dializă iterativă, 30 copii proveniți din unități cu profil medico-social și 200 persoane aparținând populației generale (100 adulți și 100 copii).

Pentru stabilirea prevalenței posesorilor de anti-VHC s-a utilizat tehnica MONOLISA anti-HCV PLUS (Sanofi Diagnostics Pasteur).

Analiza datelor s-a realizat apelând la pachetul de programe Epi Info 6, semnificația statistică a diferențelor dintre ratele de prevalență a grupelor populaționale luate în studiu a fost estimată utilizând testul χ^2 sau prin aprecierea valorii p (testul Student). Am cuantificat de asemenea riscul (odds ratio) fiecărui grup de a contracta infecția față de riscul lotului de control.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Gradul de afectare prin infecția cu VHC a celor 716 persoane incluse în studiu a fost de 12,2%, cu variații destul de largi în funcție de grupul populațional (Tabelul I).

Tabelul I. Prevalența infecției produse de virusul hepatitei C la diverse grupe populaționale

Grupa investigată	Nr. de examinări	Anti - VHC	
		nr.	%
Pacienți cu hepatite acute	175	22	12,5
Pacienți cu hepatite cronice	185	42	22,7
Pacienți hemodializați	30	8	26,6
Copii din unități de asistență medico-socială	30	5	16,6
Gravide	96	6	6,2
Populație generală	200	5	2,5
Total	716	88	12,2

Ponderea cea mai ridicată a anti-VHC am remarcat-o la pacienții cu insuficiență renală dializați cronic (26,6%) și la pacienții cu hepatite cronice (22,7%). La aceste două categorii populaționale prevalența infecției a fost semnificativ mai ridicată decât a grupului de control (Tabelul II; Figura 1).

Tabelul II. Prevalența anti-VHC la hemodializați

Lotul investigat	Nr. de examinări	Anti-VHC pozitivi	
		nr.	%
Pacienți cu hemodializă iterativă	30	8	26,6
Populație generală (adulți)	100	3	3,0

$$p=0,0000471; \chi^2=16,56; OR=11,76$$

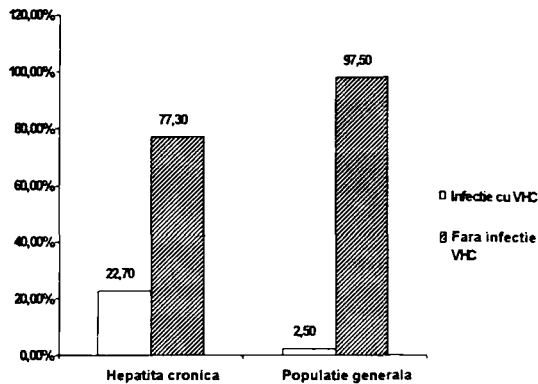


Figura 1. Infecția cu VHC la pacienții cu hepatită cronică

La pacienții hemodializați prevalența anti-VHC a fost în conexiune directă cu durata dializei renale. Am remarcat o creștere a prevalenței de aproximativ 9 ori la persoanele cu peste 10 ani de dializă față de cele care au fost dializate sub un an (Tabelul III).

Tabelul III. Ponderea anti-VHC în funcție de durata dializei renale

Durata dializei (ani)	Nr. persoane dializate	Anti-VHC pozitivi	
		nr.	%
sub 1 an	18	1	5,5
1 - 5 ani	6	3	50
6 - 9 ani	2	1	50
peste 10 ani	4	2	50
Total	30	8	26,6

În general, afectarea persoanelor hemodializate prin infecția cu VHC este ridicată. În studiul care a inclus 61 de pacienți hemodializați, Bocșan⁵ constată că 48 de persoane (78,7%) au avut evidențe serice de anti-VHC. În același studiu prevalența anti-VHC la persoane politransfuzate a fost apreciată la 41%, mai mică (16%) la copii decât la adulți (79%).

Rezultatele noastre privind gradul de participare al VHC în etiologia hepatitelor cronice concordă cu rezultatele altor studii efectuate în același areal^{6,7} dar și cu cele notate în alte zone ale țării.^{8,9,10,11,12} Cu toate că ponderea deținătorilor de anti-VHC cu hepatopatii cronice adulți este mai mare decât la copii (28,3% față de 15,1%), ceea ce este în concordanță cu istoria naturală a acestei infecții, totuși afectarea copiilor este relativ ridicată, (Figura 2) depășind cifrele notate de alți autori.¹³

Datele privind hepatitele cronice cu VHC la copii sunt încă lacunare;¹⁴ nici mecanismul prin care VHC induce infecția persistentă la vârste

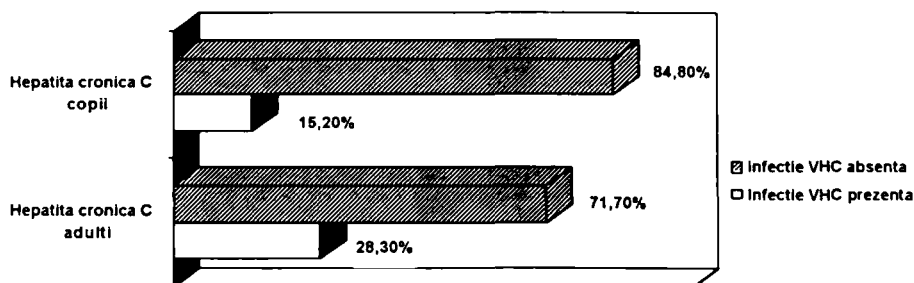


Figura 2. Hepatita cronică C la adulți și copii

mici nu este încă complet elucidat.¹⁵ Făcând o comparație între hepatita cronică cu VHC la copil și adult, Garcia¹³ arată unele asemănări cum ar fi durata infecției, serotipurile VHC implicate în cronicizare, dar și unele deosebiri cum ar fi nivelul transaminazelor, încărcătura virală și leziunile histologice, mai reduse la copii.

Într-un studiu anterior efectuat de colectivul nostru¹⁶ în care a fost apreciată severitatea leziunilor histologice din hepatita cronică la copil, am constatat că o bună parte din hepatitele cu leziuni moderate se pot atribui celor cu etiologie VHC, comparativ cu hepatitele B sau cu hepatitele duale B+C la care s-au înregistrat leziuni histologice severe. Autorii atribuie VHB rolul principal în inducerea leziunilor histologice severe la copil.

O pondere relativ ridicată a infecției cu VHC am notat-o și la copiii crescuți în unități de asistență medico-socială, 16,6% deținând indicatorii serici ai acestei infecții, valoare dublă față de cea înregistrată de Roșiu.¹¹ Riscul acestor copii de a contracta infecția C a fost de peste 9 ori mai mare (OR=9,80) față de riscul la copii aparent sănătoși provenind din populația generală (Tabelul IV).

Tabelul IV. Infecția cu VHC la copii crescuți în unități cu profil medico-social

Loturi	Anti-VHC pozitivi	Anti-VHC negativi
Copii instituționalizați	5/30 (16,6%)	25/30 (83,3%)
Copii din populația generală	2/100 (2,0%)	98/100 (98,0%)

$\chi^2=9,62$; OR=9,80

Pe lângă riscul iatrogen care poate fi incriminat în inducerea infecției cu VHC atât la pacienții hemodializați cât și la copiii instituționalizați, la ultimul grup populațional se adaugă și transmiterea percutan-minoră a virusului care poate fi luată de asemenea în

considerare, ea fiind semnalată și documentată în ultimul timp.¹⁷ Tot pentru segmentul populațional tânăr contaminarea mamă-nou născut, deși considerată în general redusă, nu trebuie subestimată. Garcia¹⁴ și Wejstal¹⁸ afirmă că transfuzia perinatală mamă-făt ar putea contribui la contaminarea nou-născutului.

Deși gravidele incluse în studiul nostru nu au avut o prevalență anti-VHC mai ridicată decât cea la populația generală adultă ($p=0,278$), (Tabelul V), riscul gravidelor de a se infecta este de două ori mai mare (OR=2,16) și indirect considerăm că și riscul de a infecta copilii perisau postnatal precoce ar fi posibil (Tabelul VI).

Tabelul V. Prevalența anti-VHC la gravide

Loturi	Infecția cu VHC	
	prezentă	absentă
Gravide (nr.=96)	6 (6,2%)	90 (93,7%)
Populație generală adultă (nr.=100)	3 (3,0%)	97 (97,0%)

$p=0,278$; $\chi^2=1,17$; OR=2,16

Gradul de participare al VHC la structura etiologică a hepatitelor acute a fost de 12,5% (Tabelul VI).

Tabelul VI. Hepatita acută produsă de virusul hepatitei C

Vârsta (ani)	Nr. pacienți	Anti-VHC pozitivi nr. (%)
0 - 9	41	1 (2,4%)
10 - 19	62	1 (1,6%)
20 - 29	30	8 (26,6%)
> 30	42	12 (28,5%)
Total	175	22 (12,5%)

Am remarcat o creștere a incidenței hepatitelor acute cu VHC paralelă cu vârsta (Figura 3), deși nu s-a constatat o diferență statistic semnificativă între ponderea infecțiilor acute la persoane sub și peste 30 de ani ($c^2=2,32$).

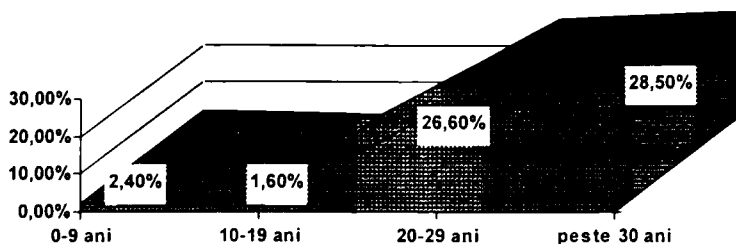


Figura 3. Hepatita acută C în conexiune cu vârsta

Abordând structura etiologică a hepatitelor virale acute, lucrări anterioare din zona noastră^{19,20} au indicat o incidență ce a variat între 11,7% și 13,9%, incidență care nu s-a modificat semnificativ pe parcursul a 15 ani.

CONCLUZII

Virusul hepatitic C este circulant în teritoriul luat în studiu, afectând cu predilecție anumite grupe populaționale, care prin posibilități de diseminare virală variată contribuie la endemizarea infecției.

BIBLIOGRAFIE

1. CHOO QL, KUO G, WEINER AJ ET AL - *Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome*, Science, 1989, 244:359-362
2. HU KQ, TONG MJ - *The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and of parenteral exposure in the United States*, Hepatology, 1999, 29:1311-1316
3. KUBO S, NISHIGICHI S, HIROHASHI K ET AL - *High prevalence of infection with hepatitis B and C viruses in patients with hepatocellular carcinoma in Japan*, Hepatogastroenterol, 1999, 46:367-369
4. DAVIS GL, NELSON DR, REYES GR - *Future opinions for the management of hepatitis C*, Sem Liv Dis, 1999, 19:103-112
5. BOȘAN I, NEAMȚU A, RĂDULESCU A ET AL - *Studiul markerilor infecției cu virusurile hepatitice B, C, D la politransfuzati*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1995, 40:109-113
6. DĂNILA M - *Incidența infecției persistente cu VHB la diverse grupe populaționale*, Teza de doctorat, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 1999
7. SABĂU M, GOLEA C, DĂNILA M, HOMPOTH A - *Pondereea infecțiilor cauzate de virusurile hepatitice în arealul Târgu-Mureș*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1993, 38:28-31
8. NEAMȚU A, VLĂDUȚIU D, CUCUIANU A ET AL - *High prevalence of hepatitis C and B virus markers in multitransfused and haemodialysed patients from Transylvania, Romania*, Rom J Gastroenterol, 1995, 4:13-17
9. BREHAR-CIOFLEC D - *Implicarea virusurilor hepatitice B și delta în hepatopatu cronic*, Teza de doctorat, Universitatea de Medicină și Farmacie Timișoara, 1996
10. TERZA L, JEBELEAN L, MOLNAR G - *Importanța determinării unor markeri ai virusurilor hepatitice în diagnosticul hepatitelor cronice*, Revista de Medicină și Farmacie Orvosi es Gyogyszerezseti, 1998, 44:146-149
11. ROȘIU N, POP O, CLAI CI C - *Anticorpii față de hepatita virală C la unele grupe cu risc*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1994, 39:84-87
12. IVAN A, AZOICAI D, FILIMON R ET AL - *Contribuția la cunoașterea unor aspecte epidemiologice și a prevalenței posesorilor de markeri pentru virusul hepatitei C la unele categorii populaționale, în perioada 1994-1997, din județul Iași*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1998, 43:275-279
13. NEAMȚU A, PASCU O, SZANTO P ET AL - *Rolul virusurilor hepatitice A, B, C, D în etiologia hepatopatilor cronice din Cluj*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1995, 49:119-123
14. GARCIA-MONZON C, JARA P, FERNANDEZ M ET AL - *Chronic hepatitis C in children. A clinical and immunohistochemical comparative study with adult patients*, Hepatology, 1998, 28:1696-1701
15. GUIDO M, RUGGE M, COLOMBARI R ET AL - *Prompt hepatitis C virus suppression following hepatitis B virus superinfection in chronic hepatitis C*, Ital J Gastroenterol Hepatol, 1998, 30:414-417
16. SABĂU M, DĂNILA M, GOLEA C ET AL - *Implicarea virusurilor hepatitice B și C în determinismul hepatopatilor cronice la copii*, Revista de Medicină și Farmacie Orvosi es Gyogyszerezseti, Târgu-Mureș, 1999, 45:231-235
17. HAGAN H, MCGOUGH J, THIEDER H ET AL - *Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses*, Am J Epidemiol, 1999, 149:203-213
18. WEJSTAL R, MANSON A, WIDELL A - *Perinatal transmission of hepatitis G and hepatitis C virus infection. A comparison*, Clin Infect Dis, 1999, 28 : 816-821
19. SABĂU M, GOLEA C, DĂNILA M - *Infecții asociate produse de virusuri hepatitice*, Revista de Medicină și Farmacie Orvosi es Gyogyszerezseti, Târgu-Mureș, 1996, 42:42-48
20. GOLEA C, DĂNILA M, SABĂU M, BOARIU M - *Structura etiologică a hepatitelor virale acute*, Revista de Medicină și Farmacie Orvosi es Gyogyszerezseti, Târgu-Mureș, 1997, 43:76-79

Expresia unor markeri de activare ai limfocitelor, ca indicatori ai răspunsului imun celular în infecția HIV

Minodora Dobreanu¹, Rodica Pascu², Carmen Chiriac², Adriana Martin³

Infecția cu HIV are ca rezultat descreșterea progresivă a populației limfocitare T helper (CD4), asociată cu scăderea producerii de IL-2. Pe parcursul bolii, numărul total al limfocitelor T (CD3) rămâne relativ constant (în ciuda declinului CD4), datorită limfocitozei T citotoxice (CD8) concomitente. Unii markeri de activare ca HLA-DR și CD38, sunt utilizați din ce în ce mai frecvent pentru monitorizarea funcției limfocitelor T în infecția HIV. Acești markeri sunt exprimați tardiv în timpul activării limfocitelor T, dar stabil. Utilizând tehnica de citometrie de flux cu triplumarcaj, am studiat coexpresia a trei markeri de activare (HLA-DR, CD38, CD25 - IL2 R), la 20 de persoane seropozitive (10 cu CD4 < 50 / ml și 10 cu CD4 ≥ 350/ ml), comparativ cu 10 subiecți seronegativi. La persoanele infectate HIV, expresia HLA-DR și CD38 a fost semnificativ ($p < 0,001$) crescută pentru limfocitele T (CD3), în timp ce coexpresia CD3/CD25 a fost scăzută ($p < 0,05$). Odată cu progresia bolii, crește expresia CD8/CD38, în timp ce CD8/HLA-DR crește în fazele inițiale ale bolii și descrește în faza terminală, SIDA. CD 25 - receptorul pentru IL-2 - este subexprimat pe limfocitele CD3 la indivizii infectați HIV, reflectând disfuncționalitatea în comunicările interlimfocitare datorată limfopeniei CD4 (T_H1) responsabilă de producerea inadecvată de IL-2.

Cuvinte cheie: markeri de activare ai limfocitelor, citometrie de flux, infecție HIV

HIV infection results in a progressive depletion of the CD4 T helper cell compartment associated with decreased IL-2 production. Throughout HIV disease total T-cells (CD3) remain constant (despite the decline in CD4 cells) due to concomitant CD8 lymphocytosis. Activation markers like HLA-DR and CD38 are more and more used in the HIV monitoring of T cells function. They are expressed late during T cell activation and are stable expressed. Using three colour flow cytometric analysis, we have studied the coexpression of three activation markers (HLA-DR, CD38, CD25 - IL2 R) in a series of 20 seropositive individuals (10 with CD4 < 50 / ml and 10 with CD4 ≥ 350/ ml), comparatively with 10 seronegative subjects. The expression of HLA-DR and CD38 was clearly increased for T-cells (CD3) in HIV infected patients ($p < 0,001$), while CD3/CD25 was markedly reduced ($p < 0,001$). CD8/CD38 increases with HIV disease progression, whereas CD8/HLA-DR is increased in earlier stage of disease and decreases in latest phase, when AIDS develops. CD 25 is down regulated in CD3 T-cells of HIV infected individuals - reflection of dysfunction in intercellular communication due to decreasing of CD4 helper cells, which are responsible for inadequate IL-2 production (T_H1).

Keywords: activation markers of lymphocytes, flow cytometric analysis, HIV infection

Infecția cu virusul imunodeficienței umane - HIV - are, din punct de vedere imun, două efecte dramatice: distrugerea limfocitelor T helper (CD4) și activarea sistemului imun (reflectată în hipergamaglobulinemie,¹ creșterea numărului macrofagelor și creșterea % și absolută a limfocitelor T citotoxice CD8), ambele având rol în dezvoltarea clinică a SIDA.

Evoluția infecției cu HIV variază enorm de la persoană la persoană, uneori rămâne asimptomatică pentru o foarte lungă perioadă de timp, alteori SIDA se dezvoltă rapid după

infecție. Predicția modului de evoluție este foarte importantă pentru introducerea tratamentului antiretroviral și a terapiei profilactice.

Numărul limfocitelor CD4 are importanță prognostică² în aprecierea supraviețuirii bolnavilor, în special în stadiile finale ale bolii. La bolnavi cu număr absolut de CD4 crescut, prognosticul pare să fie determinat de rata de declin a CD4. Prezența unor markeri care pot "prezice" rata de descreștere a numărului absolut de CD4, încă în stadii precoce de boală, este deci utilă clinic.

Evaluarea prin citometrie de flux, folosind anticorpi monoclonali împotriva unor markeri de diferențiere situați în membranele celulare, este utilizată pentru a aprecia amploarea deficitului imun, a aprecia supraviețuirea sau pentru a indica momentul introducerii terapiei antiretrovirale, precum și eficiența tratamentului.

¹Disciplina de Biochimie Clinică-Imunologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

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

Adresă pentru corespondență Dobreanu Minodora, Disciplina de Biochimie Clinică-Imunologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr 38

În infecția HIV, expresia *in vivo* a unor markeri de activare limfocitari (CD 38, HLA DR, CD 25) este modificată.^{3,4}

CD 38 (Anti Leu-17, GM = 45 kDa) este o moleculă proteică, care catalizează formarea în ribozomi a ADPc din NADH și care se exprimă ca un marker de relativă imaturitate în limfocitele T și B, dar și în subpopulații de limfocite T activate și limfocite B transformate secretor (plasmocite).

HLA DR - marker de activare - este un heterodimer (α : 30-34 kDa; β : 26-29 kDa), exprimat comun pe suprafața limfocitelor B și a monocitelor la persoane sănătoase,⁵ mai puțin pe suprafața limfocitelor T (doar a celor activate).

CD 25 (IL-2 R, GM = 55 kDa) este exprimat pe subpopulații limfocitare T și B activate.

Dacă CD 38 este un marker de activare preexistent, a cărui expresie se amplifică odată cu activarea specifică, CD 25 și HLA DR sunt markeri induși *de novo* la activare cu diverși stimuli.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am luat în studiu 30 de copii cu vârste cuprinse între 8-12 ani:

-10 copii HIV seronegativi, cu CD4 absolut >1200 / ml,

-20 copii HIV seropozitivi, pacienți ai Clinicii de Boli Infecțioase I din Târgu-Mureș:

-10 copii infectați HIV, prezentând simptome constituționale și CD4 > 350 / ml,

-10 copii infectați HIV cu SIDA și CD4 < 50 / ml,

Valorile absolute ale limfocitelor T helper (CD4), T citotoxice (CD8) și ale raportului CD4/CD8 la cele trei loturi studiate, sunt redată în figura 1.

Metode de Laborator

Numărul absolut al limfocitelor T helper (CD3+CD4+), T citotoxice (CD3+CD8+) și raportul CD4/CD8, au fost determinate din 50 μ l sânge integral, recoltat pe EDTA K₃, utilizând tehnica directă a citometriei de flux, cu triplu marcaj de anticorpi monoclonali (kitul TriTEST CD4/CD8/CD3 de la Becton Dickinson) - 20 μ l amestec Ac anti CD4 FITC + Ac anti CD8 PE + Ac anti CD3 PerCP, în tuburi de numărare TruCOUNT (BD). Hematiile au fost lizate cu 450 μ l soluție de clorură de amoniu (FACS Lysing BD), iar analiza s-a făcut cu un citometru de flux FACScan (BD) și programul MultiSET™. Limfocitele CD3+ au fost analizate din punctul de vedere al exprimării CD4 și CD8, rezultatele fiind exprimate % și în valori absolute.

Analiza expresiei markerilor de activare pe subpopulații limfocitare, s-a efectuat cu programul computerizat CellQuest, de asemenea prin triplu marcaj, folosind pentru identificarea limfocitelor T - CD3 PE 5Cy, pentru subpopulații - CD8 PE și CD4 PE, pentru limfocitele B - CD19 PE, pentru total Leu - CD45 Per CP, iar pentru markerii de activare - CD38 FITC, CD25 FITC și HLA DR FITC, în următoarele combinații:

- CD38 FITC / CD 8 PE / CD3 PE Cy5
- CD25 FITC / CD 8 PE / CD3 PE Cy5
- HLA DR FITC / CD 8 PE / CD3 PE Cy5
- CD38 FITC / CD 4 PE / CD3 PE Cy5
- CD25 FITC / CD 4 PE / CD3 PE Cy5
- HLA DR FITC / CD 4 PE / CD3 PE Cy5
- CD38 FITC / CD 19 PE / CD45 Per CP
- CD25 FITC / CD 19 PE / CD45 Per CP
- HLA DR FITC / CD 19 PE / CD45 Per CP

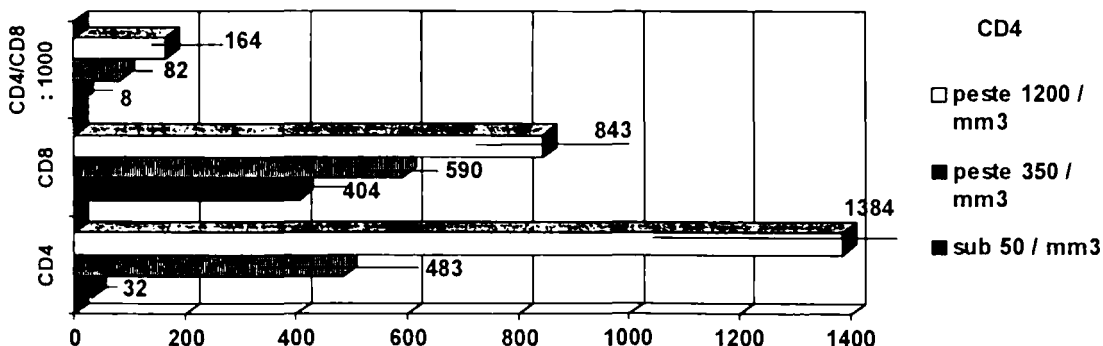


Figura 1. Valorile absolute ale limfocitelor T helper (CD4), T citotoxice (CD8) și ale raportului CD4/CD8 la cele trei loturi studiate

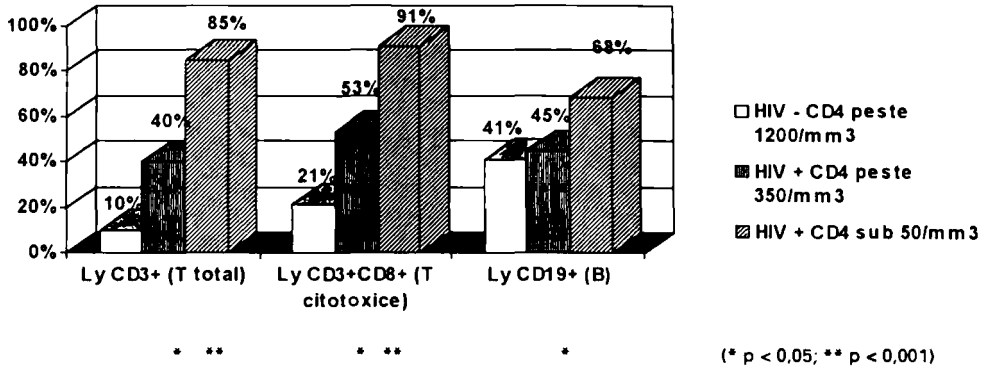


Figura 2. Expresia markerului de activare CD38 pe suprafața limfocitelor T total (CD3), T citotoxice (CD8) și limfocitelor B

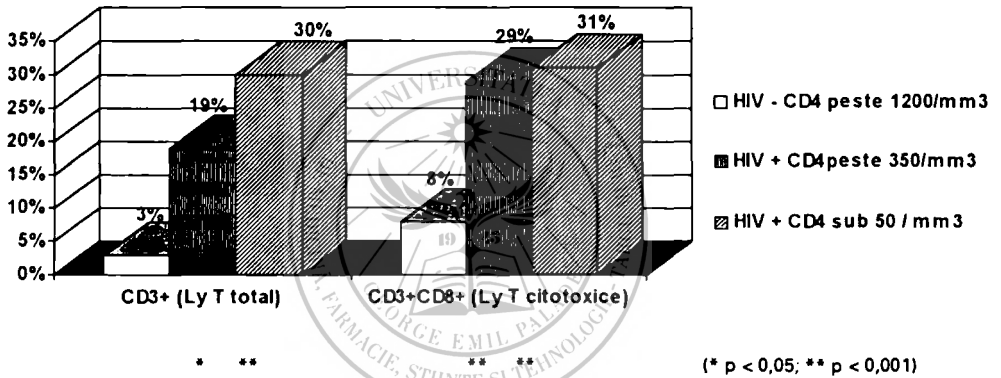


Figura 3. Expresia markerului de activare HLA DR pe suprafața limfocitelor T total (CD3) și T citotoxice (CD8)

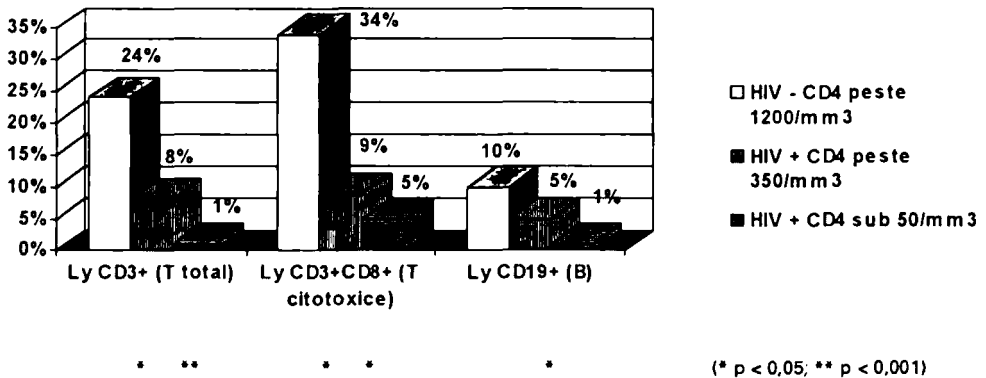


Figura 4. Expresia receptorului de IL 2 pe suprafața limfocitelor T total (CD3), T citotoxice (CD8) și a limfocitelor B

Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut comparativ, pe parametri, prin testul *t Student*.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Limfocite CD4 care exprimă CD 38 sau HLA DR, au fost observate la bolnavii SIDA (mai ales la cei netratați). După unii⁶ aceste celule activate pot reflecta sau suporta replicarea HIV. Expresia CD 25 (IL2 R) pe CD4 este sub limita de detecție.

La persoanele infectate HIV, multe *limfocite T citotoxice* (CD3+CD8+) sunt activate anormal, sau exprimă markeri de imaturitate - fenomen foarte rar în sângele periferic al persoanelor sănătoase. Proporția limfocitelor CD8+CD38+ crește progresiv cu avansarea infecției HIV, diferența fiind semnificativă statistic ($p < 0,001$) comparativ cu persoanele sănătoase (Figura 2).

Unele limfocite CD8+CD38+ sunt probabil limfocite T citotoxice anti HIV.

În stadiul terminal de boală, chiar și limfocitele B exprimă CD38 semnificativ crescut ($p < 0,05$), acestea fiind subpopulații B transformate secretor.

Proporția limfocitelor CD8+HLA DR+ este mică la persoanele sănătoase (maximum 8-10%), la persoane HIV pozitive reprezintă însă 20-30% din totalul CD8+ (Figura 3).

Acetea pot fi responsabile de imunitatea protectivă specifică anti-HIV.⁷ Comparativ cu stadiile inițiale, în stadiul terminal de boală creșterea nu mai este însă semnificativă.

Receptorul de IL2 (CD 25) se exprimă deficitar pe toate limfocitele T (CD3+), dar și pe limfocitele B, în stadiile finale ale bolii fiind aproape inexistent (Figura 4).

Exprimarea de repaus a CD25 este fiziologic scăzută (fiind un marker de activare exprimat *de novo*). Proporția limfocitelor care exprimă CD25 poate fi un indicator al integrității funcționale a sistemului imun - la persoane cu infecție HIV numărul limfocitelor care exprimă CD25 este semnificativ redus.

CONCLUZII

1. Limfocitoza CD3+CD8+ este un fenomen comun la bolnavii infectați HIV, ceea ce explică rămânerea constantă a numărului total CD3+, în ciuda scăderii CD4+.

2. Expresia CD8+CD38+ și CD3+HLA DR+ este stimulată la indivizi HIV seropozitivi.

3. Expresia CD3+CD25+ este diminuată la indivizi HIV seropozitivi.

4. Proporția limfocitelor T citotoxice (CD3+CD8+) care exprimă CD38, crește progresiv cu înaintarea bolii.

5. Proporția limfocitelor T citotoxice (CD3+CD8+) care exprimă markerul MHC II (HLA DR), este crescută semnificativ în stadiile inițiale ale bolii.

6. Disfuncția sistemului imun rezultată prin scăderea dramatică a limfocitelor T CD4, se manifestă printr-o sinteză deficitară a IL2, expresia receptorului IL2 (CD 25) fiind redusă semnificativ pe suprafața limfocitelor T.

7. Expresia markerilor de activare CD38, HLA DR și CD25, sunt probabil elemente de prognostic în evoluția bolii.

BIBLIOGRAFIE

1. PHILLIPS AN, SABIN CA, ET AL - *CD8 lymphocyte counts and serum immunoglobulin A levels early in HIV infection as predictors of CD4 lymphocyte depletion during 8 years of follow-up*, AIDS, 1993, 7:975-980
2. TAYLOR JMG, FAHEY JL, ET AL - *CD4 percentage, CD4 number and CD4:CD8 ratio in HIV infection: Which to choose and how to use*, AIDS, 1989, 2:114-124
3. OSMOND DH, SHIBOSKI S, ET AL - *Immune activation markers and AIDS prognosis*, AIDS, 1991, 5:505-511
4. LEVACHER M, HULSTAERT F ET AL - *The significance of activation markers on CD8 lymphocytes in human immunodeficiency syndrome: staging and prognostic value*, Clin Exp Immunol, 1992, 90:376-382
5. LOKEN MR, SHASH VO ET AL - *Flow cytometric analysis of normal B lymphoid development*, Pathol Immunopathol Res, 1988:7-347
6. GIORGI JV, FAHEY JL ET AL - *Early effects of HIV on CD4 lymphocytes in vivo*, J Immunol, 1987, 138:3725-3730
7. ZUGUN F, SELI SFARTZ, CARASEVICI E - *Relevanța markerilor fenotipici pentru progresia în AIDS la copiii HIV1+*. Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia, 1995, 40:253-256

Studiul acțiunii antidepressive a unor derivați triciclici cu catenă oximinică substituită

Maria T. Dogaru¹, C. E. Vari¹, L. Morușciag²

Compușii triciclici, utilizați în special în medicația antidepressivă, se caracterizează prin prezența unui nucleu dibenzocicloheptadienic substituit. Lucrarea de față studiază 8 derivați nou sintetizați, obținuți pornind de la nucleul structural al noxiptilinei, antidepressiv triciclic care diferă de amitriptilină prin înlocuirea catenei aminoalchilice cu o catenă oximinică. În studiu s-au utilizat o serie de baterii de teste specifice (testul disperării - PORSOLT, actimetria, testul plăcii perforate, testul evaziunii), atât în experiment acut (după o doză unică de 50, 100 și respectiv 200 mg/kg corp, la șoareci), cât și după tratament zilnic, timp de 14 zile, folosind aceleași doze. Rezultatele experimentale au fost prelucrate statistic, utilizând testul "t" Student, precum și testul analizei de varianță (ANOVA). Cercetările farmacodinamice au evidențiat o diferență semnificativă statistic față de lotul martor în testele actimetrice și de investigare a curiozității, în experiment acut. Activitatea antidepressivă testată prin testul PORSOLT nu diferențiază semnificativ substanțele testate față de lotul martor după o doză unică, dar diferența devine evidentă ($p < 0,05$) după un tratament de 14 zile.

Cuvinte cheie: efect antidepressiv, efect sedativ, antidepressiv triciclic, catenă oximinică

The tricyclic compounds, used especially as antidepressant drugs, are chemically characterized by the presence of a dibenzocycloheptadienic substituted nucleus. This work studies eight new synthesised derivatives which were obtained from the structural nucleus of noxiptilin, an antidepressant tricyclic agent which differs from amitriptyline by the substitution of the aminoalkylic side chain with an oxyminic side chain. A series of specific tests both in acute experiments (using a single small dose of 50, 100 and 200 mg/kg in mice) and after 14 days treatment using the same daily dosage were performed such as the Porsolt test (forced swimming test), the punched plate test, the evasion test. The experimental results have been statistic processed using the "t" Student test and the analysis of variance (ANOVA) test. The pharmacological research revealed a significant statistic difference comparing with the control group in the motility test (actimetry) and in the investigation of curiosity tests in acute experiments. In the Porsolt test using the single dose protocol the difference between the tested drugs regarding the antidepressant activity comparing with the control group was not statistic significance, but after a 14 days treatment the difference becomes significant ($p < 0,05$).

Keyword: antidepressant effect, sedative effect, tricyclic antidepressants, oxyminic side chain

Larga utilizare a compușilor triciclici (dibenzocicloheptadienici și dibenzociclohepta-trienici) în medicația antidepressivă, precum și diferențele farmacocinetice și farmacodinamice mari între acești compuși,^{1,2,3,4,5} ne-au determinat să testăm printr-un screening farmacologic asupra efectelor nervos-centrale 8 derivați nou sintetizați, cu catenă laterală oximinică, din seria noxiptilinei (Figura 1).^{6,7}

Am urmărit în primul rând acțiunea antidepressivă prin testul disperării (Porsolt's forced swimming test), în experiment acut și după tratament zilnic, timp de 2 săptămâni, cu evidențierea componentei sedative sau activatoare a compușilor studiați. De asemenea, ținând cont de înruderile structurale și farmacodinamice cu alte

substanțe active pe SNC, am studiat și alte efecte psihotrope (de tip neuroleptic, anxiolitic) prin teste adecvate (testul actimetriei, testul de investigare a curiozității - testul plăcii perforate, testul evaziunii) astfel încât să se obțină o caracterizare completă din punct de vedere al efectelor farmacodinamice nervos-centrale a compușilor nou-sintetizați.^{8,9}

MATERIAL ȘI METODĂ

În toate studiile farmacodinamice efectuate am utilizat ca animale de experiență șoareci albi, cu o greutate medie de 25 ± 2 g, cărora li s-au asigurat condiții corespunzătoare, respectând normele deontologice ale experimentului pe animale de laborator și bioritmul fiziologic al acestora: temperatură ambiantă de $20 \pm 2^\circ\text{C}$, umiditate atmosferică 50%, regim alimentar standard "ad libitum".

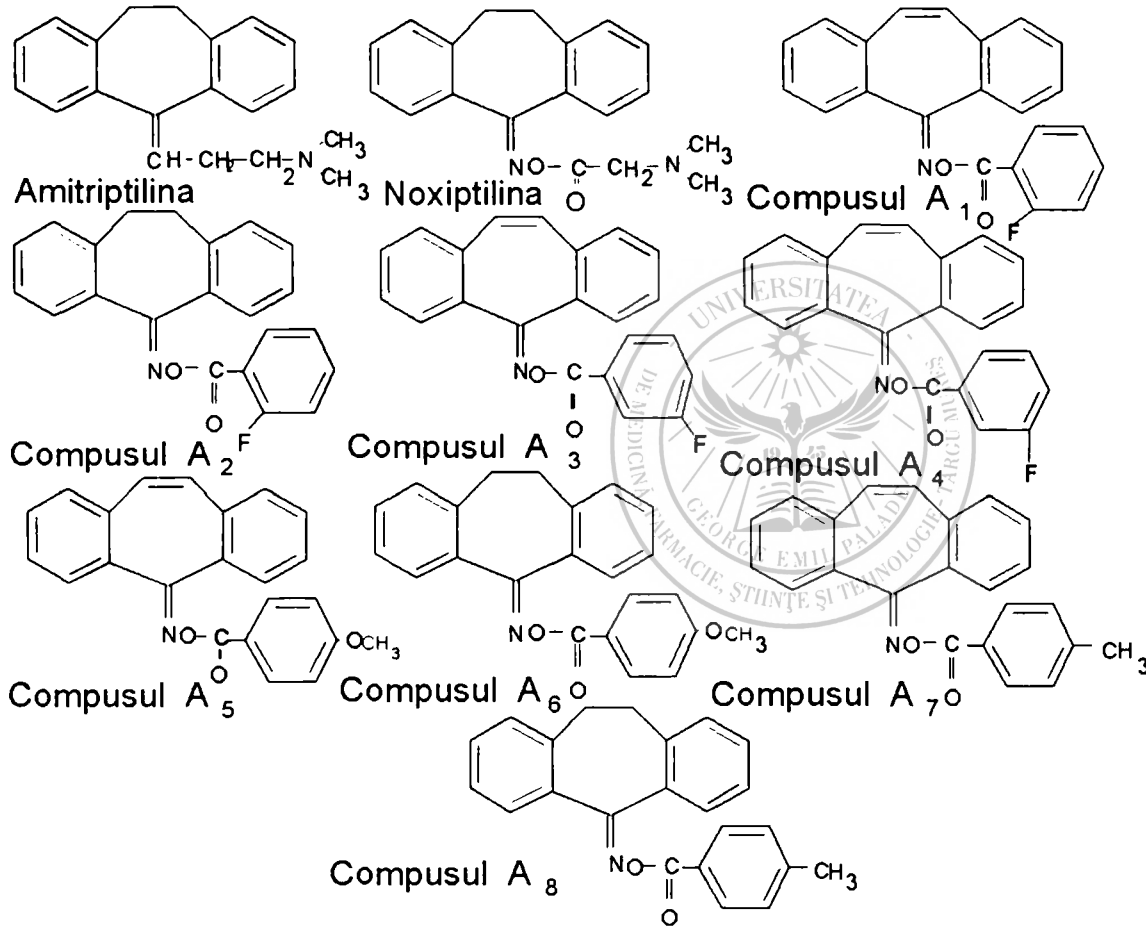
În testele de actimetrie, parametrul primordial urmărit a fost motilitatea spontană, utilizându-se un actimetru de tip "cage a écreuil". Testele de investigare a curiozității

¹Disciplina de Farmacologie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina de Chimie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București

Adresă pentru corespondență: Maria T. Dogaru, Disciplina de Farmacologie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str.Gheorghe Marinescu, Nr 38

Figura 1. Structura chimică a amitriptilinei, noxiptilinei și a celor 8 compuși triciclici de sinteză



Amitriptilina - (10,11-dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-iliden)-dimetilpropilamină

Noxiptilina - O-(*N,N*-dimetilmetilen)-5-oximino-5H-dibenzo[*a,d*]cicloheptenă

Compusul A₁ - O-(*o*-fluorobenzoil)-5-oximino-5H-dibenzo[*a,d*]cicloheptenă

Compusul A₂ - O-(*o*-fluorobenzoil)-5-oximino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]cicloheptenă

Compusul A₃ - O-(*m*-fluorobenzoil)-5-oximino-5H-dibenzo[*a,d*]cicloheptenă

Compusul A₄ - O-(*o*-fluorobenzoil)-5-oximino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]cicloheptenă

Compusul A₅ - O-(*p*-metoxibenzoil)-5-oximino-5H-dibenzo[*a,d*]cicloheptenă

Compusul A₆ - O-(*p*-metoxibenzoil)-5-oximino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]cicloheptenă

Compusul A₇ - O-(*p*-metilbenzoil)-5-oximino-5H-dibenzo[*a,d*]cicloheptenă

Compusul A₈ - O-(*p*-metilbenzoil)-5-oximino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]cicloheptenă

Tabelul I. Testul actimetriei (test de investigare a activității motorii) la administrarea unei doze unice

Medicația	Doza (mg/kgc)	Motilitatea spontană (%) după 60 min.	Efectul (%) (p<0,005)	Observații
Compusul A ₁	50	34,9 ± 2,2	- 65,1	Sedare puternică
	100	29,8 ± 1,6	- 70,2	Adinamie
	200	14,1 ± 0,6	- 85,9	
Compusul A ₂	50	32,8 ± 2,3	- 67,2	Sedare marcată
	100	27,5 ± 1,9	- 72,5	Adinamie
	200	17,6 ± 0,8	- 82,4	
Compusul A ₃	50	52,9 ± 3,3	- 47,1	În primele 15 min. agitație, apoi sedare,
	100	50,4 ± 4,1	- 49,6	adinamie, mers ataxic
	200	41,7 ± 0,5	- 58,3	
Compusul A ₄	50	64,4 ± 3,3	- 35,6	În primele 15 min. agitație, apoi comportament normal, urmat de sedare
	100	59,2 ± 2,6	- 40,8	
	200	52,6 ± 3,3	- 47,4	
Compusul A ₅	50	94,8 ± 2,4*	- 5,2*	
	100	89,2 ± 3,3	- 10,8	Sedare ușoară
	200	80,3 ± 2,1	- 19,7	
Compusul A ₆	50	72,9 ± 1,8	- 27,1	
	100	74,1 ± 0,7	- 25,9	Sedare moderată după 30 min.
	200	70,6 ± 2,4	- 29,4	
Compusul A ₇	50	84,2 ± 3,4	- 15,8	Comportament normal după 30 min., sedare după o oră
	100	78,1 ± 3,6	- 21,9	
	200	66,7 ± 3,8	- 33,3	
Compusul A ₈	50	107,3 ± 2,3*	+7,3*	Agitație, hiperexcitabilitate
	100	112,5 ± 2,7	+12,5	
	200	131,4 ± 3,2	+31,4	
Ser fiziologic	0,1ml/10g	99,8 ± 0,1	- 0,2	Lot martor absolut
Amitriptilina	25	59,5 ± 0,4	- 40,5	Martor de activitate
	50	43,9 ± 0,8	- 56,1	

Notă: rezultatele notate cu * sunt statistic nesemnificative față de lotul martor

(testul plăcii perforate, testul evaziunii) au utilizat aparatura standardizată specifică, iar în testul disperării (testul Porsolt- forced swimming test), parametrul înregistrat a fost reprezentat de timpul de imobilitate.

În testele menționate s-a utilizat în paralel câte un lot martor absolut, iar ca martor de activitate s-a administrat amitriptilina în doză de 50, respectiv 25 mg/kg corp. Rezultatele au fost interpretate statistic, considerându-le corespunzătoare doar pe cele care s-au încadrat în condițiile unei probabilități de apariție de 95% (p<0,05), conform cerințelor F.R. X.¹⁰

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Cercetările farmacodinamice au evidențiat o diferență semnificativă statistic față de lotul martor în testele actimetrice și de investigare a curiozității, în experiment acut. Cu puține excepții, la doză unică, substanțele testate demonstrează existența unei componente psihosedative, evidențiate prin diminuarea motilității spontane (Tabelul I). La continuarea tratamentului, efectul sedativ diminuează în timp, devenind nesemnificativ statistic la sfârșitul perioadei de urmărire (14 zile) (Tabelul II). Acest fenomen a fost observat și clinic, în terapia

umană, în cazul tratamentului "a la longue" cu antidepresive triciclice cu componentă sedativă.^{11,12}

Testele de investigare a curiozității (testul plăcii perforate, testul evaziunii), demonstrează, la toate substanțele studiate, după o doză unică, o diminuare a capacității de explorare, cu semnificație statistică, de intensitate mai mare decât a amitriptilinei, utilizată ca martor de activitate, acest efect diminuând în condițiile unui tratament de durată (Tabelul III).

Trebuie subliniat faptul că, în cazul derivaților fluorurați, la administrare zilnică, s-au constatat semne de toxicitate (mers ataxic, ebrios, sedare marcată) și chiar mortalitate, în tabel fiind trecute numai rezultatele în cazul cărora a supraviețuit un număr suficient de animale încât să permită un calcul statistic.

CONCLUZII

Compușii fluorurați prezintă acțiune antidepresivă, chiar în experiment acut, dar toxicitatea cumulativă nu permite un tratament pe termen lung. Deși dozele utilizate (50, 100 și 200 mg/kg corp) s-au situat mult sub DL₅₀ (parametru care caracterizează toxicitatea acută), farmacocinetica particulară a acestor

Tabelul II. Testul actimetriei (test de investigare a activității motorii) la administrarea unei doze zilnice timp de 7, respectiv 14 zile

Medicația	Doza (mg/kgc)	Motilitatea spontană (%) după 7 zile	Diminuarea motilității (%)	Motilitatea spontană (%) după 14 zile	Diminuarea motilității (%)	Observații
Compusul A ₁	50	87,3 ± 3,2	12,7	-	-	Toxicitate cumulativă marcată, mortalitate
	100	59,9 ± 4,1	40,1	-	-	
	200	-	-	-	-	
Compusul A ₂	50	80,5 ± 2,3	19,5	-	-	Toxicitate cumulativă la doze mari
	100	61,3 ± 4,2	38,7	-	-	
	200	-	-	-	-	
Compusul A ₃	50	96,4 ± 3,4	3,6	-	-	Toxicitate cumulativă marcată, mortalitate
	100	89,1 ± 5,6	10,9	-	-	
	200	82,5 ± 3,8	17,5	-	-	
Compusul A ₄	50	94,9 ± 4,7	5,1	98,1 ± 5,6	1,9	Toxicitate cumulativă la doze mari
	100	94,2 ± 3,9	5,8	96,2 ± 4,8	3,8	
	200	-	-	-	-	
Compusul A ₅	50	97,7 ± 1,7	2,3	95,4 ± 3,1	4,6	Lipsa efectului sedativ la tratament de durată
	100	96,9 ± 2,7	3,9	94,8 ± 2,7	5,2	
	200	94,9 ± 3,4	5,1	93,9 ± 3,2	6,1	
Compusul A ₆	50	97,2 ± 2,5	2,8	96,7 ± 4,7	3,3	Lipsa efectului sedativ la tratament de durată
	100	95,4 ± 3,1	4,6	94,3 ± 3,3	5,7	
	200	96,7 ± 4,7	3,3	95,1 ± 4,9	4,9	
Compusul A ₇	50	93,5 ± 3,7	6,5	95,5 ± 3,8	4,5	Lipsa efectului sedativ la tratament de durată
	100	92,7 ± 4,8	7,3	92,6 ± 5,1	7,4	
	200	90,9 ± 3,2	9,1	91,1 ± 4,5	8,9	
Compusul A ₈	50	97,9 ± 1,7	2,1	97,0 ± 2,8	3,0	Lipsa efectului sedativ la tratament de durată
	100	98,1 ± 1,3	1,9	97,5 ± 3,1	2,5	
	200	96,7 ± 2,1	3,3	96,8 ± 2,7	3,2	
Ser fiziologic	0,1ml/10g	97,6 ± 1,6	2,4	94,3 ± 2,3	5,7	Lot martor absolut
Amitriptilină	25	91,5 ± 2,6	8,5	92,1 ± 2,8	7,9	Martor de activitate – lipsit de efecte sedative pe termen lung
	50	88,7 ± 4,2	12,3	90,1 ± 3,1	9,9	

Tabelul III. Investigarea capacității de explorare în experiment acut și la administrarea unei doze zilnice timp de 7, respectiv 14 zile

Medicația	Doza (mg/kgc)	Diminuaarea capacității de investigare (%) (testul plăcii perforate)			Observații	Diminuaarea capacității de investigare (%) (testul evaziunii)			Observații
		acut	7 zile	14 zile		acut	7 zile	14 zile	
Compusul A ₁	50	68,2 ± 1,8	40,8 ± 3,2	-	La doză mare – toxicitate cumulativă	70,2 ± 4,1	51,7 ± 2,6	-	La doză mare – toxicitate cumulativă
	100	74,5 ± 3,3	49,3 ± 2,6	-		78,1 ± 3,6	50,6 ± 3,1	-	
	200	89,1 ± 4,2	-	-		80,9 ± 4,2	-	-	
Compusul A ₂	50	67,3 ± 2,6	28,3 ± 1,8	-	La doză mare – toxicitate cumulativă	65,3 ± 3,4	30,2 ± 2,2	-	La doză mare – toxicitate cumulativă
	100	70,4 ± 3,3	36,2 ± 2,6	-		73,3 ± 2,1	48,3 ± 1,7	-	
	200	97,5 ± 2,4	-	-		98,6 ± 3,2	-	-	
Compusul A ₃	50	58,7 ± 3,1	32,5 ± 3,0	-	Toxicitate cumulativă marcată	48,6 ± 4,5	38,7 ± 2,1	-	Toxicitate cumulativă marcată
	100	60,1 ± 4,1	36,8 ± 2,7	-		56,6 ± 3,1	41,3 ± 3,6	-	
	200	65,9 ± 4,3	42,8 ± 2,6	-		70,3 ± 2,6	49,6 ± 3,3	-	
Compusul A ₄	50	56,1 ± 2,1	35,2 ± 1,4	20,9 ± 1,8	La doză mare – toxicitate cumulativă	65,9 ± 3,1	40,1 ± 3,4	16,2 ± 1,2	La doză mare – toxicitate cumulativă
	100	59,3 ± 1,6	37,8 ± 2,5	30,7 ± 2,8		60,3 ± 4,2	35,6 ± 1,8	26,5 ± 1,1	
	200	64,1 ± 3,2	-	-		62,9 ± 3,2	-	-	
Compusul A ₅	50	49,2 ± 4,0	8,7 ± 3,5	3,1 ± 4,4	La doze repetate, capacitatea de investigare revine la valori normale (valori statistice nesemnificative față de lotul martor)	73,2 ± 4,1	4,6 ± 2,1	4,9 ± 0,5	La doze repetate, agilitatea animalelor revine la valori normale (valori statistice nesemnificative față de lotul martor)
	100	53,3 ± 2,6	9,1 ± 2,1	3,3 ± 3,3		70,1 ± 4,6	3,3 ± 3,3	6,3 ± 0,3	
	200	66,6 ± 3,1	8,6 ± 1,4	4,6 ± 1,7		78,2 ± 2,6	4,7 ± 1,7	6,5 ± 0,3	
Compusul A ₆	50	43,3 ± 2,6	7,5 ± 1,7	2,8 ± 2,2	La valori normale (valori statistice nesemnificative față de lotul martor)	50,5 ± 2,6	3,5 ± 2,2	3,7 ± 1,7	La valori normale (valori statistice nesemnificative față de lotul martor)
	100	59,1 ± 1,8	8,2 ± 1,6	3,6 ± 1,4		49,8 ± 4,3	4,3 ± 3,2	4,9 ± 2,2	
	200	73,8 ± 3,3	9,9 ± 0,6	4,8 ± 1,1		70,2 ± 3,3	5,2 ± 4,2	4,6 ± 4,1	
Compusul A ₇	50	50,8 ± 1,8	6,3 ± 3,2	3,6 ± 0,8	La valori normale (valori statistice nesemnificative față de lotul martor)	60,1 ± 3,2	3,6 ± 0,7	3,8 ± 3,1	La valori normale (valori statistice nesemnificative față de lotul martor)
	100	68,1 ± 3,3	5,6 ± 3,1	4,2 ± 2,1		67,9 ± 2,7	3,3 ± 1,1	4,2 ± 3,1	
	200	87,5 ± 2,6	7,1 ± 2,6	5,3 ± 2,2		82,3 ± 4,2	5,9 ± 1,5	4,6 ± 2,3	
Compusul A ₈	50	33,7 ± 3,1	2,8 ± 2,1	2,2 ± 0,7	La valori normale (valori statistice nesemnificative față de lotul martor)	48,2 ± 4,1	2,6 ± 2,3	2,6 ± 3,1	La valori normale (valori statistice nesemnificative față de lotul martor)
	100	49,8 ± 1,7	4,6 ± 3,2	2,5 ± 1,0		59,5 ± 3,2	2,3 ± 1,3	2,3 ± 0,8	
	200	60,5 ± 4,2	4,8 ± 4,1	2,9 ± 2,3		74,3 ± 3,6	3,1 ± 2,3	3,1 ± 0,5	
Ser fiziologic Amitriptilină	0,1ml/10g	2,4 ± 0,6	1,8 ± 0,5	2,2 ± 0,7	Martor Martor de activitate	3,7 ± 0,8	2,3 ± 2,1	2,3 ± 0,7	Martor Martor de activitate
	25	23,8 ± 2,1	8,2 ± 1,7	3,6 ± 2,1		28,5 ± 3,6	4,8 ± 1,1	3,7 ± 1,5	
	50	35,6 ± 3,3	9,5 ± 2,2	4,5 ± 2,2		37,6 ± 2,8	5,3 ± 1,4	4,3 ± 1,4	

Tabelul IV. Studiul activității antidepressive prin testul PORSOLT

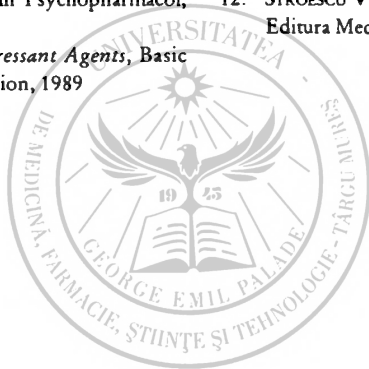
Tratament	Doză (mg/kgc)	Administrare acută		Tratament – 7 zile		Tratament – 14 zile	
		Timp de imobilitate T.I. (sec.)	Diminuarea T.I. (%)	Timp de imobilitate T.I. (sec.)	Diminuarea T.I. (%)	Timp de imobilitate T.I. (sec.)	Diminuarea T.I. (%)
Compusul A ₁	50	182,4 ± 2,2	9,9	80,4 ± 3,2	60,8	-	-
	100	112,3 ± 1,6	44,5	58,6 ± 4,3	71,4	-	-
	200	98,5 ± 3,1	51,3	-	-	-	-
Compusul A ₂	50	102,2 ± 2,3	49,5	96,5 ± 3,7	53,0	-	-
	100	80,4 ± 3,7	60,2	63,4 ± 4,3	69,1	-	-
	200	75,8 ± 2,1	62,5	-	-	-	-
Compusul A ₃	50	187,5 ± 3,3	7,4	120,7 ± 2,1	41,2	-	-
	100	121,9 ± 2,3	39,8	92,44 ± 3,6	55,0	-	-
	200	85,6 ± 1,7	57,7	80,4 ± 2,1	60,8	-	-
Compusul A ₄	50	209,7 ± 4,3	+3,5	104,5 ± 5,3	49,1	68,5 ± 3,2	67,4
	100	157,6 ± 4,1	22,1	112,8 ± 3,2	44,2	90,4 ± 3,6	56,8
	200	140,5 ± 2,6	30,6	-	-	-	-
Compusul A ₅	50	201,7 ± 2,8	0,3	102,8 ± 3,1	49,9	83,7 ± 2,5	59,2
	100	196,5 ± 2,7	2,9	93,4 ± 2,8	54,5	68,9 ± 2,8	66,9
	200	226,8 ± 4,8	+12,0	86,5 ± 3,6	57,9	54,6 ± 3,2	73,8
Compusul A ₆	50	280,2 ± 4,2	+38,3	125,6 ± 3,3	38,8	98,7 ± 3,5	52,7
	100	246,1 ± 3,6	+21,5	80,5 ± 2,7	60,8	70,4 ± 4,1	66,2
	200	198,2 ± 4,1	2,1	95,7 ± 3,5	53,4	102,8 ± 2,8	50,7
Compusul A ₇	50	187,3 ± 2,8	7,5	107,5 ± 2,1	47,6	83,2 ± 3,7	60,1
	100	160,5 ± 3,7	20,7	91,2 ± 2,3	55,6	75,8 ± 3,2	63,6
	200	128,7 ± 2,5	36,4	75,4 ± 3,7	63,3	55,4 ± 4,1	73,4
Compusul A ₈	50	264,3 ± 3,6	+30,5	103,2 ± 3,1	49,7	85,9 ± 3,2	58,8
	100	175,4 ± 3,8	13,3	87,7 ± 2,4	57,3	60,3 ± 3,2	71,1
	200	116,2 ± 3,2	42,6	72,7 ± 3,2	64,6	78,9 ± 4,3	76,5
Ser fiziologic	0,1ml/10g	202,5 ± 0,7	-	205,6 ± 1,2	-	208,7 ± 1,8	-
Amitriptilină	25	85,2 ± 3,4	57,9	62,8 ± 4,5	69,4	53,1 ± 3,1	74,5
	50	62,3 ± 3,4	69,2	54,3 ± 3,3	73,5	38,2 ± 3,4	81,6

derivați (volumul de distribuție foarte mare, afinitatea tisulară ridicată) a evidențiat, în cazul câtorva derivați, o toxicitate destul de ridicată de tip cumulativ.

Majoritatea celorlalți compuși nu prezintă acțiune antidepressivă în experiment acut, dar la administrare zilnică, timp de 2 săptămâni, efectele antidepressive evaluate prin testul Porsolt devin evidente ($p < 0,05$) (Tabelul IV). În plus, se constată existența unui efect sedativ (antidepressiv cu componentă sedativă) foarte pronunțat la primele doze administrate, dar care devine statistic nesemnificativ la tratament pe termen lung. De aceea, recomandăm compușii notați convențional cu codul A₅, A₆, A₇ și A₈ pentru studii de farmacodinamie și farmacotoxicologie aprofundată.

BIBLIOGRAFIE

1. ANSSEAU M - *Les antidépresseurs*, Rev Méd de Liege, 1996, 51:78-84
2. COCCARO EF, SIEVER LG - *Second generation antidepressants; A comparative review*, J Clin Psychopharmacol, 1985, 25:241
3. LEO E, HOLLISTER MD - *Antidepressant Agents*, Basic and Clinical Pharmacology, 4th edition, 1989
4. LAKSHMANN M, MION LC, FRENGLEY JD - *Effective lowdose tricyclic antidepressants treatment for depressed geriatric patients: a double/blind study*, J Am Geriatr Soc, 1986, 34:421
5. MAITRE L, SOUS LA RÉDACTION L SCHORDERET - *Antidépresseurs et lithium*, Pharmacologie, Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 2^{ème} édition, Paris, 1990:356-370
6. MORUȘCIAG L, MISSIR AL - *Sinteze în seria dibenzocicloheptatrienelor*, Farmacia, 1997, 45:41-44
7. MORUȘCIAG L, MISSIR AL, CHIRIȚA I - *Sinteze în seria dibenzocicloheptadienelor*, Farmacia, 1997, 43:41-44
8. SIMIONOVICI M, CÂRSTEA AL, VLĂDESCU C - *Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor*, Editura Medicală, București, 1983
9. DOGARU MARIA T, FESZT G, VARI CE, MĂRUȘTERI M - *Farmacologie experimentală*, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș, 1998
10. ***** - *Farmacopeea Română*, ediția a X-a, Editura Medicală, București, 1993
11. DOBRESCU D - *Farmacoterapie practică*, Editura Medicală, București, 1989
12. STROESCU V - *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Editura Medicală, București, 1999



Semnificația proteinuriei la pacienții cu disfuncții tiroidiene

Ioana Dulău¹, A. Șchiopu¹, J. Balázs², I. Kun²

La pacienții cu disfuncții tiroidiene (hipo- și hipertiroidism) apar frecvent modificări renale care pot determina apariția proteinuriei renale – prin diferite mecanisme. În unele cazuri, etiologia bolii tiroidiene și renale este aceeași; în aceste cazuri, proteinuria nu este strict legată de disfuncția tiroidiană. Din aceste motive, analiza electroforetică a proteinuriei se impune, determinarea cantitativă nefiind necesară. Am determinat cantitativ proteinuria, prin spectrofotometria la 280 nm, imunoglobulinele urinare A, G și M prin dublă imnodifuziune, și am analizat calitativ proteinele urinare prin electrofocare geometrică. Aceste teste au fost efectuate la 40 pacienți spitalizați în Clinica Endocrinologie Târgu-Mureș, pentru diferite disfuncții tiroidiene. La cei 20 de pacienți cu hipotiroidism am găsit albuminurie (la 15 pacienți, din care 9 aveau albuminurie fiziologică) sau albuminurie cu diferite tipuri de globulinurie ($\beta 2$ - 2 pacienți; $\alpha 1 + \alpha 2 + \beta 1$ - 1 pacient, $\alpha 2 + \beta 1$ - 1 pacient, γ - gradient monoclonal în $\gamma 1$ - 1 pacient). La cei 20 de pacienți cu hipertiroidism am găsit albuminurie (13 pacienți, din care 10 aveau cantități fiziologice) sau albuminurie cu diferite tipuri de globulinurie ($\beta 2$ - 2 pacienți, $\alpha 2$ - 1 pacient, $\alpha 1 + \alpha 2$ - 1 pacient, $\beta 1 + \beta 2$ - 1 pacient, $\alpha 1 + \beta 1 + \beta 2$ - 1 pacient, $\alpha 2 + \beta 1 + \beta 2$ - 1 pacient). Atât la hipotiroidism cât și la hipertiroidism proteinuria era mică (sub 500 mg/24h); în unele cazuri proteinuria nu a putut fi detectată la evaluarea cantitativă. Nu am găsit imunoglobuline A, G sau M în urina acestor pacienți.

Cuvinte cheie: proteinurie, disfuncții tiroidiene

In patients with thyroid dysfunction (hypo- and hyperthyroidism) renal changes are frequent, and they can determine a renal proteinuria by different mechanisms. In some cases, the etiology for the thyroid and renal disease is the same; in these cases proteinuria is not strictly related to the thyroid dysfunction. For these reasons, electrophoretic analysis of proteinuria is indicated, the quantitative determination not being sufficient. We quantitatively determined the proteinuria by spectrophotometry at 280 nm, the urinary immunoglobulins A, G and M by double immunodiffusion and analysed the urinary proteins by geometrical electrofocusing. These tests were performed on 40 patients, hospitalized in the Endocrinology Clinic in Târgu-Mureș for thyroid dysfunction. In patients with hypothyroidism we found albuminuria (15 patients, physiologic quantities in 9 of them) or albuminuria and different types of globulinuria ($\beta 2$ - 2 patients; $\alpha 1 + \alpha 2 + \beta 1$ - 1 patient, $\alpha 2 + \beta 1$ - 1 patient, γ - monoclonal gradient in $\gamma 1$ - 1 patient). In patients with hyperthyroidism we found albuminuria (13 patients, physiologic quantities in 10 of them) or albuminuria and different types of globulinuria ($\beta 2$ - 2 patients, $\alpha 2$ - 1 patient, $\alpha 1 + \alpha 2$ - 1 patient, $\beta 1 + \beta 2$ - 1 patient, $\alpha 1 + \beta 1 + \beta 2$ - 1 patient, $\alpha 2 + \beta 1 + \beta 2$ - 1 patient). In both hypo- and hyperthyroidism the quantitative proteinuria was mild (< 500 mg/24h); in some cases no proteinuria was detected by quantitative measurement. No immunoglobulins A, G or M were found in these patients. Electrophoretic analysis of the urinary proteins is a very sensitive method, and is necessary in the assessment of the patients with thyroid dysfunction and proteinuria. Early detection of proteinuria in hyper-, and especially hypothyroidism is important in the prevention of severe renal alterations.

Key words: proteinuria, thyroid dysfunction

La pacienții cu disfuncții tiroidiene (hipo- și hipertiroidism) apar frecvent modificări renale, care pot determina, prin diferite mecanisme, o proteinurie renală.

În anumite cazuri, afecțiunile care au determinat distiroidia pot interesa concomitent și rinichii, în aceste cazuri proteinuria nefiind strict legată de disfuncția tiroidiană.

Situațiile menționate impun analiza electroforetică a proteinelor din urină ca o analiză absolut necesară, determinarea cantitativă a proteinuriei nefiind suficientă.

Algoritmul de diagnostic al proteinuriei.

Dacă proteinuria este sub 500mg/24h, există următoarele posibilități etiologice:

- infecția tractului urinar,
- febră,
- suprasolicitare fizică,
- insuficiență cardiacă,
- medicamente.¹

În aceste cazuri, proteinuria este funcțională. În lipsa acestor cauze (fără infecție urinară,

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

²Clinica Endocrinologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresă pentru corespondență: Dulău Ioana, Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș, Str Gheorghe Marinescu, Nr.38, 4300, Târgu-Mureș

fără febră, fără suprasolicitare fizică, fără insuficiență cardiacă), la o proteinurie sub 500 mg/24h intră în discuție:

-*microalbuminuria*, cauzată de diabet zaharat² sau HTA în stadiu precoce;^{3,4}

-fără microalbuminurie - se face ecografie renală și urografie intravenoasă; dacă ambele sunt *negative* - se face electroforeza urinară.

Rezultatul electroforezei urinare poate fi:

- lanțuri ușoare de imunoglobuline, semnificând o proteinurie Bence-Jones;

- lanțuri ușoare policlonale;

- mioglobulinurie;

- hemoglobinurie.

Dacă proteinuria este *glomerulară* (peste 500 mg/24 h, proteine cu greutatea moleculare mari), există posibilitatea să găsim:

-proteinurie *selectivă*, întâlnită în nefropatia cu leziuni minime ("minimal change disease"), nefropatia cu IgA;

-proteinurie *neselectivă*, întâlnită în glomeruloscleroza focal-segmentală, glomerulopatia membranară, glomerulonefrita mezangio-proliferativă, glomerulonefrita rapid progresivă, amiloidoză.

Dacă proteinuria este *tubulară* (proteine cu greutatea moleculare mici), cauzele care o determină sunt:

-fibroza interstițială,

-pielonefrita,

-insuficiența renală acută,

-insuficiența renală cronică.

Dacă proteinuria este *mixtă*, cauza cea mai frecventă care o determină este o glomerulonefrită proliferativă avansată.

Dacă ecografia renală și urografia intravenoasă sunt modificate, cauzele proteinuriei sunt nefropatia de reflux sau rinichii polichistici.

Dacă proteinuria este *peste 500 mg/24h*, cu rinichi normali ecografic și urografic, fără diabet zaharat, este indicată efectuarea puncției biopsie renală.

Rezultatul puncției biopsie renale poate indica, în combinație cu diferite analize etiologice, următoarele cauze de proteinurie:

-boală de sistem;

-glomerulonefrită primară.

Ca și în cazul proteinuriei ușoare, semnificația modificărilor la ecografia renală și urografia intravenoasă este de nefropatie de reflux sau rinichi polichistici.

MATERIAL ȘI METODĂ

Determinările au fost efectuate pe un lot de 40 de pacienți, aleși randomizat, 20 cu hipo- și 20 cu hipertiroidism, internați la Clinica de Endocrinologie din Târgu-Mureș în perioada 1998-1999.

Pacienții cu hipotiroidism au fost în majoritate femei (90%), cu limite de vârstă între 20-66 ani, media 46,5 ani.

Pacienții cu hipertiroidism au fost în exclusivitate femei, cu limite de vârstă între 17-69 ani, media 40,8 ani.

Metodele utilizate au fost:

-diagnosticul disfuncției tiroidiene;⁵

-dozarea glicemiei;

-examinări renourinare;

-dozarea proteinuriei prin spectrofotometrie la 280 nm;

-urocultura;

-ecografie renală și urografie intravenoasă în cazuri selectionate;

-electroforeza urinară prin electrofoculare geometrică (Şchiopu A, Şchiopu A. Jr.);⁶

-dozarea imunoglobulinelor A, G și M din urină prin dubla imunodifuziune.

Dozarea proteinuriei și electroforeza urinară prin electrofoculare geometrică au fost efectuate la două momente, în evoluție: la momentul stabilirii diagnosticului de disfuncție tiroidiană și la 3 luni de tratament al hipo-, respectiv hipertiroidismului.

REZULTATE

Pacienții cu hipotiroidism

Etiologia hipotiroidismului a fost de atrofie tiroidiană (posibil după tiroidită autoimună) la 8 pacienți (40%), gușă difuză la 3 pacienți (15%), gușă nodulară la 7 pacienți (35%) și iatrogenă (tratament cu radioiod) la 2 pacienți (10%) (Tabelul I). La 37,5% (3) dintre pacienții cu atrofie tiroidiană și la 33,3% (1) dintre cei cu gușă difuză s-au pus în evidență anticorpi anti-tiroidieni, de tip peroxidazic (AbTPO) și anti-tireoglobulinici (AbTg).

Hipertensiunea arterială (definită prin valori ale tensiunii arteriale peste 140/90 mmHg, conform celui de-al 6-lea Raport al Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, 1997) a fost prezentă la 4 pacienți (20%), 2 cu atrofie tiroidiană și 2 cu gușă nodulară, la care s-a exclus altă etiologie a hipertensiunii arteriale decât hipotiroidismul. În toate aceste cazuri, hipertensiunea arterială a fost predominant diastolică. Nici unul dintre pacienți nu aveau insuficiență cardiacă.

Proteinuria a fost, la momentul diagnosticului, sub 500 mg/24h la toți pacienții; la 9 pacienți (45%) proteinuria a fost sub 150 mg/24h (adică în limite fiziologice) (Tabelul I). Nu am găsit imunoglobuline A, G sau M în urină.

Tabelul I. Etiologia hipotiroidismului

Cauza hipotiroidismului	Nr. pacienți	%
Atrofie tiroidiană	8	40
Gușă nodulară	7	35
Gușă difuză	3	15
Iatrogenă	2	10
Total	20	100

Glicemia a jeun a fost în limite normale (sub 100 mg/dl) la toți pacienții; nu au existat simptome sau semne care să sugereze diabetul zaharat și nu au fost necesare teste de încărcare.

Urocultura a fost pozitivă la 5 pacienți (25%), cu bacteriurie semnificativă cu *E. coli*.

Ecografia renală a fost normală la 17 pacienți (85%); din cei 3 pacienți (15%) cu modificări ecografice, 2 aveau dilatare pielocaliceală minimă și 1 avea 2 chiste parapielice; în aceste cazuri s-a efectuat urografie intravenoasă. S-a exclus nefropatia de reflux și boala renală polichistică.

În toate cazurile s-a examinat urina prin electrofoculare geometrică. S-au găsit următoarele forme de proteinurie (Tabelul II și Figura 1):

- albuminurie la 15 cazuri (75%), din care:
- 9 (45%) în cantitate fiziologică (sub 30 mg/24h),
- 6 (30%) cu microalbuminurie (între 30-300 mg/24h);
- prezența concomitentă a albuminuriei cu diferite tipuri de globulinurie la 5 pacienți (25%):
- $\beta 2$ la 2 pacienți (10%);
- $\alpha 1 + \alpha 2 + \beta 1$ la 1 pacient (5%),
- $\alpha 2 + \beta 1$ la 1 pacient (5%),
- γ - gradient M în $\gamma 1$ la 1 pacient (5%).

Albuminuria fiziologică a fost prezentă la 4 pacienți cu atrofie tiroidiană, 2 pacienți cu gușă difuză și 3 pacienți cu gușă nodulară (Tabelul III).

Dintre cei 6 pacienți cu microalbuminurie, 4 aveau hipertensiune arterială (deci toți pacienții cu hipertensiune arterială aveau microalbuminurie), iar ca etiologie a hipotiroidismului - 2 aveau atrofie tiroidiană și ceilalți 2 - gușă nodulară.

Tabelul II. Tipuri de proteinurie la pacienții cu hipotiroidism

Tip proteinurie	Cantitate (g/24h)	Nr. pacienți	%
Albuminurie fiziologică	0.02	9	45
Microalbuminurie	0.03-0.30	6	30
Microalbuminurie + $\beta 2$	0.25-0.50	2	10
Microalbuminurie + $\alpha 1 + \alpha 2 + \beta 1$	0.40	1	5
Microalbuminurie + $\alpha 2 + \beta 1$	0.35	1	5
Microalbuminurie + γ - gradient M în $\gamma 1$	0.45	1	5
Total	-	20	100

Dintre cei 2 pacienți nehipertensivi cu microalbuminurie - unul avea atrofie tiroidiană, iar celălalt fusese tratat cu radioiod pentru hipertiroidism.

Pacienții cu microalbuminurie și $\beta 2$ -globulinurie aveau: 1 atrofie tiroidiană, și celălalt - gușă nodulară, ambii cu infecție urinară.

Pacientul cu microalbuminurie și $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - și $\beta 1$ -globulinurie avea gușă difuză.

Pacientul cu microalbuminurie și $\beta 2$ - și $\beta 1$ -globulinurie avea gușă nodulară.

Pacientul cu microalbuminurie și gradient M în $\gamma 1$ fusese tratat cu radioiod pentru hipertiroidism.

La pacienții cu atrofie tiroidiană și la cei cu gușă difuză, prezența proteinuriei patologice se corelează, în proporție de 100%, cu prezența anticorpilor antitiroidieni (de tip Ab-TPO sau Ab-Tg).

La 3 luni de la începerea tratamentului de suplimentare cu hormoni tiroidieni, proteinuria s-a redus (în limite fiziologice) la 45,4% (5) dintre pacienții care avuseseră proteinurie patologică (4 cu gușă nodulară și 1 cu gușă difuză). Restul de 54,6% (6 pacienți), dintre care 4 cu atrofie tiroidiană și 2 cu antecedente de radioiodoterapie, toți cu hipotiroidism practic "definitiv", aveau în continuare proteinurie patologică la evaluarea la 3 luni. La cei cu atrofie tiroidiană au persistat și anticorpii antitiroidieni.

Tabelul III. Tipurile de proteinurie în funcție de etiologia hipotiroidismului

Etiologia hipotiroidismului	Ab-TPO Ab-Tg	Tipul proteinuriei	Nr. pacienți	%
Atrofie tiroidiană	Nu	fA	4	20
	Da	mA	3	15
Gușă difuză	Nu	mA + $\beta 2$ -G	1	5
	Da	fA	2	10
Gușă nodulară	Nu	mA + $\alpha 1$ - + $\alpha 2$ - + $\beta 1$ -G	1	5
		fA	3	15
		mA	2	10
		mA + $\beta 2$ -G	1	5
Tratament radioiod	Nu	mA + $\alpha 2$ - + $\beta 1$ -G	1	5
		mA	1	5
		mA + $\gamma 1$	1	5
Total	4	-	20	100

Legenda tabel: fA - albuminurie fiziologică, mA - microalbuminurie, -G - globulinurie

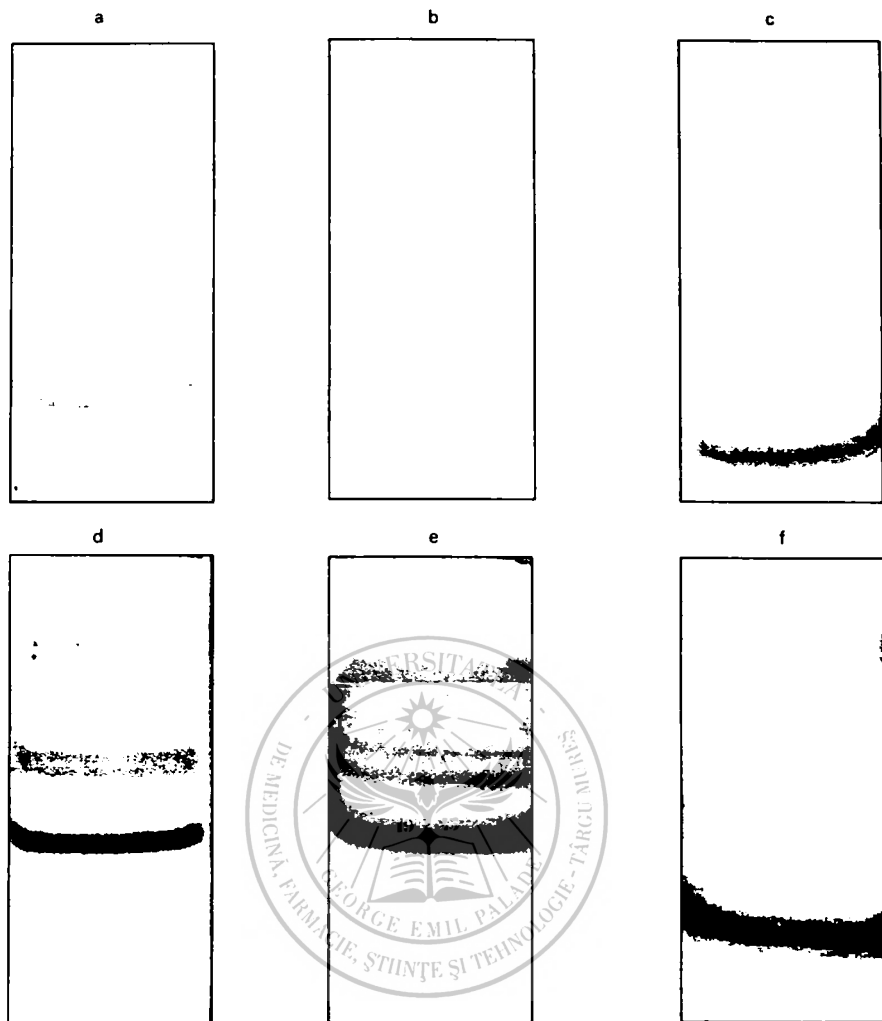


Figura 1. Tipurile de proteinurie la pacienții cu hipertiroidism, separate prin electrofoculare geometrică

Mecanismele proteinuriei în hipotiroidism

La pacienții hipotiroizienți proteinuria s-a produs prin mai multe mecanisme fiziopatologice (Figura 2).

-Autoimunitatea (ex. tiroidită cronică Hashimoto) se datorează unor anticorpi prezenți în tiroidite: anti-tireoglobulinici, anti-microsomali (AcM), Thyroid Growth Immunoglobulin (TGI), Thyrotropin Binding Inhibitory Ig (TBII), anticorpi antitiroizienți peroxidazici (AbTPO).⁷ Apar complexe imune circulante și poate exista, concomitent, glomerulonefrita cu complexe imune.⁸ Acest mecanism a fost implicat la cei 4 (40%) pacienți cu atrofie tiroidiană și anticorpi antitiroizienți și la pacientul cu gușă difuză și anticorpi antitiroizienți (AbTg și AbTPO). Toți acești pacienți aveau concentrații crescute ale complexelor imune circulante serice.

-Anomaliile structurale renale care apar la hipotiroizienți sunt îngroșarea membranei bazale glomerulare și tubulare, prin depunere de substanțe bogate în mucopolizaharide. Mucopolizaharidele se depun și în vasele sanguine renale, mezangiul glomerular și interstițiul tubular. Histologic se observă vacuolizarea și incluziunile PAS- pozitive. Aceste modificări structurale sunt reversibile, odată cu normalizarea funcției tiroidiene.^{9,10} Dintre pacienții studiați, 1 cu gușă nodulară (cu microalbuminurie și α 2-, β 1-globulinurie) și cei 2 pacienți tratați cu radioiod au avut, probabil, proteinurie produsă prin acest mecanism (total 30%).

-Infecția urinară este mai frecventă la hipotiroizienți, datorită scăderii generale a rezistenței antiinfecțioase.^{11,12} În acest caz proteinuria este "postrenală" (uromucoid Tamm-

Horsfall, enzime, IgA secretorii etc.).¹³ Pacientul cu gușă nodulară și microalbuminurie cu β_2 -globulinurie a avut infecția urinară ca etiologie a proteinuriei patologice, dovadă faptul că proteinuria s-a redus în limite fiziologice după tratamentul antiseptic urinar.

-Hipertensiunea arterială, predominant diastolică, poate fi incriminată în mecanismul de producere al microalbuminuriei la pacienții cu gușă nodulară (20%). La hipotiroizidieni, din punct de vedere hemodinamic, are loc o reducere a volumului de ejeție, a debitului cardiac și a frecvenței cardiace datorită alterărilor funcționale și structurale miocardice (diminuarea contractilității și excitabilității) și, pe de altă parte, alterărilor compartimentului vascular periferic (creșterea rezistenței periferice, reducerea volenței, creșterea permeabilității capilare), ca urmare a reducerii nevoilor de oxigen prin hipometabolismul tisular. Astfel, tensiunea arterială are aspect convergent (cu diferență mică între valoarea sistolică și cea diastolică); în 20-50% din cazuri (după diferite studii), hipotiroizidienii au valori tensionale mai ridicate decât media.¹⁴ După tratamentul hipertensiunii arteriale, microalbuminuria a dispărut la pacienții studiați.

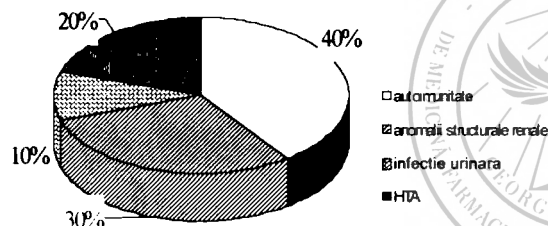


Figura 2. Mecanismele de producere a proteinuriei la hipotiroizidieni

Pacienții cu hipertiroizidism

Cauza hipertiroizidismului a fost de boală Basedow-Graves la 8 pacienți (40%), gușă multinodulară toxică la 7 pacienți (35%), iod-Basedow la 2 pacienți (10%), tiroidită subacută la 2 pacienți (10%) și adenom tiroidian toxic la 1 pacient (5%) (Tabelul IV). La 12,5% (1) dintre pacienții cu boală Basedow-Graves s-au pus în evidență anticorpi anti-tiroizidieni, de tip anti-tireoglobulinic (AbTg), și la 12,5% (1) pacient cu boală Basedow-Graves s-au pus în evidență anticorpi anti-microsomali (AbM).

Tabelul IV. Cauzele hipertiroizidismului

Cauza hipertiroizidismului	Nr. pacienți	%
Boala Basedow-Graves	8	40
Gușă multinodulară toxică	7	35
Iod-Basedow	2	10
Tiroidită subacută	2	10
Adenom tiroidian toxic	1	5
Total	20	100

Hipertensiunea arterială (definită prin valori ale tensiunii arteriale peste 140/90 mmHg, conform celui de-al 6-lea Raport al Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, 1997) a fost prezentă la 4 pacienți (20%), 1 (5%) cu boală Basedow-Graves, 2 (10%) cu gușă multinodulară toxică și 1 (5%) cu adenom toxic tiroidian, la care s-a exclus altă etiologie a hipertensiunii arteriale decât hipertiroizidismul. În toate aceste cazuri, hipertensiunea arterială a fost predominant sistolică. Nici unul dintre pacienți nu avea insuficiență cardiacă.

Proteinuria a fost, la momentul diagnosticului, sub 500 mg/24h la toți pacienții; la 12 pacienți (60%) proteinuria a fost sub 150 mg/24h (adică în limite fiziologice) (Tabelul V). Nu am găsit imunoglobuline A, G sau M în urină.

Glicemia a jeun a fost în limite normale (sub 100 mg/dl) la toți pacienții; nu au existat simptome sau semne care să sugereze diabetul zaharat și nu au fost necesare teste de încărcare.

Urocultura a fost pozitivă la 2 pacienți (10%), cu bacteriurie semnificativă cu *E. coli*.

Ecografia renală a fost normală la 18 pacienți (90%); din cei 2 pacienți (10%) cu modificări ecografice, 1 avea dilatare pielocaliceală minimă și 1 avea chiste parapielice; în aceste cazuri s-a efectuat urografie intravenoasă. S-a exclus nefropatia de reflux și boala renală polichistică.

În toate cazurile s-a examinat urina prin *electrofoculare geometrică*. S-au găsit următoarele forme de proteinurie (Tabelul V și Figura 3):

- albuminurie la 14 cazuri (70%), din care:
 - 12 (60%) în cantitate fiziologică (sub 30 mg/24h),
 - 2 (10%) cu microalbuminurie (între 30-300 mg/24h);
- prezența concomitentă a albuminuriei cu diferite tipuri de globulinurie la 7 pacienți (35%):
 - β_2 la 2 pacienți (10%);
 - $\alpha_1 + \alpha_2$ la 1 pacient (5%),
 - $\beta_1 + \beta_2$ la 1 pacient (5%),
 - $\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2$ la 1 pacient (5%),
 - $\alpha_2 + \beta_1 + \beta_2$ la 1 pacient (5%).

Tabelul V. Tipuri de proteinurie la pacienții cu hipertiroizidism

Tip proteinurie	Cantitate (g/24h)	Nr pacienți	%
Albuminurie fiziologică	0.02	12	60
Microalbuminurie	0.03-0.30	2	10
Microalbuminurie + β_2	0.17-0.50	2	10
Microalbuminurie + $\alpha_1 + \alpha_2$	0.30	1	5
Microalbuminurie + $\beta_1 + \beta_2$	0.30	1	5
Microalbuminurie + $\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2$	0.35	1	5
Microalbuminurie + $\alpha_2 + \beta_1 + \beta_2$	0.45	1	5
Total	-	20	100

Albuminuria fiziologică a fost prezentă la 6 pacienți cu boală Basedow Graves, 3 pacienți cu gușă multinodulară toxică, 1 pacient cu iod-Basedow, 1 pacient cu tiroidită subacută și 1 pacient cu adenom tiroidian toxic (Tabelul VI).

Dintre cei 2 pacienți cu microalbuminurie, toți aveau hipertensiune arterială, iar ca etiologie a hipotiroidismului – 1 avea gușă multinodulară toxică și 1 – iod-Basedow (Tabelul VI). 2 dintre pacienții hipertensivi aveau albuminurie fiziologică, cel cu boală Basedow-Graves și cel cu adenom toxic tiroidian.

Pacienții cu microalbuminurie și $\beta 2$ -globulinurie aveau: 1 gușă multinodulară toxică și 1 tiroidită subacută, ambii având și infecție urinară (Tabelul VI).

Pacienții cu microalbuminurie și $\alpha 1$ -/ $\alpha 2$ -, $\beta 1$ - și $\beta 2$ -globulinurie aveau boală Basedow-Graves (Tabelul VI).

Pacienții cu microalbuminurie și $\alpha 1$ - + $\alpha 2$ -globulinurie, respectiv $\beta 1$ - + $\beta 2$ -globulinurie, aveau gușă multinodulară toxică.

La 3 luni de la începerea tratamentului hipertiroidismului, a hipertensiunii arteriale și a infecției urinare, prin diferite metode (cel mai frecvent preparate antitiroidiene), proteinuria s-a redus (în limite fiziologice) la 50% (4) dintre pacienții care avuseseră proteinurie patologică: la cei cu microalbuminurie și hipertensiune arterială (2 pacienți) și la cei cu microalbuminurie și $\beta 2$ -globulinurie, cu infecție urinară. Restul de 50% (4 pacienți), toți cu proteinurie mixtă (albuminurie și globulinurie), aveau în continuare proteinurie patologică la evaluarea la 3 luni. Cei 25% cu boală Basedow aveau și anticorpi antitiroidieni persistenți, iar la cei 25% cu gușă multinodulară toxică persista hipertiroidismul (cu FT4 și FT3 crescuți).

Mecanisme ale proteinuriei în hipertiroidism

La pacienții hipertiroidieni se poate produce proteinurie prin mai multe mecanisme (Figura 4).

-Creșterea filtrării glomerulare (RFG) și a fluxului plasmatic renal (FPR), prin efectele hormonilor tiroidieni asupra hemodinamicii sistemice, cu vasodilatație renală consecutivă, este unul dintre mecanismele proteinuriei.^{10,15} Acesta a fost, probabil, responsabil de apariția proteinuriei mixte la pacienții cu gușă multinodulară toxică.

-Autoimunitatea este implicată în producerea proteinuriei mixte la 2 pacienți cu boală Basedow-Graves. În acest caz apar complexe imune circulante care conțin anticorpi antitiroidieni; cei potențial prezenți în boala Basedow sunt: anti-microsomal (AcM), Thyroid Stimulating Immunoglobulin (TSI), anti-tireoglobulinici (AcTg), Thyrotropin Blocking Ig (TBI); complexe imune se pot depune și în glomerulii renali, cu glomerulonefrită prin complexe imune.⁸ Dintre pacienții studiați, unul avea anticorpi AbM și unul – AbTg, cu concentrație crescută a complexelor imune circulante serice.

-Infecția urinară¹⁵ a fost prezentă la 2 pacienți hipertiroidieni, și a produs un *pattern* specific de proteinurie, care a dispărut după tratamentul infecției urinare.

-Hipertensiunea arterială – predominant sistolică – a determinat apariția microalbuminuriei^{16,17} la 2 dintre pacienții hipertensivi, dovadă faptul că tratamentul antihipertensiv a determinat reducerea proteinuriei în limite fiziologice.

Hormonii tiroidieni au efect direct cronotrop și inotrop pozitiv asupra miocardului. În hipertiroidism, datorită creșterii numărului receptorilor adrenergici, efectul propriu al hormonilor tiroidieni este "majorat" de catecolamine ("sinergismul tireo-catecolic"). Se realizează astfel un sindrom hiperkinetic manifestat prin: tahicardie, creșterea debitului cardiac, scăderea rezistenței vasculare periferice, deschiderea comunicărilor arterio-

Tabelul VI. Tipurile de proteinurie în funcție de etiologia hipertiroidismului

Etiologia hipertiroidismului	AbM	AbTg	Tipul proteinuriei	Nr. pacienți	%
Boală Basedow-Graves	Nu	Nu	fA	6	30
	Da	Nu	mA + $\alpha 1$ -G + $\beta 1$ -G + $\beta 2$ -G	1	5
	Nu	Da	mA + $\alpha 2$ -G + $\beta 1$ -G + $\beta 2$ -G	1	5
Gușă multinodulară toxică	Nu	Nu	fA	3	15
			mA	1	5
			mA + $\beta 2$ -G	1	5
			mA + $\alpha 1$ -G + $\alpha 2$ -G	1	5
			mA + $\beta 1$ -G + $\beta 2$ -G	1	5
Iod-Basedow	Nu	Nu	fA	1	5
			mA	1	5
Tiroidită subacută	Nu	Nu	fA	1	5
			mA + $\beta 2$ -G	1	5
Adenom toxic tiroidian	Nu	Nu	fA	1	5
Total	2	1	-	20	100

Legenda tabel: fA – albuminurie fiziologică, mA – microalbuminurie, -G – globulinurie

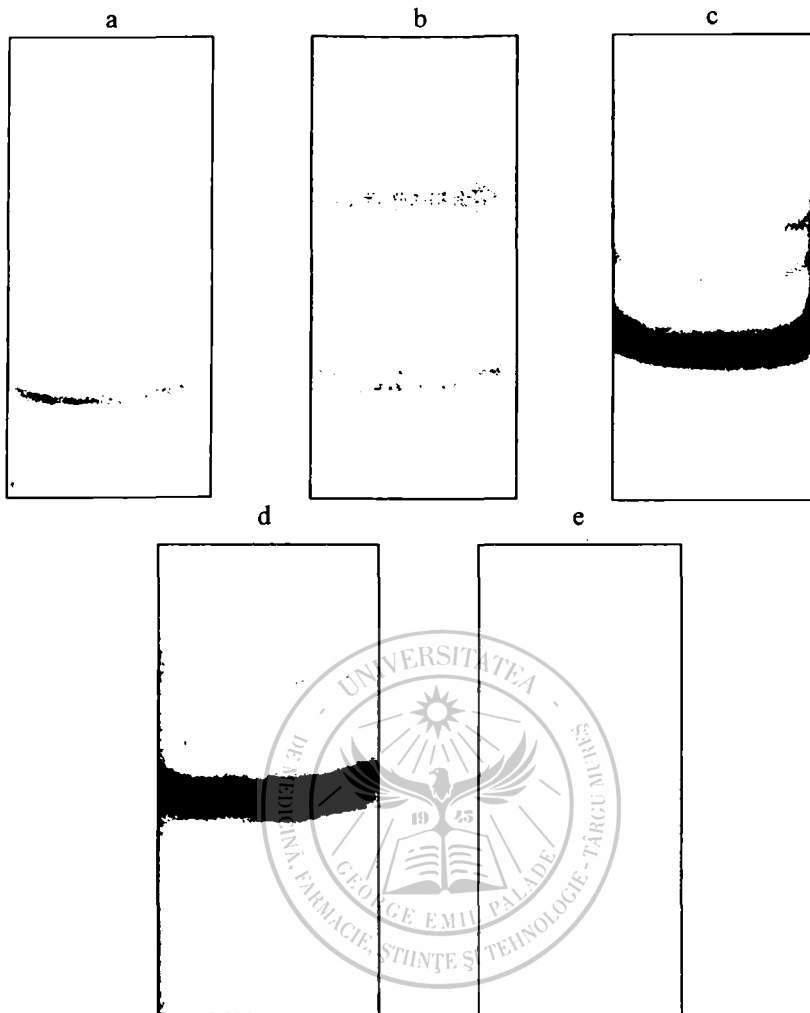


Figura 5. Tipuri de proteine urinare separate prin electrofocurare geometrică la pacienții hipotiroizi

venoase periferice, scurtarea diastolei (efecte beta-adrenergice), creșterea tensiunii arteriale sistolice (efect alfa-adrenergic). În plus, creșterea nevoilor de oxigen la nivelul țesuturilor amplifică întoarcerea venoasă. Sindromul hiperkinetic poate fi evidențiat clinic, radiologic și electrocardiografic. Manifestările cardiovasculare funcționale sunt mai frecvent întâlnite la hipertiroizienii cu vârste cuprinse între 30-50 ani.¹⁴

CONCLUZII

Analiza electroforetică a proteinelor din urină este o metodă foarte sensibilă, absolut necesară pentru investigarea bolnavilor cu disfuncții tiroidiene și proteinurie.

Incidența proteinuriei patologice la pacienții cu hipotiroidism analizați a fost de 50%.

La pacienții hipotiroizi:

-autoimunitatea, cu TPO-Ab și Tg-Ab, este responsabilă de proteinuria mixtă la 40% dintre pacienți;

-anomaliile structurale renale au produs proteinurie mixtă la 30% dintre pacienți;

-microalbuminuria se corelează cu hipertensiunea arterială (la 20%) și apare în cadrul modificărilor cardiovasculare specifice hipotiroidismului; după tratamentul antihipertensiv, proteinuria revine în limitele fiziologice;

-aparitia, pe lângă albuminurie, a fracțiunii β_2 -globulinice (la 10%), se datorează infecției tractului urinar; proteinuria se normalizează după tratamentul antiseptic urinar.

Incidența proteinuriei patologice la pacienții hipertiroizi analizați a fost de 40%.

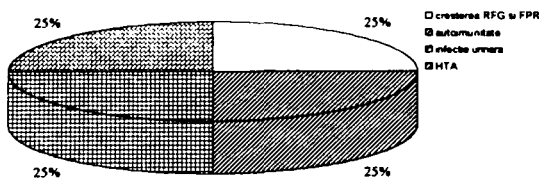


Figura 4. Mecanisme de producere a proteinuriei la hipertiroidieni

La pacienții hipertiroidieni:

-creșterea RFG și FPR a determinat o proteinurie mixtă la 25% dintre pacienți;

-autoimunitatea (cu AbM și AbTg) și CIC a produs proteinurie mixtă la 25% pacienți cu boala Basedow-Graves;

-infecția urinară este responsabilă de proteinuria cu fracțiune β 2-globulinică la 25% dintre pacienți, și care se normalizează după tratamentul antibiotic;

-hipertensiunea arterială sistolică a determinat apariția microalbuminuriei la 25% dintre pacienți, care s-a remis cu tratamentul antihipertensiv.

-Detectarea precoce a proteinuriei la pacienții cu hiper- și în special la cei cu hipotiroidism este importantă pentru prevenirea leziunilor renale severe.

BIBLIOGRAFIE

1. RISLER T, MULLER G, ROSENDAHL W - *Therapieschemata Nephrologie*, München, Urban und Schwarzenberg, 1993
2. HAASLACHER C, MULLER A, PANRADL U, WAHL P - *Mikroalbuminurien screening bei Diabetikern*, Dtsch Med Wschr, 1989, 114:980-2
3. GERBER LM, SHMUKLER C, ALDERMAN MH - *Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive white and nonwhite subjects*, Arch Intern Med, 1992, 152:373-377
4. GIACONI S, LEVANTI C, FROMMEI E ET AL - *Microalbuminuria and casual and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and mild hypertension*, Amer J Hypertens, 1989, 2:259-261
5. SMALLRIDGE RC - *Evaluation of thyroid function: blood tests*, In Becker K, ed Principles and practice of endocrinology and metabolism, Philadelphia, Lippincott, 1990:278-84
6. ŞCHIOPU A, ŞCHIOPU AJR - *Analiza proteinelor prin electrofoculare geometrică*, Brevet de invenție, 1994
7. WESTMAN KWA, ERFURTH EMT, HAGMAR L - *Increased prevalence of thyroid peroxidase antibodies (TPO-Ab) in women with glomerulonephritis*, Nephrol Dial Transpl, 1993, 8:402-6
8. CURTIS BW - *Renal response to immunological glomerular injury*, In Brenner B, Rector FC, eds The Kidney, Philadelphia, Saunders, 1996:1322-30
9. MONTENEGRO J, GONZALES O, SARACHO R - *Changes in renal function in primary hypothyroidism*, Amer J Kidney Dis, 1996, 27:195-8
10. ZIYADEH NF, KELEPOURIS E, AGUS SZ - *Effects of endocrine disease on the kidney*, In: Becker K, ed Principles and practice of endocrinology and metabolism Philadelphia, Lippincott, 1990:1529-33
11. EPISHIN AV, GRYSIV VE, VENGER EP - *Immunologic disorders in patients with primary hypothyroidism*, Vrachebnoe Delo, 1991, 6:51-53
12. SCHOENFELD PS, MYERS JW, MYERS L, LA ROCQUE JC - *Suppression of cell-mediated immunity in hypothyroidism*, Southern Medical Journal 1995, 88:347-349
13. GAO YM, GAO Y, LU GZ - *The changes of urine proteins and serum beta-2-microglobulin in autoimmune thyroid disease*, Chin J Int Med, 1994, 33:605-7
14. TOTOIANU GH - *Bolile tiroidei la adulti și copil*
15. FOSCOLO G, ROITER I, DE MENIS E - *Beta-2-microglobulin in hyperthyroidism*, Minerva Endocrinol, 1992, 17:1-5
16. KIMMEL LP - *Effects of nonrenal hormones on the normal kidney*, In Becker K, ed Principles and practice of endocrinology and metabolism, Philadelphia, Lippincott, 1990:1518-23
17. BIGAZZI R, BIANCHI ST, CAMPESE V, BALDARI G - *Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension*, Nephron, 1992, 61:94-97

Considerații privind transplantul cartilagos în rinoplastii

Carmen Friciu¹, G. Mühlhay²

Rinoplastiile de augmentare își găsesc indicația ca soluție reparatorie în cazul "nasului în șea" congenital, posttraumatic sau iatrogen (postoperator). Dintre multiplele metode de supleere a lipsei de substanță nazală, transplantul liber cartilagos întrunește o serie de calități care conferă metodei rezultate funcționale și estetice superioare. Articolul de față trece în revistă două metode de transplant cartilagos (transplantul alunecat de cartilaj septal și transplantul liber de cartilaj auricular cu acoperire fascială), prezentând și un caz rezolvat prin grefă liberă fascio-cartilaginoasă, cu grefon cartilagos din conca auriculară, acoperit cu grefă fascială liberă temporo-parietală.

Cuvinte cheie: rinoplastie, grefă cartilaginoasă, grefă fascio-cartilaginoasă

The augmentation rhinoplasties are indicated in the treatment of nasal defects (congenital or after injury). Between the methods that can be used, the free fascial and the free fascial-cartilage grafts have the best results. In this paper we discuss the technics of fascial and fascial-cartilage grafts, and we present an augmentation rhinoplasty with a fascial-cartilage graft. Keywords: rhinoplasty, free cartilage graft, free fascial-cartilage graft

Pentru a respecta principiile funcționale și estetice ale rinoplastiei moderne, chirurgul plastician trebuie să aibă cunoștințe amănunțite privind structura țesuturilor utilizate pentru plastie și detaliile referitoare la reactivitatea țesuturilor la manoperele chirurgicale (rezistență la tracțiune, tendința la sângerare, potențialul de a genera edem, granulație și cicatrizări inestetice).

Principalele dificultăți ale rinoplastiei constau în dimensiunile și calitatea implantului, alături de elasticitatea țesuturilor moi și tegumentului nazal, acest din urmă parametru fiind afectat în mod deosebit la pacienții care au suferit o rinoplastie cu caracter reductiv. De aceea este important, în rinoplastiile reductive, ca în cursul intervenției să fie menajat la maxim scheletul nazal și disecția să fie cât mai exsangă pentru a permite o bună acoperire a piramidei nazale cu părți moi și piele.

Transplantul cartilagos autolog are o serie de proprietăți care îl fac utilizabil în rinoplastiile de augmentare: viabilitate bună, ușurință în prelevare și rezistență la infecție.

Un profil nazal puternic, înalt, cu o formă adecvată, este echilibrat de vârful nazal și pentru refacerea lui este necesar atât transplantul cartilagos al vârfului nazal cât și al columelii.

Transplantul de cartilaj septal, datorită grosimii și rezistenței sale, este indicat în ridicarea și fixarea vârfului nazal și în refacerea columelii (Figura 1).

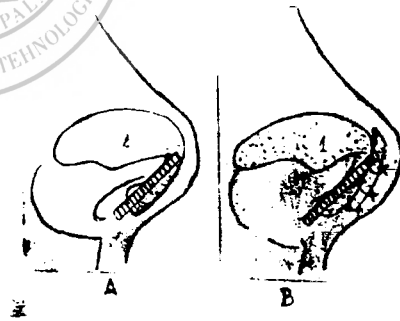


Figura 1. Ridicarea și fixarea vârfului nazal prin transplant septal (schiță)

În plastiile de vârf nazal, pentru prelevarea cartilajului septal se folosește incizia Killian, recoltându-se porțiunea mai groasă a acestuia, din regiunea adiacentă inserției septului pe vomer (porțiunea septală postero-inferioară). Dacă vârful nazal este normal, se reconstruiește doar dosul nazal, folosindu-se grefe aloplastice, autoplastice, homo sau heteroplastice.¹

Pentru plastiile columelare se folosesc porțiuni ale cartilajului septal dorsal și caudal.

¹Compartimentul Chirurgie Plastică și Reparatrice Târgu-Mureș
²Clinica O.R.L., Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
 Adresă de corespondență: Friciu Carmen, Compartimentul de Chirurgie Plastică și Reparatrice, 4300 Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

Defectul mare de substanță a piramidei nazale întâlnit în cazul nasului "în șea" congenital, posttraumatic sau postoperator, nu poate fi compensat doar prin implant de cartilaj septal, în aceste situații fiind necesară recoltarea unei grefe de dimensiuni mai mari. Acest tip de grefă poate fi prelevat din porțiunea îngroșată a pavilionului auricular, curbura cartilajului de la acest nivel fiind un element ce poate fi exploatat avantajos în reconstrucția profilului nazal.

Studiile histologice au arătat viabilitatea condrocitelor în grefonul cartilajinos la 5 ani de la implantare, indiferent dacă era prezent sau nu pericondru.¹

La pacienții cu nas în "șea" postoperator sau în cazul unui hematom sau absces de sept implantul trebuie făcut cât mai timpuriu.

Prelevarea autogrefei:

-incizie retroauriculară la nivelul antehelixului pentru prelevarea cartilajului;

-mărimea și forma transplantului sunt modelate individual pentru fiecare profil în parte.

De obicei se recoltează fragmente de 10-12mm lungime, 1-3 mm grosime, cu o latură croită concav și având la extremități două vârfuri rotunjite, pentru a se adapta mai bine în buzunărașul creat în depresiunea nazală. Grefa liberă fascială are rolul de a conferi finețea și regularitatea plastiei nazale și se recoltează din regiunea temporo-parietală situată deasupra pavilionului auricular.^{2,3} Se face o incizie elipsoidă la nivelul scalpului, evitând distrugerea foliculilor piloși și se recoltează o porțiune fascială având dimensiunile transplantului cartilajinos (Figura 2).



Figura 2. Recoltarea grefei fasciale temporo-parietale libere

Preoperator, este necesară o examinare minuțioasă a anatomiei nazale, pentru a stabili poziția și dimensiunea cât mai exactă a viitorului implant.⁴ Deoarece grefa cartilajinoasă are tendința de a se curba imediat după prelevare, aceasta va fi aplatizată prin mici incizii marginale (Figura 3).

Grefa cartilajinoasă va fi plasată printr-o decolare a țesuturilor moi de pe cartilaj și oasele nazale de la nivelul depresiunii piramidei, într-un compartiment care să aibă aceeași dimensiune cu grefa⁵ și va fi acoperită superior și lateral cu grefa fascială, pericondru fiind situat inferior.⁶

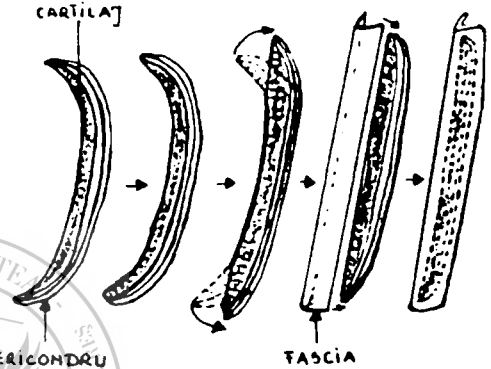


Figura 3. Îndreptarea grefei cartilajinoase și acoperirea ei cu grefă fascială

Pentru a preveni calusurile și retractorile cicatriceale postoperatorii, este necesară perfectă asamblare a grefei la oasele nazale, cu pilirea periostului cu o pilă de 3 mm.^{7,8,9}

Grefa fascială poate fi utilizată și singură, în rinoplastiile de reducere, pentru acoperirea oaselor nazale, asigurând un contur neted piramidei nazale (Figura 4).

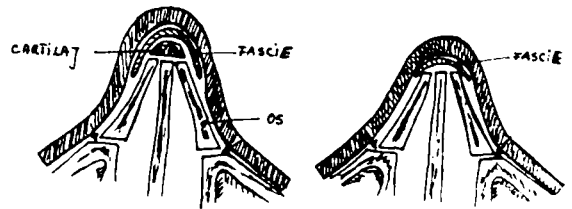


Figura 4. Plasarea grefei fascio-cartilajinoase în rinoplastia de augmentare (stânga) și grefa fascială în rinoplastia de reducere (dreapta)

Utilizarea implantelor cartilajinoase și fasciale în rinoplastii, permite obținerea unor rezultate estetice superioare, rezistență bună a plastiei și suplerea corespunzătoare a deficitului de volum.

Complicațiile postoperatorii sunt reprezentate de: resorbții parțiale ale grefei fasciale (mai ales în rinoplastii secundare și terțiare), hematoame, seroame, rejecție de cartilaj și fascie, etc. Cu o tehnică atentă, aceste complicații pot fi evitate, mai frecvent fiind semnalate resorbțiile parțiale ale grefei fasciale.

Exemplificăm rezultatele estetice ce pot fi obținute în rinoplastia de augmentare cu grefă compusă fascio-cartilajinoasă, prin cazul P.L., 35 de ani (Figura 5), operată în Clinica ORL Târgu-Mureș (Prof.Dr. Drașoveanu C-tin).

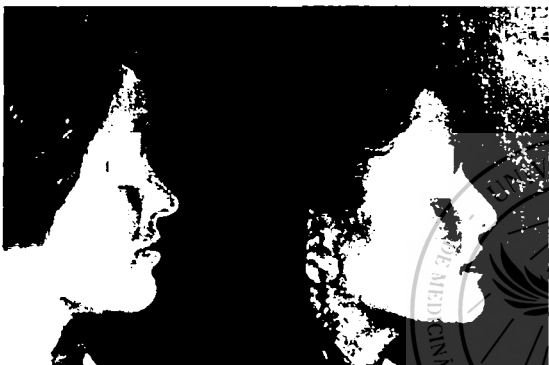


Figura 5.

CONCLUZII

Autogrefa cartilajinoasă auriculară, acoperită cu grefă fascială oferă rezultate estetice și funcționale superioare în rinoplastia de augmentare. Complicațiile pot fi în general evitate printr-o tehnică atentă.

În prezent acest procedeu a înlocuit metoda grefei cartilajinoase acoperită cu grefă dermică, această ultimă metodă fiind grevată de apariția unor chiste dermice, cu rezultate estetice inferioare.¹⁰

BIBLIOGRAFIE

1. COSTINESCU V, HOCIOTA D - *Ghid practic de rinoplastie-E*, Contact Internațional, Iași, 1993:86-88
2. NEU B - *Suture correction of the nasal tip cartilage concavities*, Plast Reconstr Surg, United States
3. BRENT B, OTT R - *Perichondro-cutaneous graft*, Plast Reconstr Surg, 1978:61-1
4. MCKINNEY P - *Sandpaper for nasal cartilage grafts*, Plast Reconstr Surg, 1982:69-565
5. ORTIZ-MONASTERIO F, OLMEDO A - *The use of cartilage grafts in primary aesthetic rhinoplasty*, Plast Reconstr Surg, 1981:67-597
6. JURI J, ELIAS J - *Ear cartilage grafts to the nose*, Plast Reconstr Surg, 1979:63-377
7. MILLER T - *Temporalis fascial grafts*, Plast Reconstr Surg, 1980:65-236
8. GUERREROSANTOS J - *Temporoparietal grafts in rhinoplasty*, Plast Reconstr Surg, 1984, 74:466-68
9. FISCHER J, GUERREROSANTOS J - *Manual of Aesthetic Surgery*, Springer Verlag, Berlin, 1985:99-112
10. REICH J - *The application of dermis grafts in deformities of the nose*, Plast Reconstr Surg, 1983:71-72

Boala neoplazică și bolnavii purtători de calculi biliari

Ana Hârșan¹, Daniela Dobriță¹, Monica Marton Popovici²,
Terezia Crăciun Mureșan³, Diana Pop Petre³

Procesul de carcinogeneză este multifactorial, neoplazia dezvoltându-se sub acțiunea combinată a unor factori endogeni și exogeni. Dintre toți factorii exogeni alimentația pare a fi factorul hotărâtor, responsabil și de apariția neuniformă a bolii canceroase, în special în localizările digestive. Deoarece 60-90% din neoplasme sunt în relație directă cu factorii exogeni, există posibilitatea unor programe profilactice eficiente. Scopul studiului nostru a fost cercetarea prevalenței bolii neoplazice, în special a celei cu localizare digestivă, la pacienții purtători de calculi biliari. Cercetarea s-a efectuat pe un lot de 17500 pacienți, internați la Clinica Medicală II Târgu-Mureș pe o perioadă de 7 ani, 440 (2,48%) suferind de o boală neoplazică, din care 152 (34,54%) au prezentat și litiază biliară confirmată ultrasonografic. Cei 152 pacienți cu litiază biliară au fost împărțiți în 2 grupe în funcție de localizarea neoplasmului: digestiv (89 - 62,68%) și extradigestiv (53 - 37,32%). Studiul evidențiază o asociere a litiazei biliare cu boala canceroasă în toate localizările, dar mai ales în localizarea digestivă. Un vârf de asociere am găsit pentru neoplasmul colorectal (29 - 32,58%, urmând în ordinea descrescândă a frecvenței: neoplasmul pancreatic (27 - 30,33%), neoplasmul gastric (17 - 19,10%), neoplasmul hepatic primitiv (13 - 14,60%) și neoplasmul vezicii biliare (3 - 3,37%). În grupa bolnavilor cu litiază biliară și localizarea extradigestivă a neoplasmului, cel mamar la femei (17 - 32,07%) și cel bronhopulmonar la bărbați (14 - 26,41%) au prezentat cea mai mare prevalență. Cuvinte cheie: litiază biliară, cancer digestiv, cancer extradigestiv

The carcinogenic process is determined by multiple causes, cancer developing due to the combined action of endogenous and exogenous factors. Of all the exogenous factors, nutrition seems to be the decisive one and the one responsible for the uneven geographical distribution of cancer, especially in digestive tract cancer. 60 to 90% of cancers are directly connected to exogenous factors, making efficient prophylactic programs possible. The purpose of this study was to determine the connection of gallstones and an increased risk of digestive tract cancer. The 7 year evaluation was made on 17500 patients of the 2nd Medical Clinic of Târgu-Mureș, 440 (2,48%) being diagnosed with cancer, of which 152 (34,54%) were also diagnosed with gallstones (confirmed by ultrasound assessment). The 152 patients were divided into two groups, according to the location of the cancer: digestive 89 (62,68%) and extradigestive 53 (37,32%). The study shows a connection between gallstones and cancer in all locations especially digestive ones. A peak was found for colorectal cancer (29 - 32,58%), followed in order of decreasing incidence by pancreatic cancer (27 - 30,33%), gastric cancer (17 - 19,10%), primitive liver cancer (13 - 14,60%) and gallbladder cancer (3 - 3,37%). In the group of patients with gallstones and extradigestive cancer, breast cancer in women (17 - 30,07%) and bronhopulmonary cancer in men (14 - 26,41%) prevailed.

Keywords: gallstones, digestive cancer, extradigestive cancer

Boala neoplazică are o etiologie plurifactorială, cancerul dezvoltându-se prin acțiunea combinată a unor factori endogeni și exogeni, ultimii având cu certitudine o pondere mai mare. Dintre toți factorii exogeni alimentația pare a avea rolul hotărâtor, în special cea bogată în grăsimi animale, cu aport crescut de colesterol, zaharuri rafinate, care sunt și factori litogenetici, favorizând apariția litiazei biliare. Incidența litiazei biliare este de aproximativ 20% din totalul populației ce depășește vârsta de 40 de

ani. Studiile epidemiologice publicate în literatura de specialitate atrag atenția asupra unei posibile relații între boala neoplazică cu localizare digestivă și bolnavii purtători de calculi biliari. Astfel s-a născut întrebarea existenței unor factori de risc comuni, a unor posibile legături între factorii litogenetici și neoplasmul cu localizare digestivă. Scopul studiului nostru a fost cercetarea prevalenței bolii neoplazice, a neoplasmului digestiv, în special cu localizare colorectală la pacienții purtători de calculi biliari.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 17500 pacienți internați în Clinica Medicală II Târgu-Mureș, pe o perioadă de 7 ani (1992-1998), 440 (2,48%) suferind de o boală neoplazică, din care 152 (34,55%) au prezentat

¹Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

Adresă pentru corespondență: Diana Pop, Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

și litiază biliară confirmată ultrasonografic, 288 (65,45%) nefiind purtători de calculi biliari.

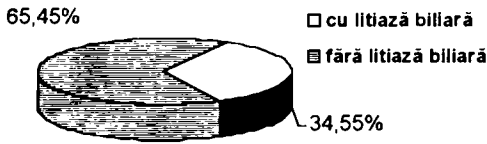


Figura 1. Repartiția bolnavilor neoplazici în funcție de asocierea cu litiază biliară

Cei 152 pacienți cu litiază biliară veziculară au fost repartizați în două grupe în funcție de localizarea neoplasmului: digestiv (89 - 62,68%) și extradigestiv (53 - 37,32%).

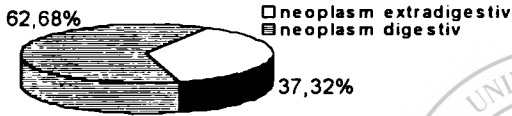


Figura 2. Repartiția bolnavilor litiatici în funcție de localizarea neoplasmului

REZULTATE

Studiul realizat evidențiază o asociere a litiazei biliare veziculare cu boala neoplazică, atât în localizarea digestivă cât și în localizarea extradigestivă. Repartiția pe sexe a lotului studiat a evidențiat predominanța sexului feminin (97 - 63,82%).



Figura 3. Repartiția pacienților pe sexe

Din cele 97 femei, 58 (59,79%) au prezentat neoplasm cu localizare digestivă și 39 (40,20%) cu localizare extradigestivă. Dintre pacienții de sex masculin (55 - 36,18%), 29 (52,72%) au prezentat neoplasm cu localizare digestivă și 26 (47,27%) cu localizare extradigestivă. Vârsta maximă a fost de 86 de ani, iar cea minimă de 34 de ani, cu o medie de vârstă de 64,15 ani.

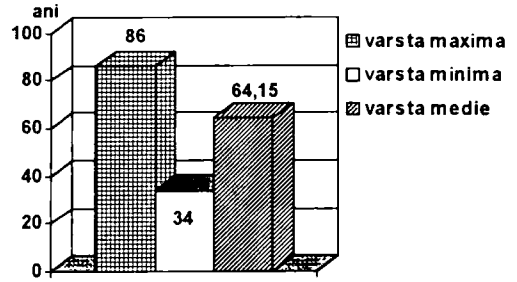


Figura 4. Limitele de vârstă în lotul studiat

Din cele 89 de cazuri cu litiază biliară veziculară și neoplasm digestiv, 27 (30,33%) au prezentat localizare pancreatică, 17 (19,10%) localizare gastrică, 13 (14,60%) localizare hepatică primitivă și 3 (3,37%) neoplasm al vezicii biliare, cu un vârf de asociere pentru neoplasmul colorectal (29 - 32,58%).

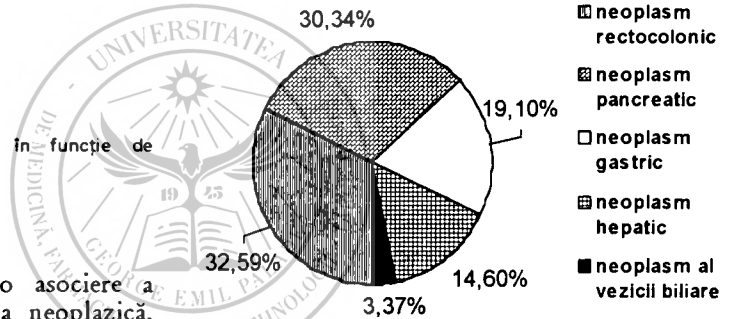


Figura 5. Repartiția bolnavilor cu litiază biliară în funcție de localizarea digestivă a neoplasmului

În grupul pacienților cu localizare extradigestivă a bolii neoplazice și litiază biliară, neoplasmul mamar la femei (17 - 30,07%) și cel bronhopulmonar la bărbați (14 - 26,41%) au prezentat cea mai mare prevalență.

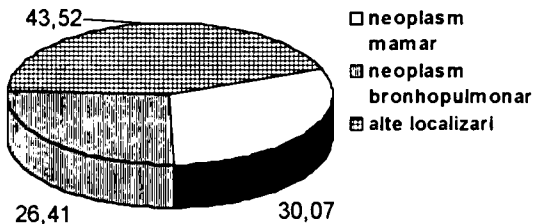


Figura 6. Repartiția bolnavilor cu litiază biliară în funcție de localizarea extradigestivă a neoplasmului

DISCUȚII

În apariția bolii canceroase concură acțiunea unor factori endogeni și exogeni. Factorii endogeni sunt reprezentați de ereditate, vârstă, sex și boli preexistente, iar factorii exogeni sunt reprezentați de factorii de mediu fizic (climat, structură geologică, poluare) și factorii de mediu cultural (obiceiuri alimentare, fumat, igienă personală, factori profesionali, factori iatrogeni, factori socioeconomi). Dintre factorii de mediu culturali, obiceiurile alimentare par a avea un rol preponderent, responsabile și de repartiția neuniformă a bolii neoplazice, în special în localizarea digestivă.

Relația dintre alimentație și cancer se prezintă sub două aspecte, efectul direct al carcinogenilor existenți în alimente (carcinogeneza directă) și sinteza in-vivo de carcinogeni (carcinogeneza indirectă) cu două laturi opuse: excesele nutriționale (în principal pentru grăsimile animale) și deficitul nutrițional (privind mai ales fibrele alimentare).

Cercetările epidemiologice semnaleză o asociere semnificativă între creșterea aportului caloric, a consumului lipidic și proteic și creșterea incidenței cancerului organelor digestive (colon, pancreas și vezica biliară). Grăsimile cresc secreția de acizi biliari în lumenul intestinal, cresc activitatea metabolică a bacteriilor intestinale și cresc concentrația acizilor biliari secundari în conținutul colic.

Alimentația exercită un efect complex asupra fiziologiei intestinale, influențând hotărâtor toți parametri, funcționali enterali: viteza de tranzit, volumul fecal, frecvența defecației, condițiile de mediu intraluminal, microflora intestinală și activitatea sa metabolică. Aportul bogat de fibre alimentare are un efect protector prin mecanisme multiple, cu realizarea a două deziderate majore: creșterea vitezei de tranzit limitând timpul de contact al carcinogenilor cu mucoasa colică și scăderea concentrației intraluminală de acizi biliari, prin modificarea traiectoriei lor metabolice. În ceea ce privește activitatea metabolică bacteriană asupra diferitelor substraturi, ia naștere un spectru foarte larg de substanțe carcinogene, mutagene și promotoare ca: acizii biliari, steroizii neutri, aminele aromatice, derivații N-nitrozați și N-hidroxi, agliconii toxici și compușii rezultați din transformarea aminoacizilor.

În literatura de specialitate există relativ puține cercetări despre corelația dintre litiaza biliară și boala neoplazică, dar au fost publicate studii care arată o asociere crescută a litiazei biliare veziculare cu cancerul colorectal și cancerul pancreatic.^{1,2} În cazuistica noastră se constată un vârf de asociere între colelitiază și cancerul colorectal, urmând la mici diferențe cancerul pancreatic și cancerul gastric.

Susceptibilitatea pentru cancerul colorectal la pacienții purtători de calculi biliari sau după colecistectomie a fost studiată intens.^{3,4,5} Cercetările efectuate sprijină ideea că factorii litogenetici, deci prezența litiazei biliare poate fi un factor de risc pentru cancerul colorectal.^{6,7,8} S-au descris numeroși factori de risc litogeni, factori care țin de teren (ereditate, sex, vârstă, afecțiuni metabolice, afecțiuni biliare veziculare cu stază) și factori de mediu. Variațiile geografice și istorice în prevalența calculilor biliari sugerează că modul de viață și în particular alimentația poate avea un rol favorizant litogen. Elementul litogen cel mai important este aportul caloric global semnificativ crescut, condiție în care crește eliminarea hepatică de colesterol. Hidrații de carbon rafinați, alături de grăsimile animale, constituie factori de risc pentru litiaza biliară.

Excesul de hidrați de carbon are un dublu efect litogen, prin supranutriție și indirect prin diminuarea sintezei de acid chenodeoxicolic datorită deficitului de fibre vegetale.⁹

CONCLUZII

În concluzie, din analiza prevalenței bolii neoplazice la pacienții purtători de calculi biliari, cea mai frecventă localizare digestivă a neoplasmului a fost cea colorectală, urmată în ordinea frecvenței de cea pancreatică și gastrică, iar cea mai frecventă localizare extradigestivă a neoplasmului a fost cea mamară la femei și cea bronhopulmonară la bărbați.

În ceea ce privește localizarea digestivă a neoplasmului la bolnavii purtători de calculi biliari, pare posibilă o corelație între cancerul colorectal și litiaza biliară. Chiar dacă această corelație nu este suficientă pentru a defini bolnavii cu litiază biliară ca un grup de risc, având în vedere asocierea destul de frecventă și a neoplasmului pancreatic și gastric se recomandă explorarea minuțioasă a întregului tract digestiv în prezența colelitiazei.

BIBLIOGRAFIE

1. JOHANSEN C, CHOW WH, JURGENSEN T ET AL - *Risk of colorectal cancer and othe cancers in patients with galstones*, Gut 1996, 39:439-443
2. CAZACU M, DEJICA D, BADEA R, LUNGOCI C, GALASIU R - *Cholelithiasis and colorectal cancer*, Romanian Journal of Gastroenterology, 1998, 1:41-43
3. REID FD, MERCER PM, HARRISON M, BATES T - *Cholecistectomy as a risk factor for colorectal cancer: a metananalysis*, Scand J Gastroenterol, 1996, 31: 160-169
4. MERCER PM, REID FD, HARRISON M, BATES T - *The relationship between cholecistectomy, unoperated gallstone disease and colorectal cancer. A necropsy study*, Scand J Gastroenterol, 1995, 30:1017-1020
5. MCFARLANE MJ, WELCH KE - *Gallstones, colecistectomy and colorectal cancer*, Am J Gastroenterol, 1993, 88:1994-1999
6. JORGENSEN T, RAFAELSEN S - *Gallstones and colorectal cancer - there is a relationship, but it is hardly due to colecistectomy*, Dis Colon Rectum, 1992, 35:24-28
7. NOVELL F, MORAL A, PASCUAL S, TRIAS M - *Is there a relationship between cholelithiasis and colorectal cancer?* Rev Esp Enferm Dig, 1995, 87:294-297
8. PAUL J, GESSNER F, WECHSLER JG ET AL - *Increased incidence of gallstones and prior colecistectomy in patients with large bowel cancer*, Am J Gastroenterol, 1992, 87:1120-1124
9. ACALVOSCHI M - *Strategii moderne în tratamentul litiazei biliare*, Ed Dacia, Cluj Napoca 1994



Aspecte ale tuberculozei pleurale în județul Mureș între anii 1994-1999

Gabriela Jimborean¹, Kinga Simon², Alina Platon², Felicia Gliga²,
L. Belean², Ioana Fontu²

Tuberculoza pleurală reprezintă una din localizările tuberculozei aflate în creștere în intervalul 1994-1999 în concordanță cu creșterea globală a tuberculozei dar și ca pondere în cadrul morbidității generale prin tuberculoză. Majoritatea cazurilor se înregistrează la adulți (90,2%) și la bărbați (66%). Confirmarea bacteriologică și histopatologică a fost dificilă, dar diagnosticul a fost stabilit pe baza criteriilor epidemiologice, clinice, testului tuberculinic, investigației biochimice și citologice a lichidului pleural, probei terapeutice. Tratamentul este complex și de lungă durată dar a permis vindecarea în toate cazurile. Prezența continuă și chiar în creștere a tuberculozei pleurale serofibrinoase în patologia pneumologică reclamă menținerea în atenția diferitelor specialităților medicale a acestei afecțiuni.

Cuvinte cheie: tuberculoză pleurală, criterii de diagnostic

The pleural tuberculosis is increasing in frequency, according with the global increase of tuberculosis and, in the same time as a real values inside the tuberculosis morbidity; we noted this increase especially between 1994-1999. This location is dominant among adults (90.2%) and males (66%). The bacteriological and histological confirmation were difficult, but the establishing the diagnostic was helped by epidemiological and clinical criteria, as well as by tuberculin reaction, biochemical and cytological exams of the exsudate and by therapeutical results. The treatment is a complex and a long-duration one, but in our group we obtained the healing in all cases. The continuous presence and the increase of the pleural tuberculosis in pneumology impose a continuous attention in the various medical specialities.

Key words: pleural tuberculosis, diagnostic criteria

Tuberculoza pleurală (TBC Pl.) reprezintă o formă de TBC extrapulmonară aflată în creștere în ultimii ani. Se apreciază că riscul de a face TBC pulmonară după un interval de 2-5 ani de la o TBC Pl. care nu a fost tratată corect este cuprins între 25 și 50%.¹

Diagnosticul corect precoce și tratamentul corect al TBC Pl. reprezintă condițiile unei vindecări fără sechele importante.

Etiologia tuberculoasă a unei colecții pleurale trebuie suspiciată mai ales la subiecții adulți tineri, dar această etiologie trebuie avută în vedere în cadrul diagnosticului diferențial al oricărei colecții pleurale, la diferite vârste.^{2,3} Cele menționate mai sus reprezintă câteva din motivele pentru care pleurezia TBC trebuie să rămână în atenția lumii medicale.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am luat în studiu toate cazurile (305) de TBC Pl. izolată, înregistrate în județul Mureș între anii 1994-1999. S-au inclus doar cazurile

de TBC Pl. izolată fără determinare tuberculoasă principală parenchimatosa (caz în care pleurezia a fost considerată complicație a TBC pulmonare). La aceste cazuri s-au analizat indicatorii de incidență în anii 1994-1999, s-a efectuat comparații cu valorile medii pe țară, s-a analizat repartitia cazurilor după sex, vârstă, confirmarea cazurilor, aportul diagnostic al criteriilor de mare probabilitate la cazurile neconfirmate bacteriologic sau histopatologic, precum și tratamentul efectuat.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Tuberculoza pleurală are o pondere redusă în cadrul morbidității generale a TBC față de TBC pulmonară, dar mai ridicată decât TBC extratoracică, situație care este întâlnită în toți anii de studiu, cu variații de la an la an, cu o valoare medie de 8,9% în intervalul studiat (Tabelul I). Analizând evoluția TBC Pl. ca pondere din totalul TBC active înregistrate în intervalul 1994-1999 în județul Mureș se poate constata o creștere față de anul 1994 (5,3%), ajungând la valori aproape dublate în 1999 (10,3%). Creșterea a fost cu 47% în 1995, cu 96% în 1996, cu 111% în 1997, cu 53% în 1998 și cu 94% în 1999.

¹Clinica Pneumologie Târgu-Mureș, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica de Pneumologie Târgu-Mureș

Adresă de corespondență: Gabriela Jimborean, Clinica Pneumofiziologie Târgu-Mureș, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

Tabelul I. Evoluția ponderii TBC pulmonare, pleurale și extrapleurale din totalul cazurilor de TBC activă înregistrate în fiecare an

Anul	Cazuri TBC activă înregistrate	TBC pulmonară		TBC Pleurală		TBC extra-respiratorie	
1994	564	491	87,1%	30	5,3%	43	7,6%
1995	549	474	86,4%	43	7,8%	32	5,8%
1996	529	442	83,6%	55	10,4%	32	6,0%
1997	553	461	83,4%	62	11,2%	30	5,4%
1998	618	530	85,7%	50	8,1%	38	6,2%
1999	634	531	83,8%	65	10,3%	38	5,9%
	3447	2929	84,9%	305	8,9%	213	6,2%

Tabelul II. Evoluția incidenței TBC pleurale în Județul Mureș

Anul	Nr. locuitori în județul Mureș	Incidența pleureziilor TBC la ‰ locuitori	
1994	607355	30	4,9‰
1995	605773	43	7,0‰
1996	606303	55	9,0‰
1997	604969	62	10,2‰
1998	602721	50	8,3‰
1999	603332	65	10,7‰

Tabelul III. Confirmarea TBC pleurale

Anul	Cazuri de TBC pleurală	Confirmarea bacteriologică din lichidul pleural		Confirmarea histopatologică		Confirmare numai prin AHC, AP, IDR, aspect clinic, examenul lichidului pleural	
1994	30	8		1		21	
1995	43	1		1		41	
1996	55	4		-		51	
1997	62	5		3		54	
1998	50	6		1		43	
1999	65	6		5		54	
	305	30	9,8%	11	3,6%	264	86,6%

Valorile din județul Mureș sunt mai mici pentru anul 1995 (7,8%) față de cele de la nivel național (10,3% în 1995) dar comparabile pentru anul 1996 cu valorile medii pe țară (Mureș 10,4%, România 10,6%) și 1999 (Mureș 10,4%, România 10,2%).^{4,5,6}

Creșterea cazurilor de TBC Pl. este un fenomen observat și de alte studii de profil și corespunde creșterii globale a tuberculozei.⁵ Un studiu efectuat în sectorul IV București între 1989 și 1998 comunică creșteri de trei ori a numărului pleureziilor tuberculoase.⁷

Incidența TBC Pl. cunoaște o creștere importantă față de anul 1994 (4,9‰) ajungând în anul 1999 (10,7‰), la valori de 2 ori mai mari - creștere cu 118% (Tabelul II).

Valorile incidenței TBC Pl. din județul Mureș sunt în 1995 (7‰) mai scăzute decât valorile medii pe țară în 1995 - 9,8‰.⁵ Creșterea incidenței localizărilor pleurale este constatată ca un fenomen general paralel cu creșterea morbidității globale prin tuberculoză, prin „liberalizarea” declarării cazurilor de pleurezii după 1989, dar și prin creșterea

formelor extrapulmonare ce cunosc ca patogeneză diseminarea limfohematogenă. În România această creștere începe după 1985 - 4,2‰ (valori medii pe țară), ajungând la 6,8‰ în 1990 și la 9,8‰ în 1995.^{1,5}

Analiza confirmării TBC pleurale din județul Mureș permite observațiile de mai jos (Tabelul III).

Procentul mediu de cazuri confirmate bacteriologic din lichidul pleural din totalul pleureziilor TBC este modest - 9,8%, fapt explicat prin paucibacilaritatea pleureziilor serofibrinoase TBC. Menționăm faptul că toate plezureziile au fost de natură sero-fibrinoasă. Cazurile de empiem pleural au survenit la forme de tuberculoză pulmonară cavitara complicată cu perforație pleurală și nu au fost cuprinse în acest lot de studiu.

Procentul mediu de confirmare este inferior față de unele comunicări din literatura de specialitate: 10-30%.⁸ I.P. Stoicescu¹ apreciază o confirmare de aproximativ 11% prin examen bacteriologic de rutină - microscopic și culturi, procent care poate crește în condițiile unei

Tabelul IV. Structura TBC Pl. în funcție de vârstă

Vârsta în ani	0-14	15-25	26-35	36-45	46-55	56-65	Peste 65
TBC pleural	305	30	95	63	60	29	14
		9,8%	31,1%	20,6%	19,6%	9,5%	4,6%

Tabelul V. Distribuția cazurilor de TBC Pl. în funcție de sex

Sex feminin		Sex masculin	
305	102	33,4%	203
			66,6

Tabelul VI. Tratamentul TBC pleurale

Tipul de tratament	Număr cazuri	%
Tratament medicamentos standard		
2luni RHZ S + 4luni RH cazuri Bk pozitiv	305	100%
2 luni RHZ + 4luni RH cazuri Bk negativ		
Evacuarea colecțiilor pleurale	305	100%
Corticoterapie	251	82,3%
Antiinflamatoare nesteroidice	54	17,7%
Gimnastică respiratorie recuperative	305	100%

metodologii laborioase la 40-50% (prin centrifugarea întregii cantități de lichid).

În literatura străină se menționează de asemenea valori modeste ale confirmării bacteriologice în pleurezia serofibrinoasă TBC: 15%;³ Davis O.D. ² citează 50% confirmare prin utilizarea unor metode moderne de însămânțare a lichidului pleural pe medii tip BACTEC.

Examenul histopatologic efectuat din piesele obținute prin puncție - biopsie pleurală (cu prelevarea unui specimen), cu ac Stoicescu sau Abrams a evidențiat granuloame tuberculoase în 11 cazuri (21% din cele 52 de cazuri investigate biptic). Procentul de confirmare histopatologică al TBC pleurale în literatura de specialitate este de 80%,¹ și de 65% citat de Murray și colab.³ la prima biopsie (cu trei-patru specimene prelevate) prin investigații corelate - examinări histopatologice și bacteriologice și de 80-90% la al doilea set de puncții biopsii.

În restul cazurilor neconfirmate bacteriologic (264 de cazuri), ca și în cazurile confirmate tardiv prin cultură stabilirea diagnosticului s-a efectuat prin coroborarea unor criterii sugestive pentru etiologia tuberculoasă larg acceptate în literatură:^{8,9,10}

-Datele epidemiologice (contact cu bolnavi de TBC, factori de risc pentru dezvoltarea îmbolnăvirii tuberculoase) prezente în 65 de cazuri - 24,6%;

-Datele clinice (debut lent și evoluție lentă înafara tratamentului, sindrom de impregnare bacilară tratant asociat) prezente la 180 de cazuri - 68,2%;

-Vârsta tânără - argument pentru TBC la cazurile sub 45 ani - 88,1%;

-Aspectul lichidului pleural (exudat serofibrinos cu proteine crescute, glucoza scăzută, predominanță limfomonocitară în sediment) 254 de cazuri- 96,2%;

-Testul tuberculinic efectuat la 152 de cazuri, pozitiv în 128 de cazuri - 84%;

-Examenul radiologic toracic a evidențiat leziuni concomitente mediastino-pulmonare: adenopatie mediastinală primară sau sechele fibro-calcare hilare sau parenchimatoase în 50 de cazuri - 18,9%;

-Evoluția nefavorabilă sub antibioterapie nespecifică administrată anterior a fost evidențiată în 282 din cazuri - 92,4% (probă terapeutică);

-Diagnosticul a fost susținut de evoluția favorabilă sub tratament antibiotic antituberculos care s-a înstituit precoce la toate cazurile, odată cu suspiciunea etiologiei tuberculoase și excluderea altei etiologii.

Analiza distribuției cazurilor în funcție de grupele de vârstă evidențiază frecvență ridicată a cazurilor la adolescenți și adulți -275 cazuri -90,2%, restul de 30 cazuri fiind copii 0-14 ani (Tabelul IV).

Se constată aglomerarea cazurilor la vârstele adolescentului și adultului tânăr (15-35 ani, 158 de cazuri - 51,7%), cu un vârf de incidență la 15-25 ani (31,1%). Cazurile sunt mai frecvente la vârsta de 45 ani (248 de cazuri-81,3%), aspect sugestiv pentru etiologia TBC și relatat de numeroase studii.^{1,3,8,10}

Peste vârsta de 45 ani frecvența etiologiei TBC scade, fiind mai comune alte etiologii cum sunt pleureziile cardiace sau neoplazice.^{1,2,3}

Pleurezia TBC a fost mai frecventă la sexul masculin (203cazuri - 66,6%), (raportul femeii/bărbați fiind de 2/1) (Tabelul V). Datele sunt comparabile cu cele din literatură.^{2,6}

Tratamentul pleureziei TBC este prezentat în tabelul VI și este în conformitate cu Programul Național de Control al Tuberculozei 1997-2000.¹¹

Evoluția TBC Pl. sub tratamentul complex a fost favorabilă cu vindecare la toate cazurile. S-au înregistrat 25 cazuri cu sechele fibroase extinse (pahipleurite) și 48 cu simfize costodiafragmatice. Nu s-a înregistrat nici un decedat.

CONCLUZII

1. Pleurezia serofibrinoasă de etiologie tuberculoasă este în creștere în ultimii ani atât ca pondere din morbiditatea generală prin tuberculoză cât și ca incidență.

2. Majoritatea cazurilor de TBC Pl. au survenit sub 45 de ani (81,3%) cu un vârf de incidență între 15-35 de ani - 31%. Cazurile sunt mai frecvente la adulți - 90,2%.

3. TBC Pl. este mai frecventă la bărbați.

4. Confirmarea bacteriologică și histopatologică a fost posibilă într-un număr restrâns de cazuri datorită paucibacilarității lichidului și specificului leziunilor din pleurezia serofibrinoasă TBC. Recomandarea puncției bioptice (indicația limitată și de necesitatea acceptului din partea bolnavului) la un număr crescut de cazuri, mai ales la vârstnici, ar permite un procent superior de confirmare a cazurilor.

5. Coroborarea unor criterii de mare probabilitate pentru etiologia TBC a permis stabilirea diagnosticului la cazurile fără confirmare.

6. Tratamentul a fost complex (antibiotic antituberculos, evacuarea colecțiilor, cortico-terapie, de recuperare prin gimnastică medicală), de lungă durată (6-8 luni) dar a fost favorabil, cu vindecare în toate cazurile.

7. Prezența continuă și chiar în creștere a TBC Pl. serofibrinoase în patologia pneumologică reclamă menținerea în atenția lumii medicale a acestei afecțiuni ca și prezența etiologiei TBC în cadrul diagnosticului diferențial al colecțiilor pleurale.

BIBLIOGRAFIE

1. GHERASIM L, CORLAN E, STOICESCU I P - *Tuberculoza. Pleurezia tuberculoasă*, Medicina internă-Bolile aparatului respirator și locomotor, Ed Med București, 1995, 1:263-341,396-408
2. DAVIES PDO - *Respiratory Tuberculosis*, Clinical tuberculosis, Ed Chapman and Hall, 1994:73-93
3. MURRAY J, NADEL A J - *Tuberculosis and other Mycobacterial diseases*, Textbook of Respiratory Medicine. Second edition 1994:1094-1161
4. STOICESCU IP, DIDILESCU C, PLOPEANU D - *Tuberculoza problemă prioritară de sănătate și în 1996*, Pneumoftiziologia, 1997, 46:97-102
5. DIDILESCU C, MARICA C - *Morbiditatea tuberculoasă, Tuberculoza în România*, Breviar epidemiologic, Ed II, Editura »Curtea Veche», 1998:5-34
6. DIȚIU L, STOICESCU I P, CORLAN E - *Aspecte particulare ale endemiei tuberculozei în România în anul 1998*, Pneumologia, 1999, 48:239-240
7. BLIDARU L, DIDILESCU CR PLOPEANU D - *Considerații de ordin clinic și epidemiologic asupra cazurilor cu TBC extrapulmonară înregistrate în sectorul IV al municipiului București în ultimii 10 ani 1989-1998*, Pneumologia, 1999, 48:237
8. PAUN R, BERCEA O - *Pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă*, Bolile aparatului respirator, Tratat de medicină internă, VolII, Ed Med București, 1983:725-737
9. PARGHEA P, BERCEA O - *Pleurezia tuberculoasă. Tratamentul tuberculozei*, Tuberculoza, Ed Muntenia, 1996:48-50,106-152
10. POPESCU M, STOICESCU IP, DIDILESCU C - *Tuberculoza pulmonară*, Pneumologie clinică, Ed Univ, "Lucian Blaga", Sibiu, 1999:5-34
11. ****Programul Național Antituberculos 1997-2000* - MS, București, 1997

Sărbătorile de iarnă, abuzurile alimentare și durerea în hipocondrul drept

Monica Marton Popovici¹, Terezia Crăciun Mureșan², Diana Pop Petre²

Durerea este simptomul cel mai frecvent întâlnit în patologia umană și cu toate acestea a fost cel mai puțin studiată. Durerea abdominală își are originea în afectarea viscerală, fie prin forțare, fie prin distensie, un rol important avându-l mecano- și chemoreceptorii. Obiectivul lucrării a fost stabilirea prevalenței epidemiologice și a impactului abuzurilor alimentare din cursul sărbătorilor de iarnă reflectate prin durere abdominală în hipocondrul drept. O perioadă de 5 ani s-au studiat 247 bolnavi, luând în considerare numai lunile decembrie și ianuarie ale fiecărui an. Criteriul de includere în studiu a fost simptomatologia dureroasă abdominală la nivelul hipocondrului drept. S-a studiat distribuția bolnavilor pe sexe, mediul de proveniență, grupele de vârstă, diagnosticul și tratamentul administrat. Afecțiunile digestive care au necesitat internare în perioada sărbătorilor de iarnă, având ca simptom dominant durerea în hipocondrul drept au fost în ordinea frecvenței: bolile vezicii biliare, bolile hepatice și bolile duodenale. Prevalența durerii în hipocondrul drept arată o netă dominanță pentru luna ianuarie (62,35%). Au fost suficiente pentru cuparea durerilor abdominale antialgicele nonopioidice și spasmoliticele. **Cuvinte cheie:** sărbătorile de iarnă, abuzurile alimentare, durerea în hipocondrul drept

Pain is the most frequent symptom in human pathology, but it has been the least studied so far. Abdominal pain is caused by visceral affection either through pressure increase in the supporting structures of the abdominal viscera (traction of the mesentery) or through distension, mechano- and chemoreceptors playing an important part. The purpose of the study was to assess the prevalence and the impact of food abuse during winter holidays, reflected in right hypocondrial pain. A 5 year study was conducted, only December and January of each year being considered. 247 patients with right hypocondrial pain complaints were assessed. The selection criteria was hypocondrial pain. Sex, residence, age group, diagnosis and medication for each patient were taken into consideration. The conditions of the digestive tract that required admittance during the winter holidays and in which right hypocondrial pain was the main symptom were: gallbladder, liver and duodenal conditions. The frequency of right hypocondrial pain occurrence in December and January shows a clear prevalence in January (62,35%), which confirms that food abuse during holidays is direct responsible. Nonopioid, opioid analgetic and antispastic medication was required for relieving abdominal pain.

Keyword: winter holidays, food abuse, right hypocondrial abdominal pain

Durerea este simptomul cel mai comun al celor aproximativ 100 de boli cunoscute astăzi. În decursul timpului s-au emis diferite definiții ale durerii. Aristotel o numea o experiență opusă plăcerii, anticii o considerau o pedeapsă divină, o ofrandă adusă zeilor, un blestem, iar filozofii o numeau o încercare a tăriei de caracter. Cea mai complexă definiție admisă și acceptată astăzi a fost elaborată de către Comitetul de Taxonomie al Societății de Studiu al Durerii (Internal Association of Study of Pain - IAPS) în anul 1979. Durerea este o experiență senzorială și emoțională dezagreabilă dată de o leziune tisulară veritabilă sau potențială sau de o descriere cu termeni ce se referă la o anumită leziune.¹

Scopul lucrării noastre a fost stabilirea prevalenței epidemiologice și a impactului abuzurilor alimentare din cursul sărbătorilor de iarnă reflectate prin durerea în hipocondrul drept.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat la Clinica Medicală II Târgu-Mureș, pe o perioadă de 5 ani (1993-1998), luând în considerare numai lunile decembrie și ianuarie ale fiecărui an, incluzând un număr de 247 pacienți, de ambele sexe și cu vârsta cuprinsă între 16 și 80 de ani. Criteriul de includere în studiu a fost simptomatologia dureroasă abdominală localizată la nivelul hipocondrului drept. S-a studiat distribuția bolnavilor pe sexe, mediul de proveniență, grupele de vârstă, diagnosticul și medicația administrată (analgetică și simptomatică).

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

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

Adresă pentru corespondență Diana Pop, Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

REZULTATE

Repartiția pe sexe a pacienților indică o predominanță a sexului feminin (135 femei - 54,65% și 112 bărbați - 45,35%, Figura 1) iar pe grupe de vârstă ne arată că 80,15% din pacienți, adică 198 sunt peste 41 de ani.

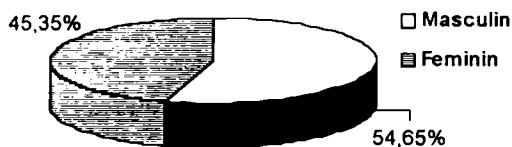


Figura 1. Repartiția pe sexe

Grupa de vârstă sub 20 de ani cuprinde 2 bolnavi (0,81%) între 21-30 de ani 22 bolnavi (8,91%), între 31-40 de ani 25 de bolnavi (10,13%), între 41-50 de ani 76 de bolnavi (27,12%), între 51-60 de ani 61 de bolnavi (24,69%) și peste 60 de ani 70 de bolnavi (28,34%).

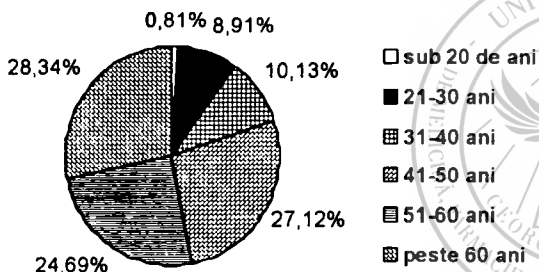


Figura 2. Repartiția pe grupe de vârstă

În funcție de mediul de proveniență, din mediul urban au provenit 162 (65,58%) pacienți, ceilalți 85 (34,42%) provenind din mediul rural (Figura 3).

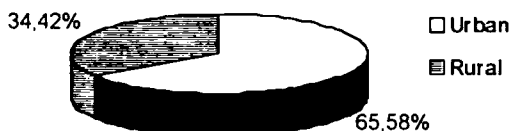


Figura 3. Repartiția bolnavilor în funcție de mediul de proveniență

Luând în considerare diagnosticul la cei 247 pacienți, durerea în hipocondrul drept a fost cauzată de următoarele afecțiuni în ordinea frecvenței: colecistita acută nelitiazică (67 - 27,12%), ulcerul

duodenal în perioadă acută (54 - 21,86%), colecistita acută litiazică (47 - 19,02%), ciroza hepatică decompensată vascular și parenchimatous (37 - 14,97%), hepatita cronică de etiologie virală sau alcoolică acompaniată de pancreatită cronică (17 - 6,88%), neoplasmul digestiv (14 - 5,66%), angiocolita acută (9 - 3,65%) și ocluzia intestinală (2 - 0,80%).

Precizăm că din totalul celor 14 cazuri diagnosticate cu neoplasmul digestiv, un caz aparține localizării esofagiene, un caz localizării hepatice primitive, 2 cazuri colonului ascendent, 5 cazuri localizării gastrice și 5 cazuri localizării la nivelul capului de pancreas.

Din totalul cazurilor studiate nu au beneficiat de nici un tratament antialgic un număr de 69 (27,93%) pacienți, 67 (27,12%) au necesitat tratament antialgic țintit, 78 (31,57%) au necesitat doar tratament simptomatic, iar 33 (13,86%) pacienți au beneficiat de tratament asociat, antialgic și simptomatic. Din totalul celor 67 de pacienți care au beneficiat de tratament analgetic țintit 27 (40,29%) au primit Piafen, 16 (23,88%) Algocalmin, 8 (11,8%) Fortral, 5 (7,46%) Paracetamol, 4 (5,97%) analgetic forte și 7 (10,44%) au necesitat administrare de tratament asociat, Algocalmin și Piafen. Tratamentul simptomatic a fost necesar la 78 pacienți și a cuprins antiemetice și spasmolitice: Metoclopramid 36 (46,15%) pacienți, Papaverină 10 (12,82%) pacienți, Scobutil 7 (8,97%) pacienți, tratament asociat Metoclopramid și Papaverină 10 (12,82%) pacienți, Metoclopramid și Scobutil 6 (7,69%) pacienți, Papaverină și Scobutil 6 (7,69%) pacienți și trimedicație (Metoclopramid, Papaverină, Scobutil) 3 (3,84%) pacienți. Medicația asociată antialgică-antiemetică a fost necesară la 33 pacienți, asocierile cele mai frecvente fiind: Metoclopramid-Algocalmin 17 (51,51%) pacienți, Metoclopramid-Piafen 16 (48,48%) pacienți.

În ceea ce privește durerea în hipocondrul drept în luna decembrie și ianuarie a celor 5 ani studiați, balanța a înclinat în fiecare an către luna ianuarie (157 - 63,56%), față de luna decembrie (90 - 36,43%, Figura 4).

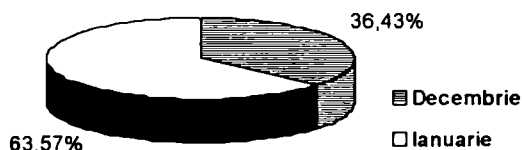


Figura 4. Repartiția în lunile studiate a incidenței durerii în hipocondrul drept

DISCUȚII

O sistematizare a tipurilor de durere a fost efectuată de către Sandu L. și include durerea somatică (nociceptivă, superficială sau profundă), durerea viscerală (prinderea unui organ), durerea neuropatică (centrală, prin leziuni medulare sau cerebrale) și durerea psihică.¹

Durerea viscerală își are originea în afectarea viscerelor, fie prin forțare, fie prin distensie, un rol important avându-l mecano- și chemoreceptorii. Factorii declanșatori ai durerii viscerale sunt distensia bruscă a capsulei organelor parenchimatoase, distensia sau spasmul viscerelor cavitare în condiții de vasospasm asociat (ischemie), acțiunea iritativă a unor stimuli chimici (suc gastric, suc pancreatic, bilă), ischemia cu formare și acumulare de substanțe cauzatoare de durere (PPS), tracțiunea mecanică și compresiunea pe mezouri, vase sau ligamente, afecțiunile inflamatorii și toxinele endogene.² Toate aceste cauze conduc la iritația directă a terminațiilor nervoase libere, sau realizează condiții metabolice locale (acidoză) care duc la descărcarea de substanțe algogene din țesuturile agresionate, mediatori ai durerii (bradikinină, histamină, serotonină, prostaglandine, polipeptid P, ioni de potasiu în exces).

Patologia dureroasă a hipocondrului drept poate ține de numeroase organe și afecțiuni ale acestuia, literatura de specialitate aducând în atenția noastră: afecțiunile biliare, duodenale și hepatice, cu o prevalență ridicată.³ Predominanța afecțiunilor biliare simptomatice este determinată probabil de bogata inervație pe care o posedă și de prezența receptorilor pentru durere, care generează durerea prin spasm (colică) și distensie (hidrocolecist, sifopatie), sau fie prin inflamație (colecistite, angiocolite).⁴ Mecanismul durerii în colica biliară constă din migrarea calculului, inflamația căilor biliare, excitarea sistemului nervos al colului vezicular și contractia spastică a vezicii biliare. Și în cazuistica noastră durerea la nivelul hipocondrului drept a fost cauzată în principal de afecțiunile vezicii biliare și a căilor biliare (123 - 49,79%). În ulcerul duodenal durerea este determinată de hiperperistaltismul musculaturii duodenale și hiperaciditate.

Ficatul nu are receptori pentru durere decât în capsula lui Glisson și în peritoneul care o acoperă, de aceea dureri de origine hepatică nu apar decât în distensiile bruște ale organului (stază hepatică instalată relativ rapid la cardiaci, congestii active) sau în procesele care ating capsula (abcese, tumori).

Menționăm că la bolnavii cu hepatită cronică și pancreatită cronică intensitatea durerii a fost mică. Cercetările au demonstrat că durerea de cauză pancreatică diminuează sau dispare paralel cu instalarea insuficienței exocrine pancreatice prin scăderea debitului secretor și astfel diminuarea presiunii intracaniculare. Astfel la subiecții cu o reducere mai mare de 90% a capacității funcționale pancreatice durerea devine rară.

În ceea ce privește tratamentul medicamentos administrat medicația analgetică a constat atât din analgetice opioide cât și nonopioide.^{5,6} Preparatele utilizate au acoperit o gamă largă, începând cu comprimate pentru administrare orală, până la fiole pentru administrare intramusculară sau intravenoasă.^{7,8,9}

CONCLUZII

1. Afecțiunile digestive care au necesitat internare în perioada sărbătorilor de iarnă, având ca simptom dominant durerea în hipocondrul drept, au fost afecțiunile vezicii biliare, afecțiunile duodenale și afecțiunile hepatice.

2. Prevalența durerilor abdominale în hipocondrul drept pentru luna decembrie, ianuarie, arată o netă dominanță pentru luna ianuarie (62,35%).

3. Pentru cuparea durerilor abdominale au fost suficiente antialgice opioide, non-opioide și spasmolitice.

4. Alimentația abuzivă din cursul sărbătorilor de iarnă este cauza principală ce determină apariția durerilor abdominale în hipocondrul drept.

BIBLIOGRAFIE

1. SANDU L - *Durerea acută și cronică*, Ed Medicală, București, 1995
2. STAMATOIU IC - *Durerea*, Ed Cerna, București, 1997
3. STERNBACH RA - *Advances in pain research and therapy*, Raven Press, New York, 1986
4. BADIU GH, TEODORESCU IG - *Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos*, Ed Medicală, București, 1997
5. STROESCU V - *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ed Medicală, București, 1988
6. SANDU L - *Cum tratăm durerea?* Ed Teora, București 1996
7. SANDU L - *Importanța tratamentului sindromului dureros*, Durerea acută și cronică, 1997, 5:7-9
8. CRISTEA I - *Terapia durerii*, Ed Medicală, București, 1996
9. DRAY A, URBAN L, DICKENSON AH - *Pharmacology of chronic pain*, Trends Pharmacol, Sci, 1994, 15:190-197

Chirurgia endoscopică funcțională la pacienții cu sinuzită cronică și astm bronșic

Lucia Muică¹, C. Drașoveanu², G. Mühlhaff², C. Florea¹

Au fost studiați 20 de pacienți cu astm bronșic și sinuzită cronică tratați prin metoda chirurgiei endoscopice funcționale. S-a urmărit impactul sinuzitei și al tratamentului chirurgical endoscopic asupra astmului bronșic. S-a constatat că 95% dintre pacienți relatează că astmul a fost influențat de sinuzită, iar 85% arată că în urma tratamentului chirurgical au înregistrat o ameliorare a bolii astmatice. La 23 pacienți care foloseau atât medicație inhalatorie cât și sistemică, 53,8% au reușit să elimine una din aceste forme de tratament. Toți pacienții (6) care foloseau numai inhalatoare au reușit să reducă doza acestora, iar 2 dintre ei au renunțat complet la ea. Unul dintre cei doi pacienți corticodependenți a reușit după tratamentul chirurgical să folosească numai intermitent steroizii. Pacienții care foloseau în mod intermitent steroizii (13), 53,8%, au reușit să renunțe la ei după tratamentul chirurgical. Numărul internărilor în spital pentru astm bronșic a fost redus cu 75%, iar cel al vizitelor medicale cu 81,3%.

Cuvinte cheie: sinuzită cronică, astm bronșic, chirurgie endoscopică funcțională

Twenty asthma patients who underwent functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis were studied. Was studied the impact of sinus disease and functional endoscopic sinus surgery on their asthma. We found that 95% reported that their asthma was worsened by their sinus disease and 85% reported that functional endoscopic sinus surgery improved their asthma. Of the 13 patients who used both inhalers and systemic medication, 53,8% were able to eliminate some of their medication. All patients (six) who used only inhalers experienced a reduction in their inhaler use and two patients were able to eliminate their inhaler completely. One of two patients who were steroiddependents was able to discontinue steroids after surgery. Of patients who used steroids intermittently (13) 53,8%, was able to eliminate the use of steroids after surgery. The number of hospital admissions for asthma was reduced with 75% and the number of the medical visits was reduced with 81,3%.

Keywords: chronic sinusitis, asthma, functional endoscopic sinus surgery

Deși existența unei relații între astmul bronșic și sinuzitele cronice a fost de mult timp recunoscută, există încă unele controverse privitoare la posibilitatea exacerbării simptomatologiei astmatice de prezența concomitentă a sinuzitelor. În studiile lor, Adinoff și Comnings¹ raportează că aproximativ 50% din pacienții cu astm bronșic prezintă modificări radiologice sinusale caracteristice sinuzitelor. Aceste observații stau la baza studiului nostru privind evoluția favorabilă a simptomatologiei astmatice în urma tratamentului chirurgical sau nechirurgical al sinuzitelor.

Deși nu am reușit să stabilim o legătură fermă de tip cauză - efect, totuși datele clinice au arătat atât la adulți cât și la copii, un înalt procentaj de ameliorare a simptomatologiei astmatice la bolnavii ale căror sinuzite de însoțire au fost tratate prin metoda chirurgiei endoscopice funcționale.² Această ameliorare a permis bolnavilor astmatici să-și reducă

considerabil medicația iar în unele cazuri să poată renunța la tratament, lucru întâlnit mai ales în cazul bolnavilor corticodependenți.

În studiul nostru medicația cu corticosteroizi orali a putut fi redusă considerabil la 65% dintre pacienți și eliminată complet la o treime din ei după tratamentul medicamentos și - sau chirurgical al sinuzitelor.

Procedeele chirurgicale folosite în acest studiu au fost meatomia mijlocie, antrostomia intranasală și sferoetmoidectomia intranasală.

Datorită îmbunătățirii cercetărilor în patogeniza sinuzitelor, ca rezultat al lucrărilor lui Messerklinger, chirurgia endoscopică sinusală funcțională (FESS) a fost procedeu terapeutic de elecție pentru sinuzitele cronice și recurente cauzate de anomalia structurală a unității osoase - meatale, și care nu au răspuns la un tratament medicamentos corespunzător.

În literatura de specialitate, Kennedy,⁶ Stammberger¹¹ și Posawetz¹¹ menționează de asemenea îmbunătățirea simptomatologiei bolnavilor astmatici, reducerea și în unele cazuri abolirea medicației antiastmatice în urma tratamentului chirurgical endoscopic al sinuzitelor.

¹Clinica ORL Târgu-Mureș

²Clinica ORL, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresă pentru corespondență: Lucia Muică, Clinica ORL Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr 34

Scopul acestui studiu este de a arăta rezultatele noastre obținute în urma tratamentului chirurgical endoscopic al sinuzitelor la bolnavii cu astm bronșic.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au intrat în studiu 33 de bolnavi cu astm bronșic cunoscut și cu sinuzită cronică care au fost supuși unei intervenții chirurgicale de tip FESS. După operație și externare au răspuns chestionarului nostru doar 20 de bolnavi.

Diagnosticul de astm bronșic a fost menționat de pacient la primul consult ORL, iar diagnosticarea inițială și tratamentul medicamentos specific fiecărui caz au aparținut medicului internist.

La toți acești pacienți tratamentul medicamentos al sinuzitelor eșuase. Acest tratament a constat în 2-4 săptămâni de antibioterapie, completată cu corticoterapie intranasală, cure scurte de decongestionante nazale sistemice și locale, evaluarea stării de alergie a pacientului, tratamentul corespunzător al acesteia.

Din cei 20 de pacienți luați în studiu, 55% au fost bărbați, iar 45% femei.

Tabelul I.

Bărbați		Femei		Total	
Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
11	55	9	45	20	100

Vârsta medie a pacienților a fost de 48 de ani cu o variație între 16 și 72 ani.

Trei dintre pacienți prezentau triada simptomatică Vidal.

Pacienții cu fibroză chistică și imobilitate ciliară primară nu au fost incluși în studiu. La toți pacienții s-a făcut o evaluare preoperatorie constând într-o anamneză amănunțită, un examen ORL complet, multiple examinări endoscopice nazale în scop diagnostic, o evaluare a stării alergice și în 4 cazuri, computer - tomografie coronară.

Evaluarea alergiei s-a realizat printr-o anamneză detaliată, teste cutanate de sensibilitate pentru alergenele perene și sezoniere. La pacienții găsiți pozitivi la testarea cutanată s-a început un tratament care a constat în scoaterea bolnavului din mediul cu alergeni și tratament farmacologic. Scopul tratamentului a fost de a putea controla simptomatologia

alergică, ceea ce s-a și realizat la cele mai multe dintre cazuri înainte de tratamentul chirurgical.

Tehnica chirurgicală folosită a fost infundibulotomie, antrostomie intranasală, sfenoetmoidectomie intranasală.

Toți pacienții au fost urmăriți săptămânal postoperator până la vindecarea completă. Ulterior controlul s-a efectuat la 3 luni, la 6 luni și la un an, perioada medie de urmărire a bolnavilor a fost de 29,3 luni cu o rată între 7 și 47 de luni. La fiecare examen clinic s-a efectuat o edoscopie nazală. Toți pacienții au fost tratați cu steroizi intranasali 3 luni după operație, iar pacienții cu polipoză nazală asociată, timp de 6 luni.

La fiecare examinare s-au notat următoarele date:

- istoricul bolii sinusale;
- vechimea și gravitatea astmului bronșic;
- evaluarea stării de alergie;
- datele edoscopiei nazale;
- datele computerotomografiei;
- datele operatorii;
- datele postoperatorii;
- complicațiile;
- evoluția clinică a astmului;
- medicația.

Pentru urmărirea corectă a medicației antiastmatice datele au fost analizate prin gruparea pacienților în 4 categorii:

1. Pacienți cortico-dependenți;
2. Pacienți care foloseau intermitent corticoizi;
3. Pacienți care foloseau medicație sistemică și inhalatorie;
4. Pacienți care foloseau numai medicație inhalatorie.

S-au consemnat următoarele date privind:

1. Medicația astmului folosită cu un an înainte și un an după tratamentul chirurgical al sinuzitei;
2. Numărul spitalizărilor și al prezentărilor la serviciile de urgență pentru maladia astmatică;
3. Frecvența atacurilor astmatice și severitatea lor după tratamentul chirurgical comparativ cu perioada preoperatorie, timp de un an.

Răspunsurile la aceste întrebări au fost sistematizate în următoarele grade de severitate:

- mai rău postoperator;
- indiferent;
- ușor scăzut;
- mult scăzut;
- fără astm.

Tabelul II

Vârsta	0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Total
Nr.	4	3	4	5	2	1	1	20

Înainte și postoperator au fost urmărite și următoarele 9 simptome:

- 1.dureri faciale
- 2.obstrucție nazală cu blocaj nazal
- 3.secretția nazală și aspectul ei
- 4.drenaj postnazal
- 5.cefalee
- 6.presiune facială
- 7.oboseala
- 8.alergie
- 9.prezența crizelor astmatice, notate fiecare cu nu, mediu și sever.

Calculând pentru fiecare pacient un scor simptomatic pre și post - operator notat de asemenea cu: 0 = simptomatologie redusă, 1 = simptomatologie medie și 2 = simptomatologie severă.

REZULTATE

Au fost operate în total 38 de părți la cei 20 de bolnavi luați în studiu, prin metoda FESS.

-12 pacienți (60%) au prezentat și o polipoză nazală asociată sinuzitei, care a fost rezolvată chirurgical și a recidivat la 3 pacienți;

-3 pacienți au necesitat revizie chirurgicală de fiecare dată înainte de 6 luni de la operația primară.

-17 pacienți (85%) au fost găsiți alergici la anamneză și teste cutanate, iar 3 pacienți (15%) cu teste cutanate negative și anamneză de astm neconcludente;

-19 pacienți (95%) au raportat că frecvența crizelor astmatice a scăzut după tratamentul chirurgical. Din aceștia, 5 pacienți (25), prezentau o ameliorare ușoară, 12 pacienți (60%) ameliorare clară, iar la 2 pacienți (10%) crizele de astm dispăruseră postoperator;

-1 pacient (5%) nu a raportat nici o modificare în ceea ce privea frecvența crizelor astmatice postoperator.

Privitor la severitatea crizelor astmatice, evoluția bolnavilor postoperator se prezintă astfel: 16 pacienți (85%) au raportat o reducere a severității crizelor astmatice după tratamentul chirurgical. Dintre aceștia 3 pacienți, (15%) prezentau o ameliorare ușoară, 15 pacienți (55%) ameliorare clară, iar 2 pacienți (10%) au raportat dispariția postoperatorie a crizelor astmatice. Din totalul de 20 de pacienți, 4 (20%) nu au remarcat nici o schimbare privind severitatea astmului, după tratamentul chirurgical al sinuzitelor.

13 dintre pacienți, (65%), foloseau corticoterapie intermitent pentru episoadele severe de astm în anul precedent tratamentului chirurgical. Postoperator, 7 dintre ei (reprezentând 53,8%) au putut elimina corticoterapia intermitentă din tratamentul lor (Figura 1).

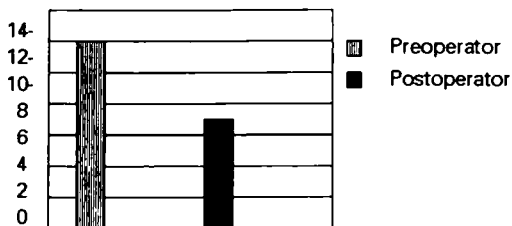


Figura 1. Impactul FESS asupra folosirii intermitente a corticosteroidilor

25% din pacienți au suferit internări în unități spitalicești pentru tratarea astmului. Preoperator numărul acestor internări a fost de 12 cu o medie de 3 internări pe pacient, iar postoperator numărul internărilor din aceleași motive s-a redus la 3, reprezentând o medie de 0,6 internări pe pacient și o reducere a numărului de spitalizări cu 75% (Figura 2).



Figura 2. Impactul FESS asupra numărului de internări în spital.

18 pacienți (90%) s-au adresat serviciilor de urgență sau medicului internist pentru consultație și tratament se urgență. Preoperator numărul acestor vizite a fost de 12, reprezentând o medie de 6,3 vizite de pacient, iar postoperator de numai 21 vizite cu o medie de 1,2 vizite de pacient și o reducere a numărului de consultații medicale de 81,3% (Figura 3).

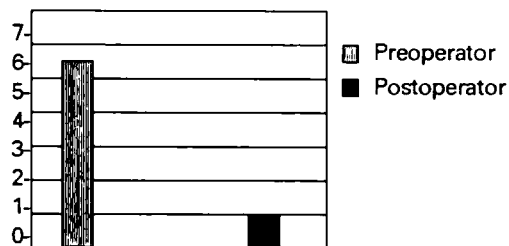


Figura 3. Impactul FESS asupra numărului de controale medicale și prezentări la serviciile de urgență

Cele mai severe și mai frecvente simptome raportate au fost blocajul nazal (20,0%), obstrucția bronșică în cadrul crizelor astmatice (12,2%) și alergia tot 12,2%.

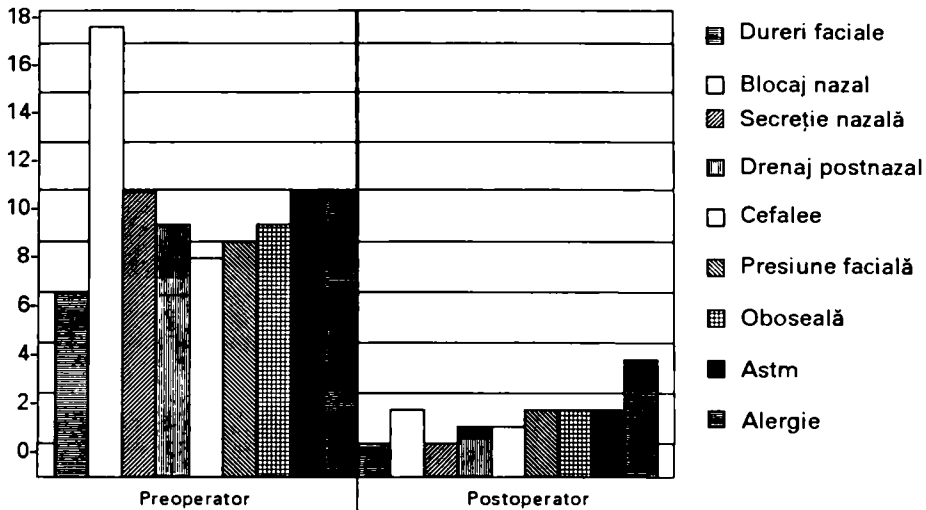


Figura 4.

La 17 pacienți (85%), s-a constatat o reducere în intensitate a acestor trei simptome după tratamentul chirurgical al sinuzitelor. La 13 pacienți (65%) aceste simptome nu au mai apărut după FESS, iar patru pacienți au relatat prezența a câte unui singur simptom din cele trei amintite după tratament.

17 pacienți din 20 (85%) au prezentat postoperator o reducere a scorului simptomatic cu 5 puncte. Acest scor simptomatic calculat pentru toate cele 9 simptome urmărite a fost de 12,6 puncte preoperator și de 7,1 puncte postoperator. La trei pacienți starea astmului bronșic nu s-a îmbunătățit postoperator.

DISCUȚII

Cei mai mulți autori susțin că sinuzitele pot să exacerbeze simptomatologia bolnavilor suferinzi de astm bronșic.⁵ De altfel, prevalența sinuzitelor a fost demonstrată prin modificări radiologice sinusale caracteristice prezente într-un număr mai mare la bolnavii cu astm bronșic decât la restul populației.⁷ Totuși, rolul precis al sinuzitelor în patogeniza astmului bronșic este încă incomplet elucidat. Nici mecanismele fiziopatologice prin care sinuzitele pot agrava astmul bronșic nu este clar. Cele mai invocate teorii care încearcă să elucideze acest lucru sunt:

1. Blocajul beta adrenergic. Această teorie avansată de Szentivanyi¹² arată că hipersensibilitatea musculaturii bronșice la astmatici s-ar datora diminuării reactivității acestei musculaturi la stimularea beta-adrenergică, iar un defect în activitatea receptorilor beta-adrenergici ar constitui cauza atopiei.

Teoria se bazează pe faptul că stimularea simpatică presupune o dualitate a răspunsului în relație cu două tipuri de receptori: alfa și beta.

Stimularea receptorilor beta este urmată de bronhodilatație, iar stimularea receptorilor alfa este urmată de bronhoconstricție.

Balanța tonusului musculaturii bronșice este menținută prin echilibrul simpatico - parasimpatic, fiind influențată de homeostazia intracelulară, controlată la rândul ei de concentrația celor două nucleotide ciclice, dintre care una este influențată de stimularea beta adrenergică, iar cealaltă de cea colinergică și alfa - adrenergică.

Reacția alergen - reagină joacă rolul unui mecanism de declanșare a crizei de astm bronșic la subiecții sensibilizați la alergeni. O serie de alți factori infecțioși, fizici, chimici, pot fi de asemenea implicați în etiopatologia astmului bronșic, modalitatea lor de acțiune fiind perfect compatibilă cu teoria blocadei. În cazul infecțiilor bronșice mecanismul de acțiune este cel de blocare a receptorilor beta-adrenergici, iar pentru o serie de substanțe iritante ca gazele toxice, pulberile minerale sau substanțele cu proprietăți farmacologice - posibil eliberatoare de histamină, reful principal este cel parasimpatic.

2. Drenajul postnazal din cadrul sinuzitelor care acționează ca un iritant asupra tractului respirator inferior.

3. Reflexul nazo - sinuso - bronșic.

Tratamentul medical și chirurgical al sinuzitelor pare să amelioreze astmul bronșic. Cu privire la tratamentul chirurgical al sinuzitelor mulți autori sugerează mai nou chirurgia endoscopică sinusală ca metodă de elecție.^{3,4,7}

Rezultatele studiului nostru arată că după acest tip de tratament s-a îmbunătățit mult simptomatologia astmului la bolnavii cu sinuzită cronică rebelă la tratamentul medicamentos.

95% din pacienții cuprinși în acest studiu au raportat o descreștere a frecvenței și severității crizelor astmatice după tratamentul chirurgical endoscopic al sinuzitelor de însoțire.

De asemenea, s-a constatat că 53,8% din pacienții care foloseau în tratamentul antiastmatic atât o medicație inhalatorie cât și una sistemică, după FESS, au putut renunța la una din formele terapeutice, de cele mai multe ori la medicația sistemică. Mai mult decât atât, 61,5% din pacienții acestui grup au raportat și o reducere concomitentă a dozei din medicația inhalatorie, iar 33,3% din pacienții care foloseau numai medicație inhalatorie au reușit să renunțe total la aceasta în urma tratamentului chirurgical al sinuzitelor. Ceilalți pacienți au relatat îmbunătățirea stării astmului și posibilitatea de a folosi un singur inhalator nesteroidic, reducerea dozei inhalatorii și mărirea intervalului între două administrări cu 50%. De asemenea, s-a constatat posibilitatea renunțării la corticoterapia inhalatorie intermitentă la 53,8% din pacienții care foloseau acest tip de tratament.

Aceste date arată că într-un procentaj semnificativ crescut simptomatologia astmatică se reduce la bolnavii ale căror sinuzite de însoțire au fost tratate corespunzător, în cazul nostru prin metoda chirurgiei endoscopice funcționale.

Poate cele mai semnificative date ar fi cele privitoare la numărul de internări, durata medie de spitalizare și numărul controalelor medicale și al prezentărilor la serviciile de urgență înainte și după operație.

O reducere cu 75% a numărului de internări în spital și o reducere cu 81,3% a numărului de vizite medicale și prezentări la serviciile de urgență arată rolul benefic al acestui tip de tratament.

Aceste date arată în același timp două lucruri extrem de importante. În primul rând o reducere semnificativă a gravității crizelor astmatice atrage după sine o reducere a potențialului de morbiditate și mortalitate la pacienții urmăriți. În al doilea rând, cheltuielile de sănătate pentru astmul bronșic pot fi semnificativ reduse, lucru ce are o semnificație deosebită în condițiile în care, începând din anul 1960 morbiditatea și mortalitatea prin astm bronșic au cunoscut o curbă ascendentă.

Rolul alergiei în astmul bronșic nu este pe deplin elucidat. Foarte mulți autori^{8,9,10} recunosc existența unei strânse legături între alergie și astm bronșic, prevalența alergiei la pacienții astmatici fiind de 70-85%, fapt ce reiese și din acest studiu.

CONCLUZII

Rezultatele acestui studiu arată că tratamentul chirurgical endoscopic funcțional poate îmbunătăți simptomatologia astmatică la bolnavii cu sinuzită cronică refractară la un tratament medicamentos corespunzător. Reducerea medicației antiastmatice și în unele cazuri posibilitatea renunțării la această medicație s-a obținut la un procent crescut de bolnavi.

În sfârșit, o reducere a morbidității și mortalității prin astm ca și reducerea cheltuielilor de sănătate prin scăderea numărului de spitalizări și de consultații în serviciile de urgență, au fost de asemenea posibile în urma FESS.

BIBLIOGRAFIE

- ADINOFF AD, CUMMINGS NP - *Sinusitis and its relationship to asthma*, *Pediatr Ann*, 1989, 18:785-790
- CUMMINGS NP, WOOD RW, LERE JL, ET AL - *Effect of treatment of rhinitis/sinusitis on asthma; results of double blind study*, *Pediatr Res*, 1983, 17:373-378
- DAVIS WE, TEMPLER JW, LAMEAR WR, DAVIS WE JR, CRAIG SB - *Middle meatus antrostomy: patency rate and risk factors*, *Otolaryngol, Neck Surg*, 1991, 104:467-472
- FRIEDMAN WH, KATSANEONIS GP, SLAVIN RG ET AL - *Sphenoethmoidectomy its role in the asthmatic patient*, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1982, 90:171-177
- HERRA AM, DE SHAZO RD - *Sinusitis, its association with asthma*, *Postgrad Med*, 1990, 87:153-164
- KENNEDY DW - *Surgical update*, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990, 103:884-886
- MINGS RD, FRIEDMAN WH, LINFORD PA, ET AL - *Five years follow up of the effects of bilateral sphenoethmoidectomy in patients with sinusitis and asthma*, Abstract, *J Allergy Clin Immunol*, 1987, 79:237
- SHIBASAKI M, HORI T, SHIMIZU T, ISOYAMA S, TAKEDA K, TAKITA H - *Relationship between asthma and seasonal allergic rhinitis in schoolchildren*, *Ann Allergy*, 1990, 65:489-495
- SLAVIN RG - *Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma*, *Ann Allergy*, 1982, 49:76-80
- SLAVIN RG, LINFORD PA, FRIEDMAN WH, - *Sphenoethmoidectomy in the treatment of polyps, sinusitis and bronchial asthma*, Abstract, *J Allergy Immunol Clin*, 1987:71-156
- STAMMBEGER HP, POSAWETZ W - *Clinical review. Functional endoscopic sinus surgery. Concept indications and results in the Messerklinger technique*, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1990, 247:63-76
- SZENTYVANI A - *The beta - adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma*, *J Allergy*, 1968:203-242

Examenul Doppler în explorarea afecțiunilor venoase

Terezia Mureșan Crăciun¹, Z. Brassai², I. Țilea¹, Diana Pop Petre¹

Scopul lucrării a fost explorarea ultrasonografică la un număr de 250 de pacienți, la care s-a realizat explorarea venei poplitee, femurale, iliace, safene, la toate cazurile studiate decelându-se absența circulației în vena trombozată. Explorarea Doppler în insuficiența venoasă s-a practicat la 73 de cazuri cu varice și 78 cu sindrom posttrombotic, la varice s-a decelat competența valvulară la 20 de cazuri (27,40%) iar în sindromul posttrombotic s-a decelat curgerea bidirecțională la toate cele 78 de cazuri (100%). Examinarea Doppler în depistarea trombozei venoase s-a efectuat la 54 de cazuri cu localizare la vena femurală și poplitee, depistarea trombozei fiind posibilă la 53 de cazuri (98,15%). Examinarea Doppler utilizând un singur criteriu ultrasonografic la 54 de pacienți cu tromboză, explorarea venei femurale și poplitee a decelat incompresibilitatea completă a venei studiate. Examinarea Doppler a trombozei venoase utilizând 4 criterii ultrasonografice s-a efectuat la 47 de cazuri sensibilitatea metodei fiind cuprinsă între 51,06% pentru prezența trombului, 74,47% pentru absența fluxului sanguin spontan, 91,49% absența influențării fluxului de fazele respiratorii (cel mai relevant criteriu ultrasonografic) și 78,72% incompresibilitatea traseului venos.

Cuvinte cheie: tromboză venoasă, examen Doppler, criterii ultrasonografice

The purpose of this study was the ultrasound assessment of 250 patients; poplitea, femoralis, iliaca, and saphena veins were assessed, in all cases non blood flow was detected in the affected vein. 73 cases of venous failure and varicosities, and 78 cases of venous failure with postthrombotic syndrome were assessed. In 20 of the 73 cases with varicosities (27,40%), valvular insufficiency was detected, and bidirectional blood flow was detected in all the 78 cases of postthrombotic syndrome (100%). Doppler assessment was applied in 54 patients to track venous thrombi of femoralis and poplitea veins, venous thrombosis was detected in 53 of the 54 studied cases (98,15%). Doppler assessment using one ultrasound criterion was applied in 54 cases venous thrombosis, femoralis and poplitea veins and this cases were not fully depressible. Doppler assessment with 4 ultrasound criteria was used in 47 cases, the sensitivity of this method being 51,06% for presence of thrombus, 74,47% for absence of spontaneous blood flow, 91,49% for absence of blood flow change due la respiration (which is the most reliable ultrasound criterion), and 78,72% for nondepressive vein.

Key words: venous thrombosis, Doppler assessment, ultrasound criteria

Metoda ultrasonică Doppler a fost utilizată pentru prima dată în 1967 de către Sige, fiind o metodă rapidă și repetabilă, cu o sensibilitate și o specificitate de 95-98% pentru trombozele venelor iliace, femurale, poplitee, valoarea ei diminuând în trombozele surale, datorită circulației colaterale bogate existente la acest nivel rezultatele obținute sunt comparabile cu cele ale flebografiei cu sensibilitate și specificitate mare permițând localizarea topografică a leziunii venoase.

Efectul Doppler are la bază principiiul potrivit căruia unda ultrasonică este reflectată de un corp mișcător și modificată proporțional

cu viteza de mișcare a obiectului, astfel elementele figurate ale sângelui acționează ca și corpuri care reflectă ultrasunetele, iar în prezența trombozei venoase modificarea vitezei de circulație a sângelui este obiectivizată prin metoda Doppler.

Examinarea utilizează detectorul de viteză ultrasonică cu decelarea semnalului auditiv și vizual, prin modificările circulației venoase, semnalele acustice fiind interpretate imediat iar cele vizuale prin analiză densospectrală.

Toate venele periferice pot fi studiate prin tehnica Doppler care decelează fluxul sanguin modificat în trombozele venelor femurale și iliace și mai puțin în cele periferice, dar nu decelează trombozele mici din afluenții venelor profunde, care nu duc la obstrucția majoră a venei și trombiu recent propagati de-a lungul venei femurale, care nu dau obstrucție semnificativă.

Examinarea Doppler a afecțiunilor venoase este o metodă rapidă și ieftină.

¹Disciplina Medicină Internă II, Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina Medicină Internă V, Clinica Medicală V, Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Terezia Mureșan Crăciun, Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str.Revoluției, Nr.35, 4300 Târgu-Mureș

MATERIAL ȘI METODĂ

Explorarea clinică s-a efectuat pe loturi de bolnavi cu afecțiuni venoase internați în Clinica Medicală II în perioada 1992-1997.

Au fost explorați un număr de 727 de pacienți:
 - bărbați: 272 (37,42%),
 - femei: 455 (62,58%).

Cu vârsta cuprinsă între 27-74 de ani.

Aparatura utilizată de elecție a fost un ecograf tip INTERSPEC XL 500 cu transducer Doppler de 7,5 MHz pentru examinarea venelor superficiale și profunde a membrilor inferioare (preferabil sonde liniare) și transducer Doppler de 3,5-5 MHz pentru explorarea venelor pelviene și a venei cave inferioare (de preferat sonde sectoriale sau convexe), acesta din urmă putând realiza și explorarea venelor periferice la pacienți obezi sau în prezența edemului marcat al membrului. În unele cazuri s-a utilizat un aparat GEFÄSS Doppler P-280 cu transducer de 5 MHz.

Presiunea aplicată în cursul examinării a fost de mică intensitate, deoarece sistemul venos, prin presiunea redusă și ușurința cu care poate fi comprimat, generează aspecte fals pozitive, indicând absența fluxului în vene. Unghiul de abord al vasului trebuie menținut sub 60 grade, pentru detectarea fluxului cu viteză redusă.

Examinarea venelor a fost realizată static și dinamic.

Nivelele de referință pentru explorarea completă a sistemului venos al membrilor inferioare au fost:

- vena cavă inferioară,
- deasupra emergenței venelor renale,
- dedesubtul emergenței venelor renale,
- vene iliace comune,
- vena iliacă externă,
- vena femurală comună,
- vena femurală superficială (în porțiunea mijlocie),
- vena poplitee,
- vene tibiale anterioare,
- vene tibiale posterioare,
- vene peroniere.

Metodologia de examinare are ca și obiective determinarea:

- permeabilității venoase,
- sensul fluxului,
- depistarea variantelor anatomice (în secțiune transversală vena este eliptică în decubit și rotundă în ortostatism),
- colabarea venoasă prin compresie cu transducerul,
- modularea respiratorie.

Pacientul este plasat în decubit dorsal cu șoldul în ușoară abducție și rotație externă pentru accesul în triunghiul Scarpa, poziție care permite evidențierea venei femurale comune, femurale superficiale, venei safene. Explorarea spațiului popliteu și a gambei s-a efectuat cu pacientul în decubit lateral sau ventral. Ridicarea capului pacientului cu 10-20 de grade sau poziția șezândă, prin distensia sistemului venos ușurează

examinarea, în ortostatism cu fața la examinator se vizualizează vena safenă internă, iar cu spatele la examinator se explorează vena safenă externă. Poziția ortostatică este singura postură în care se caută refluxul venos superficial și profund.

Examinarea Doppler prin secțiuni transversale și longitudinale la nivelele de referință menționate mai sus permite explorarea statică și dinamică a sistemului venos.

-Examinarea statică permite vizualizarea trunchiului venos cu referințe la lumen, traseu, pereți și prezența fluxului spontan, care la nivelul venelor femurale este modulată respirator, crescând în expir și scăzând în inspir. Identificarea arterelor în secțiune transversală permite explorarea ulterioară a venelor, cu determinarea fluxului venos sanguin unidirecțional modulată respirator.

-Examinarea dinamică se efectuează pentru stabilirea permeabilității și competenței venoase în regiunile greu abordabile prin tehnica statică (vena cavă inferioară sau venele iliace), teste dinamice urmărind modificarea comportamentului fluxului sanguin venos în amonte și în aval de locul examinării. Fluxul se întrerupe la manevra Valsalva sau compresia în aval (pe abdomen sau segmentul proximal al membrului) cu creșterea vitezei fluxului la compresia în amonte.

Explorarea s-a realizat pentru:

- vena tibială posterioară,
- vena poplitee,
- vena femurală superficială,
- vena femurală comună,
- vena safenă.

Fiecare venă profundă este reperată de artera satelită.

Circulația sanguină normală se exprimă prin prezența "SON"-ului spontan modelat de fazele respiratorii (diminuare până la dispariție în inspir și accentuare în expir) și dispariția "SON"-ului la comprimarea cu sonda de explorare.

Semnal arterial multifazic			Semnal arterial multifazic (după obstrucție)
Semnal venos fazic crescător			Semnal venos colateral continuu
Semnal venos competent			Semnal venos incompetent
Semnal venos nepulsatil			Semnal venos pulsatil

Figura 1. Semnalele vitezei fluxului arterial și venos, normal și patologic înregistrate cu sonda doppler

Astfel în prezența trombozei se decelează:
 -"SON" diminuat sau abolit spontan,
 -"SON" continuu neinfluențat de fazele respiratorii (prin dezvoltarea circulației colaterale).
 În prezența insuficienței valvulare: se decelează curgerea bidirecțională (Figura 1).

REZULTATE

Explorarea Doppler a trombozei venoase:
 Examenul cu ultrasunete al trombozelor venoase s-a efectuat pentru:

- vena poplitee: 50 cazuri bărbați: 30 (60,00%), femei: 20 (40,00%).
- vena femurală: 100 cazuri bărbați: 70 (70,00%), femei: 30 (30,00%).
- vena iliacă: 70 cazuri bărbați: 30 (42,85%), femei: 40 (57,15%).
- vena safenă: 30 cazuri bărbați: 10 (33,33%), femei: 20 (66,67%).

Vârsta a fost cuprinsă între 37-74 ani.

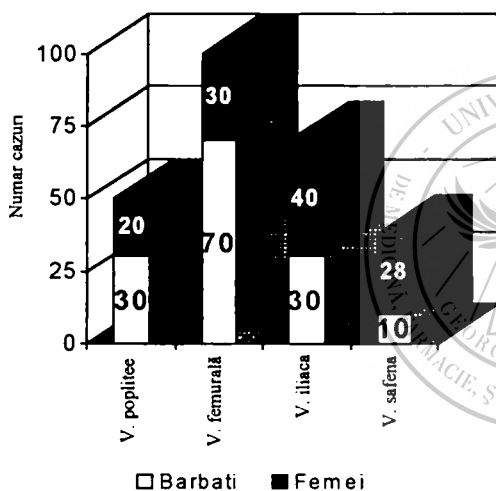


Figura 2. Explorarea trombozei venoase

Absența circulației în vena trombozată a "SON"-ului la toate cazurile studiate.

Explorarea Doppler în insuficiența valvulară.

Examenul cu ultrasunete al insuficienței valvulare venoase s-a efectuat pentru:

- varice: 73 cazuri bărbați: 23 (31,50%), femei: 50 (68,50%).
- sindrom posttrombotic: 78 cazuri bărbați: 27 (34,62%), femei: 51 (65,38%).

Vârsta este cuprinsă între 27-70 ani.

În condiții normale se obține un "SON" spontan modelat de ciclul respirator care diminuează până la dispariție în inspir, apariția "SON"-ului continuu pledând pentru dezvoltarea circulației colaterale, iar prezența curgerii bidirecționale indică insuficiența valvulară.

La varice studiul competenței valvulare pentru indicația intervenției chirurgicale a evidențiat prezența competenței valvulare la 20 de cazuri din cele 73 cuprinse în studiu (27,40%).

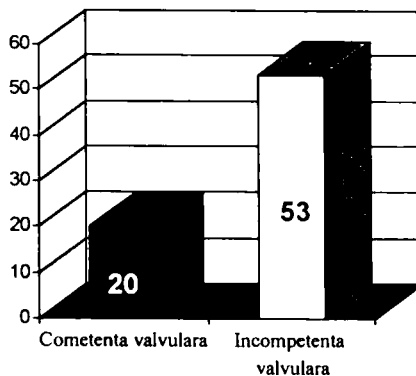


Figura 3. Competența valvulară la varice

La sindromul posttrombotic decelarea curgerii bidirecționale a fost găsită pozitivă la toate cazurile studiate 78 cazuri (100%) (Figura 4).

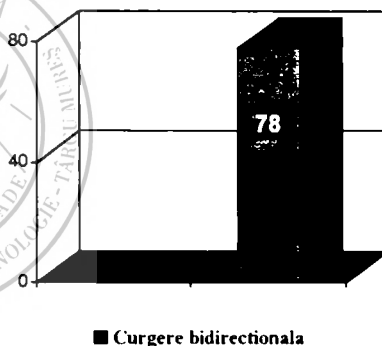


Figura 4. Curgere bidirecțională în S. posttrombotic

Examenul Doppler în depistarea trombozei venoase s-a efectuat la 54 de cazuri bărbați: 24 (44,45%), femei: 30 (55,55%).

Vârsta a fost cuprinsă între 32-67 de ani.

Tromboza venelor membrilor inferioare a fost localizată la:

- vena femurală,
- vena poplitee.

Depistarea trombozei venoase la 53 de cazuri din cele 54, pledează pentru depistarea trombozei femurale și poplitee, cu bună decelare a trombilor la acest nivel, metoda fiind ușor abordabilă și neinvazivă.

Examenul Doppler în tromboza venoasă utilizând un singur criteriu ultrasonografic.

Criteriul ultrasonografic utilizat a fost compresibilitatea completă a venei cu sonda de examinare.

Au fost examinate 150 de cazuri din care:
 -fără semne de tromboză: 100 (66,66%),
 -cu semne clinice de tromboză: 50 (33,34%).
 Explorarea venoasă s-a efectuat la nivelul:
 -veneii femurale comune,
 -veneii poplitee.

Evaluarea compresibilității complete a venei cu sonda de examinare a fost posibilă la 99 de cazuri din cele 100 de cazuri (99%) exprimând lipsa trombozei venoase la pacientii fără semne clinice (Figura 5).

Evaluarea compresibilității complete a venei cu sonda de examinare la 50 de pacienți cu semne clinice de tromboză a decelat incompresibilitatea completă la nivelul venei femurale și poplitee (100%) la toate cazurile studiate.

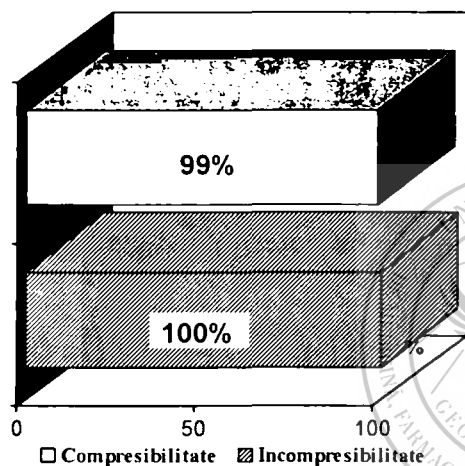


Figura 5. Decelarea trombozei venoase utilizând un criteriu ultrasonografic

Examenul Doppler în explorarea trombozei venoase utilizând 4 criterii ultrasonografice.

În studiu au fost cuprinse un număr de 47 de cazuri din care:

- a)prezența trombului (T) 23 de cazuri bărbați: 10 (43,48%), femei: 13 (56,52%);
- b)absența fluxului Doppler spontan (F) 35 de cazuri bărbați: 10 (28,57%), femei:25 (71,43%);
- c)absența influențării fluxului sanguin prin fazele respiratorii (P) 43 de cazuri bărbați 13 (30,23%), femei 30 (69,77%);
- d)incompresibilitatea venei la 37 de cazuri bărbați: 17 (45,95%), femei: 20 (54,05%).

Metoda se dovedește utilă în explorarea trombozei venoasei profunde (51,06%), absența fluxului Doppler (74,47%) spontan cel mai relevant semn fiind, absența influențării fluxului venos de către fazele respiratorii, iar incompresibilitatea venei a fost decelată la 78,72% din cazuri.

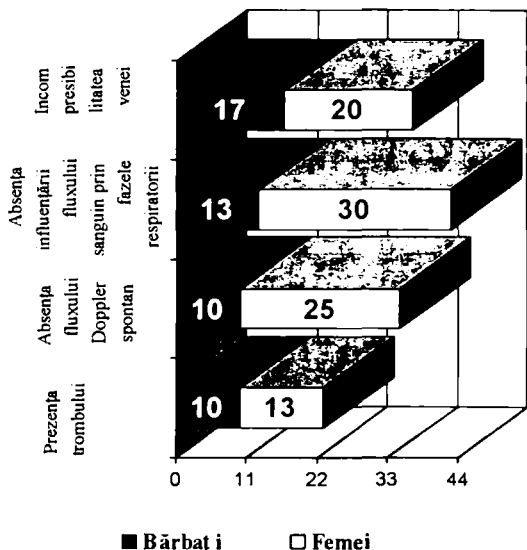


Figura 6. Decelarea trombozei venoase utilizând 4 criterii ultrasonografice

Prin rezultatele apropiate de perfecțiune pe care le furnizează, tehnica examinării Doppler se dovedește necesară și utilă pentru depistarea trombozelor acute și în explorarea competenței valvulare la varice și sindroamele posttrombotice, cu obținerea indicațiilor terapeutice medicale și chirurgicale, uneori fiind corelată cu examinarea flebografică. Limita metodei rezultă din imposibilitatea utilizării ei atunci când în sectorul venos obstruat nu se decelează flux sanguin, iar distal de obstrucție nu se decelează modificarea fluxului sanguin cu fazele respirației.

Explorarea Doppler a trombozei venoase

Examinarea s-a efectuat pentru explorarea trombozelor localizate la nivelul venelor: poplitee, femurale, și safenă în toate cazurile studiate, înregistrându-se absența circulației detectabilă ultrasonografic în vena trombozată, deci "SON" absent la toate cele 250 de cazuri studiate (100%).

Explorarea Doppler a insuficienței valvulare

Examinarea ultrasonografică s-a practicat la lotul de bolnavi cu varice ale membrilor inferioare la care s-a studiat competența valvulară și insuficiența valvulară în prezența sindromului posttrombotic al membrilor inferioare.

La varice studiul competenței valvulare pentru indicația intervenției chirurgicale a evidențiat prezența competenței valvulare la 20 de cazuri din cele 73 cuprinse în studiu (27,40%).

La sindromul posttrombotic decelarea curgerii bidirecționale a fost găsită pozitivă la toate cazurile studiate 78 cazuri (100%).

Examenul Doppler în depistarea trombozei venoase

Examinarea s-a efectuat pentru trombozele localizate la nivelul venei femurale și poplitee; la 53 de cazuri din cele 54 a fost pozitivă în sensul depistării trombozei (98,15%).

Examenul Doppler în tromboza venoasă utilizând un singur criteriu ultrasonografic

-compresibilitate completă a venei cu sonda de examinare la 99 de cazuri din cele 100 de cazuri (99%) fără tromboză venoasă indică un grad ridicat de sensibilitate

-incompresibilitatea completă la 50 de cazuri din 50 suspectate (100%) cu tromboză (100%).

Urmărirea unui singur parametru ultrasonografic - compresibilitatea venei cu sonda de explorare - permite decelarea trombozelor proximale (femurală și poplitee) comparativ cu lotul pacienților fără afectare venoasă.

Examenul Doppler în explorarea trombozei venoase utilizând 4 criterii ultrasonografice

a)prezența trombului (T) la 23 de cazuri ;
b)absența fluxului Doppler spontan (F) la 35 de cazuri;

c)absența influențării fluxului sanguin prin fazele respiratorii (P) la 43 de cazuri;

d)incompresibilitatea venei la 37 de cazuri
Metoda se dovedește utilă în explorarea trombozei venoase profunde cu posibilitatea decelării prezenței trombului, absența fluxului Doppler spontan sau absența influențării fluxului prin fazele respiratorii care apare ca cel mai sensibil criteriu ultrasonografic.

DISCUȚII

Metoda de examinare ultrasonografică Doppler este utilizată pentru prima dată de Sige în 1967 pentru decelarea trombozelor venoase poplitee, femurală și iliacă, rezultatele sale fiind comparabile cu cele obținute prin flebografie și se bazează pe decelarea modificării vitezei de circulație sanguină, modulată respirator (crește în expir și scade în inspir)^{1,2}.

În procesul de tromboză se realizează obstrucția totală sau parțială a lumenului venos cu devierea fluxului prin rețeaua colaterală³.

La nivelul venelor la o viteză peste 4 cm/sec. apare semnalul sonor S = suflu de vânt modificat de fazele respiratorii, iar apariția semnalului sonor A = augmented la examinarea prin compresie cu garou, diferențiază tromboza acută de sindromul posttrombotic.

În prezența ocluziei venoase distal semnalul sonor nu prezintă modificare cu ciclul respirator sau la manevra Valsalva, iar la examenul cu compresie, distal față de aceasta se produce

creșterea și accentuarea tonalității prin creșterea vitezei de circulație, fapt care nu se realizează în prezența obstrucției⁴.

În prezența valvulelor venoase competente nu se decelează modificarea sensului circulației.

Viteza de circulație relativă în condiții normale în vena iliacă este de $8,2 \pm 3,3$ cm/sec, iar în prezența trombozei venoase se modifică la $2,9 \pm 1,8$ cm/sec. detectabilă Doppler.

La efectuarea manevrei Valsalva viteza de circulație în vena iliacă este de $15,8 \pm 6,9$ cm/sec, iar în prezența trombozei $6,6 \pm 4,0$ cm/sec. La pacienții cu tromboză venoasă venele tibială posterioară, poplitee, femurală, superficială și comună, safenă, jugulară, subclaviculară, axilară și brahială sunt vizibile direct⁵ prin tehnica Doppler.

Examinarea este realizată cu ajutorul detectorului de viteză ultrasonică care decelează semnalul auditiv și vizual. În prezența trombozei venoase unde este caracteristică absența semnalului, detectarea trombozei la nivelul venelor femurale și iliace este posibilă, dar nu sunt detectate trombozele din afluenții venelor profunde care nu generează obstrucția majoră și nici trombii recenți propagați de-a lungul venei, care nu realizează obstrucție majoră cu încetinirea fluxului sanguin⁶.

Sistemul venos, deși este accesibil examinării Doppler ca și cel arterial, prezintă diferențe fiziologice și clinice, fluxul sanguin venos fiind influențat de respirație, gravitație și pompa musculară.

În practica curentă examinarea Doppler se realizează prin:

Examinarea Doppler statică - pentru sistemul venos profund care evidențiază prezența fluxului spontan unidirecțional modulată de respirație, iar în sistemul venelor superficiale decelează absența undelor spontane⁷.

Examinarea Doppler dinamică este utilizată pentru examinarea sistemului venos profund, iar întreruperea fluxului la manevra Valsalva sau compresione în aval decelează creșterea fluxului la compresia în amonte în sistemul venelor superficiale.

Examinarea ultrasonografică oferă posibilitatea explorării:

-venelor profunde: femurală comună (VFC), superficială (VFS), profundă (VFP), poplitee (VPOP), tibială anterioară (VTA), tibială posterioară (VTP) și peronieră (VPER)

-venelor superficiale: safenă mare (VSAF), safenă mică (VSAF)

-venelor comunicante: care asigură legătura între venele superficiale și profunde la nivelul gambei cu legătura treimii distale a venei safene (VSAF) și venei poplitee (VTP)⁷.

Examenul Doppler pulsat evidențiază semnalul venos prezent în mod spontan la nivelul venelor periferice, unde viteza de circulație variază de la 1 cm/sec la 20 cm/sec, vitezele spontane scăzând progresiv distal, astfel semnalul sonor este slab și poate fi pus în evidență cu transducerul de 5 MHz, iar testele hemodinamice au răspuns adecvat realizând modulația respiratorie prin creștere în expir și scădere în inspir, care indică faptul că patul venos în aval este permeabil, iar manevra Valsalva și compresia în aval duc la inversarea fluxului în venele profunde care este amplă și de durată față de condițiile fiziologice, refluxul persistent depășește adeseori 1 secundă.⁸

Examenul Doppler duplex utilizează transducere de 7,5 MHz pentru explorarea venelor superficiale și profunde preferabil lineare, iar transducer de 3,5-5 MHz pentru explorarea venelor pelvine și al venei cave inferioare (sectoriale sau convexe) utile și în explorarea venelor periferice la pacienții obezi și cu edeme marcate, presiunea exercitată asupra pielii trebuie să fie mică pentru a evita aspectele false date de lipsa fluxului prin vene datorită presiunii exercitate. Limitele acestei metode indică o sensibilitate mai redusă pentru ramurile periferice ale membrului inferior, iar specificitatea este redusă prin imposibilitatea de a diferenția compresia extrinsecă de obstrucția venoasă intrinsecă.^{9,10,11,12}

Metodologia de examinare se face cu pacientul în:

- decubit dorsal, șoldul în abducție și rotație externă: venă femorală comună (VFC), venă femorală superficială (VFS), vena femorală profundă (VFP), și vena safenă (VSAF);

- decubit lateral sau ventral: zona poplitee și gamba;

- elevarea capului la 10-20° sau poziția șezândă duc la distensia sistemului venos;

- identificarea arterei permite explorarea ulterioară a venei.

Examinarea permite vizualizarea traseului venos cu evidențierea lumenului vascular și a pereților prezența fluxului spontan și modularea prin fazele respiratorii (creștere în inspir și diminuare în expir).

Examenul Doppler bidimensional permite:

- localizarea inițială a trombului;

- segmentul venos exclus apare ca o coardă neregulată, fibroasă, ecogenă greu de diferențiat față de țesuturile vecine;

- peretele venos este gros, hiperecogen cu valvule groase, imobile.

Ecogenitatea spontană a sângelui în vene este produsă de microagregate hematice iar staza și fluxul lent favorizează apariția

aspectului de "fum" în vas, compresia în amonte accelerează deplasarea sângelui și astfel ecogenitatea dispare.^{13,14,15,16}

Examenul Doppler color evidențiază umplerea continuă cu culoare în contrast cu aspectul pulsat din artera vecină, semnalul pulsatil puternic atrial fiind o marcă pentru identificarea venoasă și evidențiază:¹⁷

- colateralele;

- traiect rezidual îngust;

- reflux venos prin schimbare bruscă și de durată a culorii;

- incompetență valvulară severă.

Diagnosticul pozitiv al trombozei venoase se realizează prin:

- semne directe:

- tromb ecogen în lumenul venos;

- absența semnalului Doppler spontan sau provocat criteriu de diagnostic pozitiv în 90% din cazuri, erorile fiind realizate de tromboza incomplet ocluzivă și colaterale abundente care generează flux normal în amonte.^{18,19,20}

- semne indirecte:

- incompresibilitatea venei semn sigur de tromboză venoasă;²¹

- reducerea amplitudinii semnalului sonor spontan sau provocat în amonte și aval de tromboză cu absența răspunsului normal care indică ocluzia venoasă^{22,23}

- absența modulației respiratorii și/sau cardiace, absența modificărilor la manevra Valsalva și la compresia abdominală și tuse indică obstrucția axului venos principal în aval de locul examinării;²⁴

- absența augmentării fluxului la compresie distală sau la ridicarea membrului inferior indică obstacol venos în amonte de locul examinării.^{25,26}

Diagnosticul pozitiv al insuficienței valvulare se realizează prin evidențierea curgerii bidirecționale a fluxului venos. În fiziopatologia insuficienței valvulare venoase este implicată dilatarea inelului colagen de inserție valvulară care este consecutivă dilatării venoase de durată prin supraîncărcare hemodinamică. Astfel creșterea presiunii și refluxului în venele superficiale apare foarte ușor, determinând dilatarea acestora față de venele profunde care sunt înglobate în mușchi și fascii sunt mai puțin influențate.^{26,27,28,29}

Examenul Doppler bidimensional evidențiază:

- segmentul venos obstruat care apare ca o coardă neregulată, ecogenă;

- peretele venos gros, hiperecogen;

- valvule groase imobile.^{30,31}

Examenul Doppler pulsat indică:

- scăderea fluxului spontan și modelare redusă;

- manevra Valsalva și compresia în aval duc la inversarea fluxului în venele profunde safene

și perforante. Această inversare este de durată și amplă față de mica inversare fiziologică de la începutul manevrei care se oprește odată cu închiderea valvelor, refluxul persistent depășind 1 secundă.

Examenul Doppler color evidențiază:

-circulație colaterală și traiect rezidual îngust;

-incompetență valvulară venoasă;

-reflux venos prin schimbare bruscă și de durată a culorii prin creșterea de durată a calibrului venos.^{32,33}

Manevrele de provocare a refluxului sunt specifice segmentelor venoase:

-reflux la manevra Valsalva în: vena femurală comună (VFC), vena femurală superficială (VFS), vena safenă (VSAF);

-reflux la compresie musculară în amonte: vena poplitee (VPOP)^{34,35,36}

CONCLUZII

Examinarea ultrasonografică a sistemului venos este o metodă de explorare care tinde să câștige tot mai mult teren prin avantajele efective pe care le oferă.

Explorarea ultrasonografică apare ca metodă de înaltă rezoluție, repetabilă, neinvazivă și ieftină, cu utilizarea transducerului de 5 MHz (care acoperă trunchiurile venoase inclusiv cele musculare) începând să fie utilizată și singură pentru venele care sunt abordabile tehnic, comparativ cu flebografia care este costisitoare, invazivă și cu riscuri.^{37,38}

Explorarea Doppler a trombozei venoase permite examenul trombozelor localizate la nivelul venelor: poplitee, femurale, și safenă în toate cazurile înregistrându-se absența circulației detectabilă ultrasonografic în vena trombozată.³⁹

Explorarea Doppler a insuficienței valvulare venoase permite examinarea ultrasonografică la bolnavii cu varice ale membrelor inferioare unde s-a studiat competența valvulară și insuficiența valvulară în prezența sindromului posttrombotic al membrelor inferioare.^{40,41}

-varice s-a studiat competența valvulară pentru indicația intervenției chirurgicale cu decelarea competenței valvulare la 27,40% din cazuri.^{41,42,43,44}

-sindromul posttrombotic decelarea curgerii bidirecționale a fost găsită pozitivă la toate cazurile studiate 100%.^{42,43}

Examenul Doppler în depistarea trombozei venoase localizată la nivelul venelor femurale și poplitee a prezentat o specificitate de 98,15%.

Examenul Doppler în tromboza venoasă utilizând un singur criteriu ultrasonografic: (compresibilitatea completă a venei prin sonda de examinare) a evidențiat existența:

-compresibilității complete a venei cu sonda de examinare prezentă în procent de 99% din cazuri și indicând absența trombozei venoase;

-incompresibilitatea completă la toate cazurile studiate, pledând în favoarea trombozei venoase.

Urmărirea unui singur parametru ultrasonografic - compresibilitatea venei cu sonda de explorare - permite decelarea trombozelor venoase femurale și poplitee comparativ cu grupul fără tromboză venoasă.

Examenul Doppler în explorarea trombozei venoase utilizând 4 criterii ultrasonografice:

a)prezența trombului (sensibilitate 51,06%);
b)absența fluxului Doppler spontan (sensibilitate 74,47%);

c)absența influențării fluxului sanguin prin fazele respiratorii (sensibilitate 91,49%);

d)incompresibilitatea venei (sensibilitate 78,72%).

Metoda se dovedește utilă în explorarea trombozei venoasei profunde pentru evidențierea prezenței trombului care modifică fluxul sanguin venos, absența fluxului spontan, incompresibilitatea venei prin procesul de tromboză iar absența influențării fluxului venos de către fazele respiratorii apare ca cel mai sensibil parametru de apreciere a trombozei venoase.

BIBLIOGRAFIE

1. POLAK JF - *Peripheral vascular sonography*, A practical guide, Williams and Wilkins, Baltimore, 1992:14-25
2. MONREAL M, MONTERRAT E, SALVADOR R, BECHINI J, DONOSO L, MACALLEJAS J, FOZ M - *Real-time ultrasound for diagnosis of symptomatic venous thrombosis and for screening of patients at risk: correlation with ascending conventional venography*, *Angiology*, 1989, 40:527-533
3. WELLS PS, LENSING AWA, DAVIDSON BL, PRINS MH, HIRSH J - *Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery: a meta-analysis*, *Ann Intern Med*, 1995, 122:47-53
4. VOGEL P, LAING FC, JEFFREY RB JR, WING VW - *Deep venous thrombosis of the lower extremity: US evaluation*, *Radiology*, 1987, 163:747-751
5. SCHITT HE, MIHATSCH MJ - *Thrombosis of the popliteal vein*, *Cardiovascular internet Radiolog*, 1992, 15:234-8
6. ROSIER H, BELLIN MF, BOUSQUE JC, RADIER C, LANG T, GRELLET J - *Prospective study of echography versus phlebography in the detection of sural venous thrombosis*, *J Radiolog, France*, 1993, 43:579-84
7. POP T - *Diagnosticul cu ultrasunete*, Editura Medicală, București, 1982:510-511
8. PRANDONI P, COGO A, BERNARDI E, VILLALTA S, POLISTENA P, ET AL - *A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis*, *Circulation*, 1993, 88:1730-1735
9. ROSE SC, ZWIBEL WJ, NELSON BD, PRIEST DL, KNIGHTON RA, BROWN JW, LAWRENCE PF, STULTS BM, READING JC, MILLER FJ - *Symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: accuracy, limitations, and role of color duplex flow imaging in diagnosis*, *Radiology*, 1990, 175:639-644

10. KARNIK R, VALENTIN A, WINKLER WB - DONATH P, SLANY J - *Duplex sonography detection of internal jugular venous thrombosis after removal of central venous catheters*, Clin Cardiol USA, 1993, 16:26-9
11. HAIRE WD, LYNCH TG, LIEBERMAN RP, LUND GB, EDNEY JA - *Utility of duplex ultrasound in the diagnosis of asymptomatic catheter-induced subclavian vein thrombosis*, J Ultrasound Med, 1991, 10:493-496
12. WICHERT G, GMELIN E, JANSEN D, MARIENHOFF N - *Diagnostics of thrombophlebitis of the leg, using duplex-sonography*, Aktuelle Radiolog, Germany, 1993, 3:37-42
13. HEIJBOER H, BRANDJES D, LENSING AWA, BULLER HR, TEN CATE JW - *Efficacy of real-time B-mode ultrasonography versus impedance plethysmography in the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients*, Abstract, Thromb Haemost, 1991:65-804
14. ELIAS A, LE CORFF G, BOUVIER JL, BENICHOU M, SERRADIMIGNI A - *Value of real time B mode ultrasound imaging in the diagnosis of deep vein thrombosis of the lower limbs*, Int Angiol, 1987, 6:175-182
15. DAUZAT MM, LAROCHE JP, CHARRAS C, BLIN B, DOMINGO-FAYE MM ET AL - *Real-time B-mode ultrasonography for better specificity in the noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis*, J Ultrasound Med, 1986, 5:625-631
16. HEIJBOER H, JONGBLOETS LMM, BULLER HR ET AL - *Clinical utility of real-time compression ultrasonography for diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis*, Acta Radiol Scand, 1992, 33:297-300
17. FOLEY WD, MIDDLETON WD, LAWSON TL, ERICKSON S, QUIROZ FA, MACRANDER S - *Color Doppler ultrasound imaging of lower-extremity venous disease*, AJR Am J Roentgenol, 1989, 152:371-376
18. SVENSSON H, SVETMAN P - *Interpreting laser Doppler recordings from free flaps*, Scand J Plast Reconstr, Surgery, Sweden, 1993, 27:81-7
19. POWIS L, SCHWARTZ RA - *Practical Doppler Ultrasound for the clinician*, Williams & Wilkins, 1991, 75-100
20. MANTONI M - *Diagnosis of deep venous thrombosis by duplex sonography*, Acta Radiolog, 1989, 30:575-9
21. COGO A, LENSING AWA, PRANDONI P, HIRSH J - *Distribution of thrombosis in patients with deep-vein thrombosis: implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound*, Arch Intern Med, 1993, 153:2777-2780
22. KILLEWICH LA, REDFORD GR, BEACH KW, STANDARDNESS DE - *Diagnosis of deep venous thrombosis, A prospective study comparing duplex - scanning to contrast venography*, Circulation, 1989, 79:810-4
23. GINSBERG JS, SHIN A, TURPIE AG, HIRSH J - *Detection of previous proximal venous thrombosis with Doppler Ultrasonography and photoplethysmography*, Arch Intern Med, 1989, 149:2255-7
24. CRONAN JJ, LEEN V - *Recurrent deep venous thrombosis: limitations of US*, Radiology, 1989, 170:739-742
25. CRONAN JJ - *Venous thromboembolic disease. The role of US*, Radiology, 1993, 118:618-30
26. CRONAN JJ, DORFMANN GS, SCOLA FH, SCHEPPS B, ALEXANDER J - *Deep venous thrombosis: US evaluation*, Radiology, 1997, 162:191-194
27. DE L'AVEAUCOUPET J, MOREL MP, PHILIPTEAUC C, SIMINEANU G, MUSSTY D - *Diagnostic value of the combination of echography plethysmography in deep venous thrombosis of the legs*, Ann Radiolog, Paris, 1989, 32:477-54
28. COLINGNON A, BERTRUME M - *Manuel de diagnostic echo-Doppler des thromboses veineuses profondes. Veine cave et membres inferieurs*, Ed Vigot, 1994:115-125
29. CIPPOLONE G - *Comparison of color duplex and Phlebography in the diagnosis of deep venous thrombosis*, Ann Ital Chirur, Italy supl, 1992, 63:645-7
30. BORIS C, LASSEN MR, WILLE-JORGENSEN P - *Ultrasonic diagnosis of deep venous thrombosis*, Egersk Laeger, 1989-1993, 31:31-151
31. BRABRAND K, SORTLAND D - *Ultrasonic diagnosis of deep venous thrombosis. A comparison with venography*, Tidsskr Nor, Laegeforen, 1989, 10:109-2869
32. BAXTER GM, MCKECHNIE S, DUFFY P - *Colour Doppler ultrasound in deep venous thrombosis: a comparison with venography*, Clin Radiol, 1990, 42:32-36
33. BENDAYAN P, BOCCALON H - *Cost effectiveness of Doppler - echography in the diagnosis of deep venous Thrombosis of lower limbs. Theoretical calculation from a prospective series of 511 patients*, Rev Med Interne, 1990:113-128
34. BADEA GH, BADEA R, VALEANU A, MIRCEA P, DUDEA S - *Bazele ecografiei clinice*, Ed Med București, 1994:135-145
35. BRASSAI Z - *Kardiológia és angiológia*, Springer, Budapest, 1999:270-288
36. BRASSAI Z, BRASSAI A, DOMJANCHITZ L - *A tudőembólia diagnosztikai problémái*, Medicina Torcalis, 1999, 52:146-151
37. BIONDETTI PR, VIGO M - *Role of echography and plethysmography in the assesment of patients with clinically suspected deep venous thrombosis of legs*, Radiology Med, Torino Italy, 1993, 85:260-6
38. KILLEWICH LA, NUNNELLEE JD, AUER AT - *Value of lower extremity duplex examination in the diagnosis of pulmonary embolism*, J Vasc Surg USA, 1993, 17:934-8, 338-9
39. KJ LEUTZ DW, STAUFFER ES - *Study of deep venous thrombosis in high-risk patients using color flow Doppler*, In Bergan JJ, Yao JST, eds, Venous Disorders, Philadelphia, Pa WB Saunders, 1991:63-76
40. BACKER DM, PHILBRICK JT, ABBITT PL - *Real time ultrasonography for the diagnosis of lower extremity deep venous thrombosis. The Weiv of the future?* Arch Intern Med, 1989, 149:1731-4
41. BULLER HR, LENSING AWA, HIRSH J, TEN CATE JW - *Deep venous thrombosis: new noninvasive tests*, Thromb Haemost, 1991, 66:133-137
42. CRONAN JJ - *Venous thromboembolic disease, The role of US*, Radiology, 1993, 118:618-30
43. MULLER JNA - *Indication Methodik und Ergebnisse der Functions Phlebographie und Vennendruckmessung bei der Chronischen Venosen insuffizienz*, Z Arztl Forbild, 1983:77-424
44. PRANDONI P, COGO A, BERNARDI E, VILLALTA S, POLISTENA P, ET AL: *A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis*, Circulation, 1993, 88:1730-1735

Considerații clinico-evolutive și terapeutice asupra laringitelor acute la copil

Adriana Neagoș, Sanda-Lucia Voicu

Am fost studiate 188 cazuri de laringită acută obstructivă la copiii internați într-o clinică de Pediatrie generală și la clinica ORL din Târgu-Mureș. S-au diagnosticat: 143 cazuri de laringită subglotică; 27 cazuri de epiglotică; 15 cazuri de laringită spasmodică și 3 cazuri de laringotraheobronșită membranoasă. Se analizează distribuția cazurilor pe grupe de vârstă, sex, mediul de proveniență, anotimp, posibila intervenție a unor poluanți atmosferici și familiali (tabagismul părinților), tabloul clinic și investigațiile paraclinice, complicațiile și evoluția (2 decese), dar mai ales problemele de diagnostic și tratament, insistându-se asupra colaborării ce trebuie să existe între pediatrul internist, specialistul ORL, radiolog și serviciul de terapie intensivă.

Cuvinte cheie: laringită acută obstructivă, copil

There have been studied 188 cases of acute obstructive laryngitis at children hospitalized in General Pediatrics and the O.R.L. Clinic from Tg. Mures. There have been diagnosed: 143 cases of under glottic laryngitis; 27 cases of epiglottal laryngitis; 15 cases of spasmodic laryngitis and 3 cases of membranous tracheobronchitis laryngitis. It has been analysed the distribution of the cases according to age, sex, social status, season, possible causes of family and atmospheric pollution (the tabacism of parents), clinical chart and paraclinical investigations, complications and evolution (2 deatthes), but especially problems of diagnosis and treatment. The foccus has been on the contribution which has to exist between the internist pediatrician, the O.R.L specialist, the radiologist and the intensive care service.

Keywords: acute obstructive laryngitis, child

Cauze majore de obstrucție inflamatorie a căilor aeriene în special la sugari și copiii mici, dar și la copilul mare și adult, laringitele acute constituie un câmp larg de conlucrare a numeroase specialități: pediatrie, ORL, boli infecțioase, anestezie-reevizitare, radiologie. Incidența crescută, gravitatea tabloului clinic, dificultățile de încadrare a formelor clinice și mai ales necesitatea unui tratament ce trebuie instituit în unele cazuri cu maximă urgență, conferă acestor afecțiuni o importanță deosebită, uneori medico-legală.^{9,10}

Lucrând într-o clinică ORL și fiind totodată consilier pe probleme de specialitate al Clinicii de Pediatrie III din Târgu Mureș, am avut posibilitatea să întâlnesc un număr mare de cazuri de laringite la copiii de toate vârstele și să mă confrunt cu situații complexe de diagnostic și tratament, experiență pe care doresc să o împărtășesc în lucrarea de față.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am studiat foile de observație și, în cea mai mare parte, am examinat personal un număr de 188 sugari și copii internați în Clinica ORL și de Pediatrie III între 1 ianuarie 1990 și 31 decembrie 1999, cu diferite forme clinice de laringite acute obstructive. În mod intenționat am exclus din lotul de studiu cazurile evoluând fără obstrucție și care, în practică, nu ridică probleme deosebite putând fi tratate și ambulator.

Studiul de față a urmărit: distribuția anuală a cazurilor pe perioada cercetată și repartitia pe lunile anului, respectiv caracterul sezonier al acestor afecțiuni; încadrarea după vârstă, sex și mediul de proveniență a copiilor; repartitia cazurilor pe forme clinice de boală și gravitate; influența probabilă a unor factori poluanți de macro- și microclimat; semnele și simptomele clinice și rezultatele investigațiilor de laborator și paraclinice; tratamentul, complicațiile și evoluția cazurilor de laringită analizate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Repartizarea pe anii calendaristici cercetați (Figura 1) a arătat două vârfuri de maximă incidență, în 1990 (23 cazuri) și 1993 (25 cazuri) și cel mai mic număr de îmbolnăviri (10 cazuri) în 1998, cu o medie anuală de 19 cazuri noi.

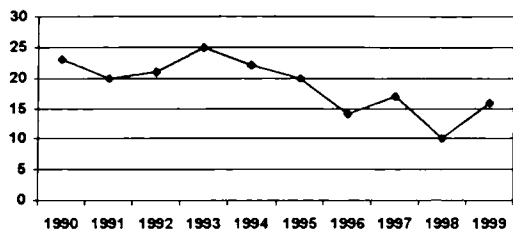


Figura 1. Incidența cazurilor de laringită acută pe ani calendaristici

Raportând numărul cazurilor de laringită la numărul total al copiilor internați în Clinica de Pediatrie III în cei 10 ani studiați, a reieșit că aceste afecțiuni au reprezentat 1,9 % din totalul internărilor, procent care plasează laringitele acute pe locul al șaselea în structura morbidității clinicii, ceea ce nu surprinde fiind vorba de un serviciu de pediatrie generală.

Structura lotului nostru după forma clinică de boală este redată în figura 2, din care reiese că cel mai frecvent întâlnite au fost laringitele edematoase subglotice, forma cea mai comună de laringită acută la copil, așa cum se consemnează și în literatură.^{1,5}

Pe grupe de vârstă, situația copiilor noștri cu laringită este ilustrată de figura 3, dar se știe că diferitele forme clinice de boală se întâlnesc mai frecvent la anumite grupe de vârstă, ceea ce s-a constatat și la cazurile noastre.

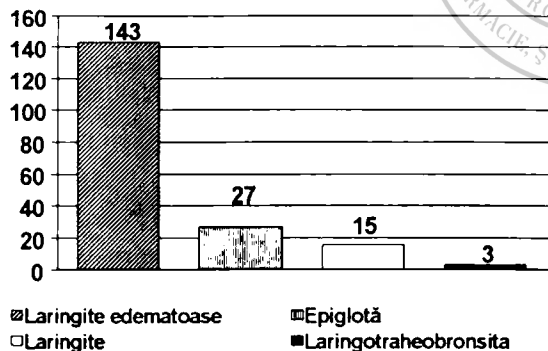


Figura 2. Structura lotului de studiu după forma clinică de laringită

Distribuția pe sexe, mai puțin influențată de forma clinică de boală, a arătat o afectare aproximativ egală a băieților și fetelor, raportul fiind de 1,03/1.

În ceea ce privește proveniența cazurilor de laringită, 66,5% dintre acestea au aparținut mediului urban, față de 34,5% celui rural explicația fiind buna adresabilitate a copiilor de la oraș, dar și o mai mare aglomerare a acestora din

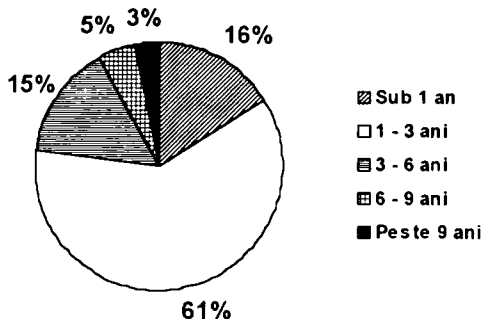


Figura 3. Repartizarea copiilor pe grupe de vârstă

urmă în colectivități, fiindcă din acest punct de vedere marea majoritate a cazurilor erau îngrijiți în creșe, grădinițe sau cămine de copii, în care se știe că riscul de expunere la infecții virotice respiratorii este cu mult mai mare.

Tot ca un factor de risc poate fi considerat și anotimpul, știut fiind că unele laringite acute, în special cele edematoase subglotice, au un caracter sezonier,⁹ evoluând mai frecvent la sfârșitul toamnei și începutul iernii, ceea ce se confirmă și la cazurile noastre (Figura 4).

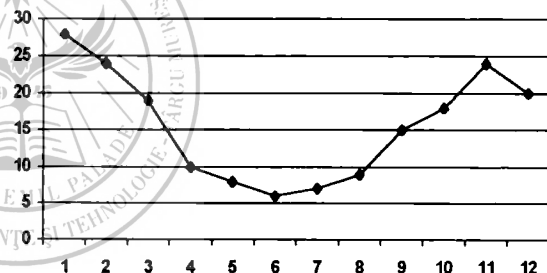


Figura 4. Repartiția cazurilor de laringită acută după lunile anului, respectiv anotimp sau sezon

În ceea ce privește legătura cu unii factori poluanți atmosferici sau din mediul familial (tabagismul părinților), care antrenează de asemenea un risc de îmbolnăvire prin infecții virotice respiratorii în general,^{2,8} cei mai mulți dintre copiii noștri au provenit din cartierul Mureșeni și comunele învecinate, intens expuse poluării cu substanțe azotoase produse de Combinatul chimic Azomureș și, de asemenea, în rândul acestor copii, tabagismul matern sau al ambilor părinți a fost întâlnit într-o proporție de 71,4% din cazuri.

După gravitatea tabloului clinic și a evoluției bolii, cele mai multe laringite acute au fost forme ușoare (64,5% din cazuri); o gravitate medie au îmbrăcat 31,7% și foarte grave au fost 3,8% din cazuri (Figura 5), între criteriile de apreciere a gravității figurând gradul insuficienței respiratorii și

măsurile de combatere a acesteia (oxigenoterapie pe sondă endonazală, intubație endotraheală, ventilație mecanică).

Tabloul clinic a fost dominat de stridorul laringian și dispneea inspiratorie, mai mult sau mai puțin accentuate, tusea lătrătoare și vocea răgușită mergând până la afonie. Febra a fost înaltă la copii cu epiglotită, la care s-a mai întâlnit ca semn distinctiv disfagia, după cum în cazurile de laringotraheobronșită membranoasă a fost prezent șocul septic.

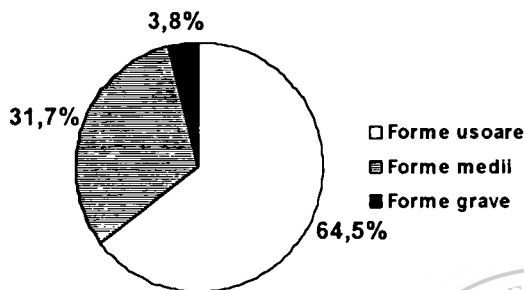


Figura 5. Distribuția pe forme clinice de gravitate

Din punct de vedere al laboratorului s-a înregistrat o leucocitoză de 15.000–20.000/mm³, cu neutrofilie marcată la cazurile de epiglotită, la care și VSH-ul a fost crescut, iar hemoculturi pozitive s-au întâlnit la 15 din cei 27 copii, aspecte de laborator concordante și cu datele din literatură.^{2,3}

Din punct de vedere al tratamentului, așa cum se subliniază și în literatură,^{4,6,7,11} cele mai mari probleme ni le-au pus cazurile de laringotraheobronșită membranoasă și epiglotică, la care a fost nevoie de intubație endotraheală efectuată la Clinica ORL și respectiv administrare de oxigen. Copiii cu laringită edematoasă subglotică au beneficiat de hemiscinat de hidrocortizon intravenos și prednison per os, iar ca antibiotice la cei cu epiglotită s-a preferat asocierea de ampicilină + cloramfenicol pe baza unor date din literatură,^{2,3} așa precum la cei cu laringotraheobronșită membranoasă s-a mers pe asocierea de cefalosporine din generația a III-a sau vancomicină cu gentamicină.

La toți copiii cu epiglotite sau laringotraheobronșite acute și 30% din cei cu laringite edematoase subglotice boala s-a complicat cu pneumonie, iar 2 copii dintre cei cu laringotraheobronșită membranoasă și bronhopneumonie au decedat.

CONCLUZII

1. Deși reprezintă un procent relativ mic din totalul internărilor în serviciile de pediatrie generală, laringitele acute reclamă o atenție deosebită atunci când asociază o obstrucție a căilor aeriene, necesitând un diagnostic și măsuri terapeutice de mare urgență.

2. În clinica ORL și Pediatrie III din Târgu-Mureș s-au internat în ultimii 10 ani 188 de copii cu laringite acute obstructive și anume: 143 cu laringite subglotice, 27 cu epiglotite, 15 cu laringite spasmodice și 3 copii cu laringotraheobronșită membranoasă.

3. Cu toate că s-au înregistrat numai 2 decese, complicațiile bronhopneumonice frecvente, tulburările fiziopatologice severe și măsurile urgente de tratament au necesitat o cooperare strânsă între specialistul ORL și pediaterul internist din serviciul terapie intensivă.

BIBLIOGRAFIE

1. ANCA I - *Urgențe respiratorii*, În: *Urgențe în Pediatrie*, sub red Ion Anca, Editura Medicală, București, 1991:342-347
2. CRESSMAN WR, MYER CHM - *Diagnosis and management of croup and epiglottitis*, *Pediatr Clin North Am*, 1994, 41:265-276
3. GEORMĂNEANU M, MUNTEAN I - *Pediatrie*, Partea I Ed Did și Ped, București, 1994:172-177
4. LACROIX J, GAUTHIER MARIE, BLANC VF - *Epiglotite aigue*, În: Lacroix J, Gauthier Marie, Beaufile Fr, (eds) *Urgences et soins intensifs pediatriques*, Les Presses de l'Université de Montreal, Doin Editeurs, Paris, 1994:401-411
5. LACROIX J, LECLERC FR, GUAY JOANNE - *Laryngite non-bacterienne*, În: Lacroix J, Gauthier Marie, Beaufile Fr, (eds) *Urgences et soins intensifs pediatriques*, Les Presses de l'Université de Montreal, Doin Editeurs, Paris, 1994:413-420
6. LACROIX J, LIMGES P - *Laryngotracheite bacterienne*, În: Lacroix J, Gauthier Marie, Beaufile Fr, (eds) *Urgences et soins intensifs pediatriques*, Les Presses de l'Université de Montreal, Doin Editeurs Paris, 1994:421-426
7. MC ENIERY J, GILLIS J, KIHAM H - *Review of intubation in severe laryngotracheobronchitis*, *Pediatrics*, 1991, 87:847-853
8. POPESCU V, IONESCU-GALAȚI MIHAELA - *Epiglotita-urgență majoră de diagnostic și tratament în practica pediatrică*, *Terapeutică*, 1994, 1:71-76
9. POPESCU V - *Laringitele acute*, *Pediatria*, 1996, 45:1-21
10. STERN R - *Acute infections of the larynx and trachea*, În: Nelson Textbook of pediatrics, fourteenth edition, WB Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1992:1064-1068
11. WURTELE P - *Acute epiglottitis: Historical highlights and perspectives for future research*, *J Otolaryng*, 1992, 21:1-15

Actualități în tratamentul conservativ al otitei medii supurate acute

Bianca Oltean¹, C. Drașoveanu²

În ultimul deceniu, s-a făcut simțită creșterea rezistenței germenilor patogeni din otita medie supurată acută la tratamentele antibiotice, în particular la Amoxicilină. Autorii efectuind un studiu clinic, bacteriologic și antibioterapeutic pe un lot de 91 copii cu acuze de otită medie supurată acută recomandă înlocuirea " tradiționalei " Amoxiciline cu alte antibiotice, administrate după un anumit algoritm. **Cuvinte cheie:** otita medie supurată acută, algoritmul antibioterapiei

In the last decade, it is more obvious the growing resistance of the pathological microorganisms from chronic otitis media at antibiotic treatments, specially in Amoxicillin. The authors in a clinical, bacteriological and antibiotherapeutic study on 91 children suggest using other drugs versus Amoxicillin, from a special algorithm.

Keywords:

S-a estimat că pediatrii petrec aproximativ 30% din timp cu tratarea otitelor secundare altor afecțiuni,¹⁶ în cadrul responsabilităților lor clinice. Intervenția timpurie și eficientă este esențială atât pentru prevenirea complicațiilor vitale, cât și pentru prevenirea mastoiditelor și meningitelor. La fel de importantă este și prevenirea instalării hipoacuziei de transmisie, care s-a dovedit a putea fi responsabilă chiar și de întârzieri în dezvoltarea limbajului.¹⁵ De aceea se impune un tratament rațional, individualizat, supravegherea tratamentului fiind esențială pentru vindecare. Prezentul studiu vizează stabilirea unui algoritm terapeutic, știut fiind că selecționarea antibioterapiei pentru pacienții ambulatori poate suferi de schimbări majore.

Aplicând în perioada ultimilor ani conduita așa-zis clasică, obișnuită a administrării unui antibiotic eficient, adecvat antibiogramii și soldată cu dispariția în 3-4 zile a acuzelor clinice (otalgie, febră, etc.), am fost surprinși de proporția mare a copiilor care făceau recăderi sub forma unor episoade de otită medie supurată acută, respectiv 3 episoade în următoarele 6 luni sau 4 episoade în ultimele 12 luni.

În fața acestei situații, în concordanță cu datele din literatura de specialitate,^{13,14} am trecut la adoptarea unei noi conduite terapeutice conservative după cum urmează:

MATERIAL ȘI METODĂ

Autorii au observat că în anul 1997 din totalul de 5231 de consultații efectuate în cabinetul ORL al policlinicii de copii Târgu-Mureș, 623 copii au avut acuze otice, respectiv 11,91%. Proporția otitei medii supurate în cadrul acestui eșantion a fost de 14,93%, toți acești copii fiind tratați cu Amoxicilină sau Ampicilină, conform protocolului terapeutic stabilit în acea perioadă. Ampicilina respectiv Amoxicilina a fost antibioticul de primă intenție atât pentru cazurile de otită medie supurată acută, cât și în cele de otită medie acută simplă. Criteriile după care am stabilit diagnosticul clinic de otită medie supurată acută au ținut seama de următoarele:

Diagnosticul pozitiv de otită medie acută (OMA) necesită prezența de lichid în casa medie împreună cu debut brusc a semnelor clinice și a simptomelor: febră, otalgie, iritabilitate, anorexie, vomă.^{4,5} Această entitate clinică recunoaște două stadii evolutive: *otita medie acută simplă*, cu membrana intactă și *otita medie supurată acută*, sau *otita medie acută perforată*. Această definiție separă otita medie acută (OMA) de otita medie seroasă (OMS), care nu este însoțită de semne clinice, și de otita medie supurată cronică (OMSC) care este un proces inflamator cronic cu membrana timpanică perforată și prin care se drenează exudatul o perioadă mai lungă de 6 săptămâni.^{1,4, 5,10,13}

Diagnosticul de OMA supurată a fost pus pe baza următoarelor semne:

-semne subiective = durere puternică, în special nocturnă, care cedează atunci când apare perforația timpanală și otoreea;

¹Policlinica de copii Târgu-Mureș

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

Adresă pentru corespondență: Bianca Oltean, Policlinica de copii Târgu-Mureș

-semne generale = febră, tahipnee, tahicardie;
 -semne funcționale = hipoacuzie de transmisie asociată uneori și cu o componentă perceptivă;
 -semne obiective = sensibilitate la palpare;
 -otoscopic = prezența unui timpan îngroșat, infiltrat, congestiv și bombat în sectorul postero-inferior, cu o perforație mai mult sau mai puțin vizibilă prin care se elimină de obicei câte o picătură de puroi pulsatil. Am fost surprinși de numărul mare de recăderi apărute la OMA și la OMSA:

Tabelul I.

	Total	Prima recădere	A doua recădere	A treia recădere
Nr. Total OMA	84	38	---	---
Nr. Total OMSA	23	15	6	2

Am efectuat prin metoda X^2 (PEARSON) o comparare a recăderilor de OMA și OMSA:

Tabelul II.

	Recăderi	Prima recădere	Total
OMA	84 R	38 R ₁	122 T ₁
OMSA	23 R*	15 R ₁ *	38 T ₁ *
TOTAL	107 T	53 TR ₁	160 TT ₁

Am folosit formula de calcul:

$$X^2 = \frac{(R \times R_1^* - R_1 \times R^*) \times (T_1 - 1)}{T \times R_1^* \times R^* \times R_1} \quad (7, 16, 17)$$

Înlocuind pe rând datele obținute ale primei recăderi, ale celei de a doua și ale celei de a treia recăderi, am obținut următoarele rezultate - Tabelul III.

Se poate ușor observa o diferență mai accentuată la cea de a doua recădere de OMSA, unde $p < 0,001$, respectiv o diferență semnificativă cu o probabilitate de peste 99,99% față de OMA. De asemenea, din aceste calcule biostatistice se confirmă numărul relativ foarte ridicat de recăderi totale ale otitei medii supurate acute față de otita medie acută simplă.

Numărul relativ ridicat de recăderi ale OMSA este o permanentă amenințare asupra integrității anatomice și funcționale a membranei timpanice, pericolul instalării OMSC fiind cu atât mai mare cu cât numărul de recăderi supurative este mai mare. Din dorința de a evita recidivele

și de a preveni apariția unei supurații cronice auriculare cu toate neplăcerile funcționale și iminența apariției eventualelor complicații, am încercat o reevaluare terapeutică în OMSA, bazată pe aceste observații.

Au fost selectați în studiu toți copiii cu otită medie acută supurată care s-au prezentat la cabinetul ORL din policlinica de copii Târgu-Mureș în cursul anului 1998.

Dacă până acum protocoalele terapeutice ne indicau amoxicilina și ampicilina ca medicamente de primă intenție în abordarea OMSA, bazându-ne pe experiența anului anterior, dar și pe o serie de studii din literatura de specialitate,^{9,10} am practicat o serie de tratamente alternative la cele trei antibiotice (gentamicina, augmentin, oxacilina), ilustrate în figura 1.

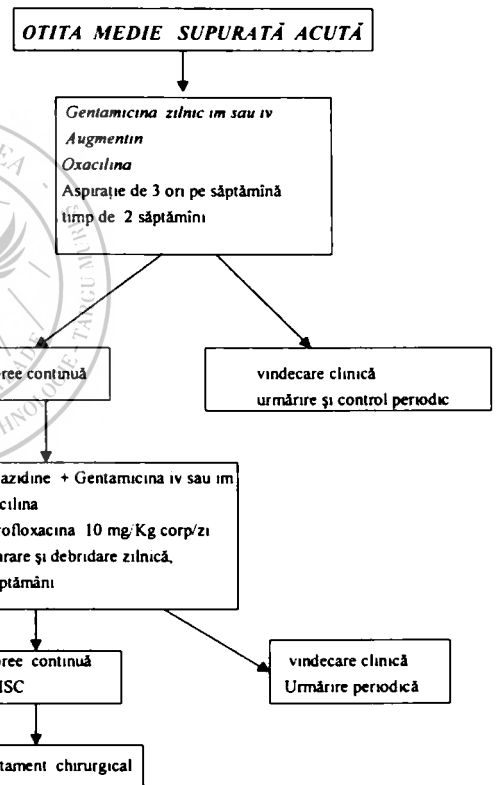


Figura 1.

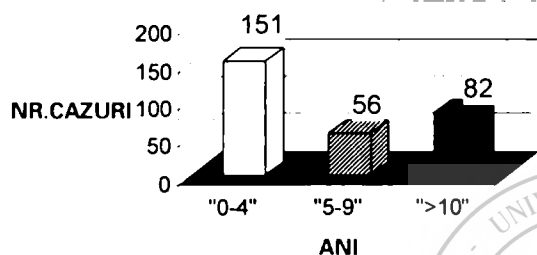
Tabelul III.

	X^2 calculat	X^2 tabelar	p	Concluzie
Prima recădere	4,6197 >	3,841	$P < 0,05$	Diferență semnificativă cu o probabilitate peste 95 %
A doua recădere	18,1914 >	10,827	$P < 0,001$	Diferență semnificativă cu o probabilitate de peste 99,99 %
A treia recădere	6,8456 >	6,6350	$P < 0,01$	Diferență semnificativă cu o probabilitate de peste 99,00 %
Total recăderi	5,0134 >	3,841	$P < 0,05$	Diferență semnificativă cu o probabilitate peste 95 %

Am urmărit copiii la 3, 5, 10 și 21 de zile, clinic și audiometric și am fost interesați mai ales de rata recidivelor în această perioadă. Sintetizând datele examenului clinic cu cele de examen bacteriologic al secreției auriculare, am constatat că lotul de copii cu suferință auriculară are următoarea componență și am obținut rezultatele:

-În perioada de timp 1 ianuarie 1998 - 31 decembrie 1998, la policlinica de copii au fost 6640 de consultații, dintre care 774 de copii au avut acuze otice, respectiv 11,65%. Dintre aceștia, au fost (Figurile 2 și 3):

OTITE MEDII ACUTE N = 289



OTITE MEDII SUPURATE ACUTE N = 52

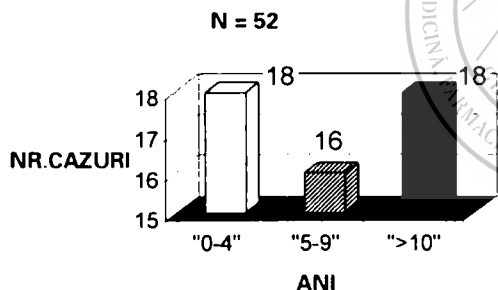
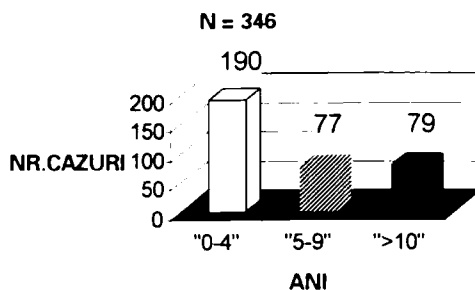


Figura 2. Repartizarea îmbolnăvirilor de OMA și OMSA pe grupe de vârstă la "Fete" în perioada de timp 1 Ianuarie - 31 Decembrie 1998

Folosind aceeași metodă de măsurare a diferențelor între seriile de variație, respectiv metoda X^2 (Pearson), am obținut un $p < 0,001$ și un grad de libertate 2, adică o diferență semnificativă între băieți și fete în cadrul OMA, predominând băieții, cu o probabilitate de peste 99,99%; iar în cadrul OMSA un $p > 0,05$ și un grad de libertate 2, adică nici o diferență semnificativă între băieți și fete.

Comparând OMA față de OMSA la băieți, am obținut datele din tabelul VI.

OTITE MEDII ACUTE



OTITE MEDII SUPURATE ACUTE N = 47

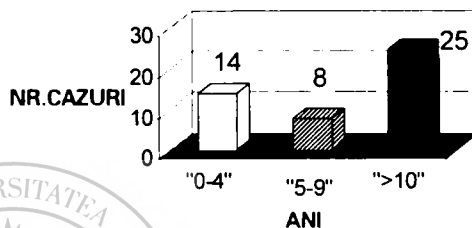


Figura 3. Repartizarea îmbolnăvirilor de OMA și OMSA pe grupe de vârstă la "Băieți" în perioada de timp 1 Ianuarie - 31 Decembrie 1998

Tabelul IV. Otita medie acută

TOTAL	0-4 ANI	5-9 ANI	>10ANI	TOTAL
BĂIEȚI	190	77	79	346
FETE	151	56	82	289
TOTAL	241	133	161	635

Tabelul V. Otita medie supurată acută

TOTAL	0-4 ANI	5-9 ANI	>10 ANI	TOTAL
BĂIEȚI	14	8	25	47
FETE	18	16	12	52
TOTAL	32	24	43	99

Tabelul VI.

	0-4 ani	5-9 ani	>10 ani	TOTAL
OMA	190	77	79	346
OMSA	14	8	25	47
TOTAL	204	85	104	393

Am obținut un X^2 calculat de 20,0038 la un grad de libertate 2, X^2 comparat cu cel tabelar, am obținut un $p < 0,001$, respectiv o diferență semnificativă între OMA și OMSA cu o probabilitate de peste 99,99% dominând la toate categoriile de vârstă OMA.

Comparând OMA față de OMSA la fete, obținut rezultatele prezentat în tabelul VII.

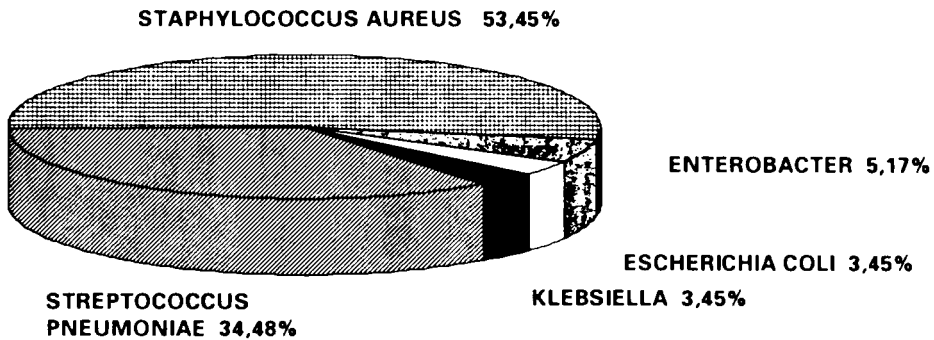


Figura 4. Ponderea examinărilor bacteriologice

Tabelul VII.

	0-4 ani	5-9 ani	>10 ani	TOTAL
OMA	151	56	82	289
OMSA	18	16	18	52
TOTAL	169	72	100	341

Antibiogramele au condus uneori la rectificarea tratamentului și de cele mai multe ori am respectat schema de tratament care s-a potrivit mai bine cu rezultatul antibiogramei.

S-a relevat la un grad de libertate 2 și un X^2 calculat de 6,0619 > 5,9910 tabelar, respectiv un $p < 0,05$, adică o diferență semnificativă între OMA și OMSA la fete cu o probabilitate de peste 95%.

Examinările bacteriologice au evidențiat (Figurile 4 și 5):

Staphylococcus aureus:

31 cazuri respectiv 53,45%;

Streptococcus pneumoniae:

20 cazuri respectiv 34,48%;

Enterobacter:

3 cazuri respectiv 5,17%;

Escherichia coli:

2 cazuri respectiv 3,45%;

Klebsiella:

2 cazuri respectiv 3,45%.

Restul cazurilor la care examenul bacteriologic nu a evidențiat nici un tip de bacterie patogenă, am considerat că sunt de etiologie virală, sau tratate anterior cu antibiotic.

Se poate observa că numărul de 91 de cazuri de otită medie supurată acută este semnificativ scăzut față de numărul de 635 de cazuri de otită medie acută simplă cu membrană intactă. Pe locul întâi continuă să se afle stafilococul urmat îndeaproape de pneumococ, iar incidența enterobacteriilor este nesemnificativă. De remarcat este însă faptul că aproximativ 1/3, respectiv 36,3 % sunt probabil de origine virală, respectiv datorate acțiunii lui Haemophilus influenzae.

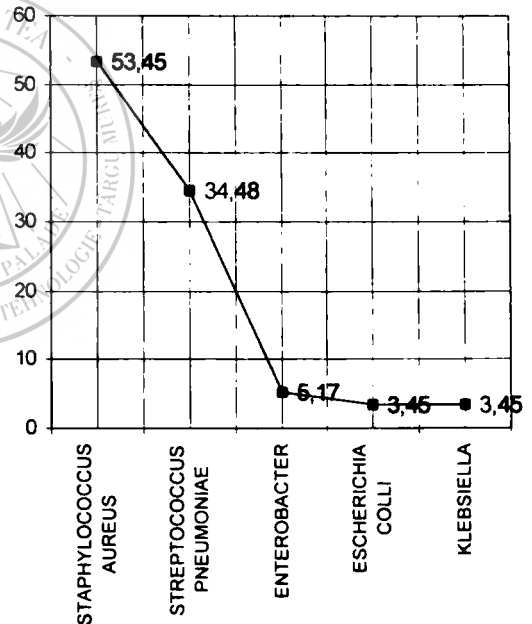


Figura 5. Ponderea examinărilor bacteriologice

DISCUȚII

Epidemiologie. Inițial, OMA nu a fost considerată o boală infecțioasă în sensul clasic. Mai degrabă este o disfuncție tubară cu lichid în casa medie, urmată de o colonizare și de o creștere rapidă a bacteriilor.

O bună cunoaștere a anatomiei casei medii și a relației directe cu epifaringele permite o mai adecvată înțelegere a acestei infecții comune.

Copiii sunt predispuși la această afecțiune datorită faptului că musculatura peritubară nu este complet dezvoltată. Otita medie recurentă este o problemă majoră la pacienții cu insuficiență velară sau cu despicătură velară (3 dintre copiii din evidența noastră, având mai mult de trei recăderi în ultimele 6 luni) la care nu se poate preveni refluarea lichidelor alimentare și a secrețiilor rinofaringiene în casa medie; acest fapt venind în sprijinul demonstrării existenței unor factori anatomici locali favorizanti.

Patogenia debutează cu o infecție virală respiratorie superioară, care induce un răspuns inflamator ce blochează tuba auditivă. Secreția seroasă se acumulează în casa medie, fiind un bun mediu de înmulțire a bacteriilor patogene.^{2,3}

Mulți dintre factorii de risc ai otitei medii recurente nu pot fi controlați, incluzând aici: sexul bărbătesc, unele grupe de rasă (americani nativi, eschimosii canadieni, populația din Alaska), sezonul de iarnă, vârsta sub 6 luni la primul episod de OMA.¹ Alți factori epidemiologici pot fi corecți, de exemplu la sugarii la care se presupune că otita medie acută este în strânsă legătură cu îngrijirea zilnică de rutină.

Grupurile mari de copii cu îngrijire doar peste zi, mai mult de 20 de ore pe săptămână (respectiv cei din instituuții), sunt probabil cel mai mare factor de risc pentru infecțiile frecvente. În studiul nostru, 13 cazuri de OMSA au provenit din Leaganul de copii. Îngrijirea copiilor în familii sau în grupuri mai mici, respectiv în grădinițe cu orar zilnic redus, poate îmbunătăți această situație.¹⁰

Alăptarea la sân este un factor de protecție și este în mod particular ideal copiilor predispuși la otita medie; 6 din cei 8 sugari cu OMSA au fost alimentați artificial.

Expunerea copiilor într-un mediu în care se fumează crește rata infecțiilor respiratorii și implică a OMA.

Patogenie și microbiologie. În cazuistica noastră *Staphylococcus aureus* apare la 53,45% din cazuri, fiind pe primul loc în patogenia OMSA, urmat de *Streptococcus pneumoniae* și doar câteva cazuri cu germeni din clasa enterobacteriilor. Din păcate, condițiile prezente de dotare din laboratoarele noastre nu permit detectarea *Haemophilus influenzae*. Conform datelor din literatura de specialitate, microorganismele ce produc OMA au rămas relativ constante în ultimele 2 decenii. *Streptococcus pneumoniae* apare în 25%-50% din cazuri; *Haemophilus influenzae* în 15%-0% din cazuri; *Moraxella catarrhalis* în 3%-20% din cazuri, iar etiologia virală apare în 15%-25% din cazuri.^{9,11,12}

Sunt unanim recunoscute¹⁴ schimbările dramatice care au apărut în susceptibilitatea bacteriilor patogene la tratamentele antimicrobiene anterioare cu rezistență la amoxicilină în particular. Acest fapt este evident în antibiogramele actuale. Începând cu ultimul deceniu, se știe că producerea de beta-lactamază de către *H. influenzae* și *M. catarrhalis* este în creștere; 30-40 % și 90-100% din aceste organisme nu sunt susceptibile la peniciline prin acest mecanism.¹¹ Mai important este însă faptul că *Streptococcus pneumoniae* a dezvoltat rezistență la amoxicilină pe calea alterării proteinelor ce leagă penicilina, ceea ce face ca aceste organisme să fie ne-susceptibile la combinația de penicilină / inhibitor de beta-lactamază cum este amoxicilina / clavulanat și ticarcilina / clavulanat. Aceste modificări ale susceptibilității normale a organismelor ce produc OMA au ridicat încă o dată întrebarea: Este încă Amoxicilina medicamentul de primă alegere în OMA? În 1998 au apărut o serie de noi date care sugerează luarea în considerare și a altor clase de antibiotice pentru terapia primară. Macrolidele (azitromicina, claritromicina, eritromicina) majoritatea cefalosporinelor și în particular cefprozilul și cefpodoximul; lorcarbeful (un antibiotic actual carbacefam) pe care am avut bucuria de a-l testa cu mult succes prin amabilitatea firmei Lilly care ni l-a pus la dispoziție, ciprofloxacină fiind o nouă clasă de antibiotic cu valoroase resurse terapeutice;^{3,7} toate au o excelentă activitate împotriva pneumococilor penicilino-rezistenți și la producătoarele de beta-lactamază cum sunt *H. influenzae* și *M. catarrhalis*. Noua formă cu dozaj mare de amoxicilină / clavulanat acoperă un mare procent de organisme rezistente la amoxicilină. Frecvența mare de apariție a stafilococului în supurația acută ne-a făcut să ne orientăm în special la antibioticele active pe acest germene. Selectarea antibioticului de primă linie în OMA ar trebui să fie individualizată de către medic pe baza datelor regionale de susceptibilitate ale patogenității bacteriene și, mai important, pe baza ratei de eșec apărută la eșantioanele anterioare. Decizia de înlocuire a amoxicilinei sau a trimetoprimului / sulfametoxazol ca primă linie terapeutică de atac, cu alte antibiotice, conduce la o multitudine de variante. Un alt criteriu de selecție este costul și complianța medicamentului. Complianța este sporită la antibioticele care au un gust mai bun, au o administrare unică sau de două ori pe zi, față de trei - patru ori, și au o administrare în timp mai scurtă.^{6,7,8}

O schimbare cu alte clase de antibiotice la majoritatea infecțiilor ambulatorii oferă de asemenea avantajul teoretic al anulării tendinței la rezistență la penicilină a acestor organisme prin eliminarea presiunii în mutațiile ce apar întotdeauna după utilizarea excesivă a unui singur agent medicamentos. Doar o schimbare actuală de strategie poate conduce așadar la oportunitatea și probabilitatea revenirii la amoxicilină în viitor.

Terapeutic, în OMA s-a constatat că dispariția spontană a simptomelor după 48 de ore a apărut la aproximativ 50 % din cazuri dar media variază semnificativ în funcție de bacteria patogenă. Astfel, la pneumococ și stafilococ este de 10%, la *M. catarrhalis* este de 70%, și la *H. influenzae* este de 50%.¹⁰ Deoarece nu există nici o cale de a preciza care copil nu necesită antibioterapie, ea a fost oferită în toate cazurile.¹⁰ A fost administrată o terapie individualizată și am utilizat Gentamicina, Eritromicina, Augmentinul, cefalosporine și Ciprofloxacina, versus Amoxicilina respectiv Ampicilina. Am asociat tratamentului general antibiotic și un tratament local efectuat fie în serviciul nostru ambulator fie de către părinți acasă, și am folosit soluție otică cu Cloramfenicol sau Ciprofloxacina topică (soluție preparată de farmacia policlinicii). Am preferat administrarea de Gentamicină la copiii mici sub 2 ani, la cei la care secreția otică purulentă a fost în cantitate mare și la cei cu stare generală intens alterată. Oprirea terapiei de către unii medici la 48 de ore a fost asociată cu o creștere în incidența mastoiditei.⁴ Pentru a evita acest fapt, administrarea antibioticului în cazurile noastre a fost efectuată timp de 5-10 zile, în funcție de evoluția clinică a copilului. Terapia antimicrobiană a suprimat simptomele în mai puțin de 48 de ore la mai mult de 70% din copii. Persistența simptomatologiei la 48 de ore a fost o indicație de schimbare empirică cu o altă clasă diferită de antibiotice (în 14 cazuri am apelat la folosirea Ciprofloxacinei ca antibioterapie alternativă în doză de 10 mg/Kg corp /zi). La copiii mici, secrețiile în casa medie pot persista mai bine de o lună la 40% din pacienți, 2 luni la 20 % și 3 luni la 10% din pacienți.¹³ De aceea, un tratament adițional nu se indică decât după 2 luni de control și doar la cei la care persistența lichidului în casa medie este confirmată timpanometric.

Profilaxie. De când germele patogen identificat al OMA a fost *Streptococcus pneumoniae*, administrarea de vaccin 23 - valent polizaharidic, a fost studiată la scurt timp după aplicarea sa în 1980, pentru a evalua capacitatea sa de a preveni boala.^{9,10} Deși acest vaccin a fost eficient în prevenirea infecțiilor specifice cu acest tip, în special la copiii mai mari de 2 ani, beneficiul copiilor din grupele de vârstă mai mare, a fost mic. Luând în considerare aceste date, noi ne-am abținut de la folosirea acestui vaccin. Vaccinurile noi care conțin antigene polizaharidice conjugate cu proteinele purtătoare sunt imunogenice și la sugarul de 2 luni și împreună cu noile tipuri de vaccin de tip b - *H. influenzae* pot oferi o protecție semnificativă asupra bolii pneumococice la sugar. Studiile clinice din acest domeniu sînt în plin progres. Chemoprofilaxia se pare că reduce incidența OMA la copiii predispuși la otita.¹⁰ *Staphylococcus aureus* fiind în cazurile noastre cel mai des incriminat în producerea de OMSA, ne-am orientat ca profilaxia să conțină un preparat cât mai bine tolerat și cât mai activ, care conform antibiogramelor noastre efectuate s-a dovedit a fi Biseptolul. Criteriile acceptate pentru această chemoprofilaxie sunt: 3 episoade de OMA în ultimele 6 luni, sau 4 episoade în ultimele 12 luni. Amoxicilina sau Sulfizoxazolul poate fi administrat la jumătate din doza terapeutică divizată de două ori pe zi (Amoxicilina 20 - 30 mg/kg și Sulfizoxazol 50 - 70 mg/kg /zi). Chemoprofilaxia am aplicat-o și în cursul anului trecut și o aplicăm și în prezent și considerăm că ea poate aduce reale beneficii, cu următoarele 3 condiții:

1. Chemoprofilaxia în timpul lunilor de iarnă;
2. Chemoprofilaxie timp de 90 de zile după al treilea episod de OMA în ultimele 6 luni;
3. Antibioterapie în timpul fiecărei noi infecții respiratorii.

Evaluarea rezultatelor a fost mult îngreunată de către unii părinți care nu au înțeles importanța prezentării la control sau de imposibilitatea administrării tratamentelor prescrise (în 1997 - 20,43% și în 1998 - 43,97%). Nu putem considera că această evaluare este pe deplin încheiată, copiii cu recăderi supurative pot încă apare în serviciul nostru ambulator. Dar, făcând o comparație între cei doi ani, 1997 și 1998, se poate observa că folosirea unor antibiotice alternative la Amoxicilina și practicarea chimioprofilaxiei după criteriile expuse anterior, numărul recidivelor pare a fi scăzut (Figura 6):

Anul	1997	1998	Ritmul	Tendința
Număr de consultații:	5231	6640	126,94-100	= 26,94% Creștere
Număr total cazuri de îmbolnaviri auriculare.	790	916	115,95-100	= 15,95% Creștere
Acuze otice.	623 (12%)	774 (11%)		p > 0,05
OMSA:	93 (15 %)	91 (12%)		p > 0,05
Prima OMSA:	38 (40%)	26 (28%)		p < 0,05 Dif. semnif. peste 95%
Prima recădere OMSA:	24 (25%)	17 (18%)		p > 0,05
A doua recădere OMSA:	8 (8%)	6 (6%)		p > 0,05
A treia recădere OMSA:	4 (4 %)	2 (2%)		p > 0,05

Folosirea antibioterapiei alternative amoxicilinei și practicarea chemoprolaxiei.

CONCLUZII

Din acest studiu rezultă că doar un procent de 11,57 % din afecțiunile auriculare îl reprezintă otita medie supurată acută la copil față de 88,43% cât este procentajul otitelor medii acute simple. Acest lucru se datorează în cea mai mare măsură antibioticelor de primă linie și eficienței acestora. Pe de altă parte, deși *Stafilococcus aureus* și *Streptococcus pneumoniae* sunt responsabili de cea mai mare parte a supurațiilor acute, susceptibilitatea acestora la antibioticele clasice a suferit schimbări dramatice, lucru pe deplin oglindit în numărul relativ mare de recăderi supurative dar și în rezultatele antibiogramelor efectuate. Autorii oferă o alternativă terapeutică la clasică Amoxicilină, aducând în prim plan antibiotice ca Gentamicina, cefalosporinele, Augmentinul, Ciprofloxacina. Acestea, alături de practicarea unei chemoprolaxii adecvate, se pare că au puterea de a reduce recidivele supurative, ce au un răsunet demn de luat în considerare asupra funcționalității urechii medii la copil.

Tabelul VIII. Tendința recidivelor între anii 1997-1998

NR.CONSULTAȚII	126,94%	- 100 % =	26,94 %	CREȘTERE
ACUZE OTICE	124,24%	- 100 % =	24,24 %	CREȘTERE
OMSA	97,85 %	- 100 % =	- 2,15 %	SCĂDERE
PRIMA OMSA	68,42 %	- 100 % =	- 31,58 %	SCĂDERE
PRIMA REC. OMSA	70,83 %	- 100 % =	- 29,17 %	SCĂDERE
A DOUA REC. OMSA	75,00 %	- 100 % =	- 25,00 %	SCĂDERE
A TREIA REC. OMSA	50,00 %	- 100 % =	- 50,00 %	SCĂDERE

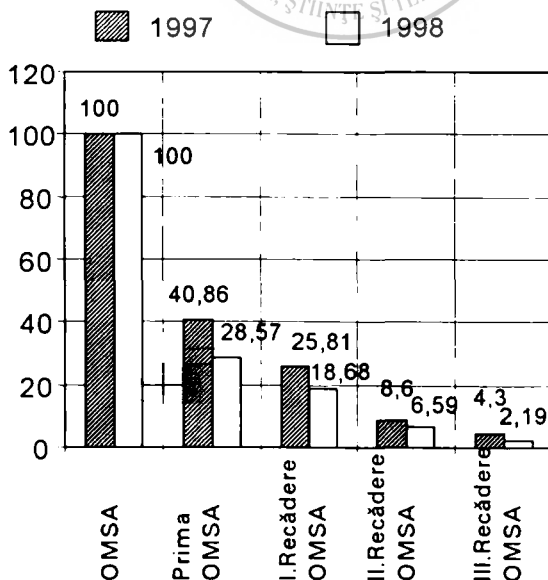
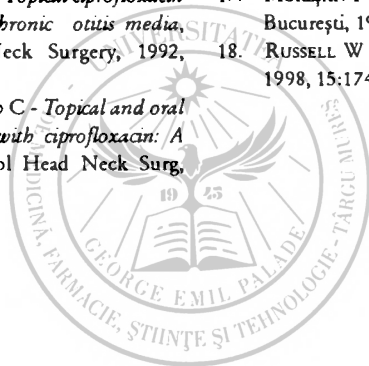


Figura 6. Ponderea recădenilor de otită medie supurată la copii datorită aplicării tratamentelor alternative amoxicilinei și a chemoprolaxiei

BIBLIOGRAFIE

1. AUSTIN DF - *Chronic ear disease*, In Balenger JJ editor, *Disease of the nose, throat, ear head and neck*, 14th ed Philadelphia: Lea and Febinger, 1991:1116-1117
2. BAGGER-SJOBACK D, LUNDMAN L, NILSSON-EHLE I - *Ciprofloxacin and inner ear: a morphological and round window membrane permeability study*, ORL J Otolaryngol, Relat Spec, 1992, 54:5-9
3. BROWNLEE RE, HULKA GF, PRAZMA J - *Ciprofloxacin: use as a topical otic preparation*, Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery, 1992, 118:392-396
4. DRAŞOVEANU C, MUHLFAY GH - *Timpanoplastia în supuratie cronică auriculară*, Oto-rino-laringol, Bucureşti, 1986, 2:91-104
5. DRAŞOVEANU C, MUHLFAY GH - *Osul autolog şi cel alogenic în timpanoplastie*, Oto-rino-laring, Bucureşti, 1988, 1:23-30
6. FAIRBANKS DN - *Antibiotic ear drop used in non intact tympanic membrane*, Pediatr Ann, 1984, 13:411-416
7. FARKAS IJ - *Vademecum medici generalis*, Uniunea societăţii de ştiinţe medicale, Filiala Mureş, Secţia MG, 1987:52-630
8. ESPOSITO S, NOVIELLO S, ERRICO G - *Topical ciprofloxacin vs intramuscular gentamicin for chronic otitis media*, Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery, 1992, 118:842-844
9. ESPOSITO S, ERRICO G, MONATANARO C - *Topical and oral treatment of chronic otitis media with ciprofloxacin: A preliminary study*, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990, 116:557-559
10. GANZ H - *Antibiotische lokaltherapie bakterieller ohreninfektionen*, HNO, 1989, 37:386-388
11. KENNA MA, BLUESTONE CD, REILLEY JS - *Medical management of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children*, Laryngoscope, 1986, 96:146-151
12. LANG R, GOSHEN S, RAAS-ROTHSCHILD A - *Oral ciprofloxacin in the management of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children: Preliminary experience in 21 children*, Pediatr Infect Dis J, 1992, 11:925-929
13. LEVENSON MS, PARISIER SC, DOLITSKY J - *Ciprofloxacin drug of choice in the treatment of malignant external otitis media*, laryngoscope 1991, 101:821-824
14. MEYERHOFF WL, GIEBENIK CS - *Pathology and microbiology of otitis media*, Laryngoscope, 1992, 92:273-277
15. MUHLFAY L, DRAŞOVEANU C - *Full-orr-gegygyaszat*, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu-Mureş, 1990
16. MUREŞAN P - *Manual de Metode matematice în analiza stării de sănătate*, Ed Medicală, Bucureşti, 1989:161
17. MUREŞAN P - *Manual de statistică sanitară*, Ed Medicală, Bucureşti, 1980:41-74
18. RUSSELL W - *Management of otitis media*, Infect Med, 1998, 15:174-178



Implicații clinice ale hipo-gamaglobulinemiei la bolnavii cu leucemie limfocitară cronică

G. Oltean¹, Smaranda Demian¹, I. Macarie¹, Alina Dulău², Ana Stan³,
Bogdana Dorcioman³, Claudia Moldovan⁴

Obiectiv: Studiul incidenței hipo-gamaglobulinemiei (hipo- γ) în leucemia limfocitară cronică (LLC) și implicațiile clinice ale acesteia. **Material și metodă:** La 106 bolnavi cu LLC (59 stadiul A, 32 stadiul B, 15 stadiul C) a fost apreciată incidența hipo- γ , corelația sa cu masa tumorală, stadiul infiltrației limfocitare medulare și complicațiile apărute, comportarea în relație cu terapia aplicată și valoarea prognostică a hipo- γ . În momentul diagnosticului hipo- γ este constatată la 25,47% din cazuri, mai pronunțată în stadiile B și C ale LLC și cu aspect progresiv, până la 63,20% din cazuri, după 5 ani de evoluție, fără diferență în relație cu vârsta și sexul. În evoluție, hipo- γ apare prin virarea de la valorile normale ale γ -globulinelor și extrem de rar de la stadiul de hiper- γ . Incidența hipo- γ se corelează direct cu volumul masei tumorale și cu gradul infiltrației limfocitare medulare. Tratamentul citostatic specific LLC accentuează hipo- γ . La 86,79% dintre bolnavii cu LLC apar complicații, cel mai adesea infecțioase, toate apărând la bolnavii tratați doar cu chlorambucil. Supraviețuirea bolnavilor cu LLC este în relație directă cu nivelul γ -globulinelor, hipo- γ constituindu-se într-un important factor prognostic. Hipo- γ apare frecvent în evoluția LLC, corelându-se cu stadiul clinic și masa tumorală, fiind răspunzătoare de apariția frecventă a unor complicații infecțioase și reprezentând un important factor prognostic pentru supraviețuirea bolnavilor.

Cuvinte cheie: LLC, hipo-gamaglobulinemie, imunosupresie, supraviețuire

To study the incidence of hypo-gamaglobulinemia (hypo- γ) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and its clinical implications. In 106 patients with CLL (59 stage A, 32 Stage B, 15 stage C) was studied incidence of hypo- γ , its correlation with tumour burden, lymphocytic infiltration of bone marrow, complications, therapeutical regimens and its prognostic value. At diagnosis hypo- γ is present in 25,47% of cases, especially in stages B and C, after 5 years of evolution its incidence being 63,20% of cases, without differences regarding age and sex. During the course of CLL, hypo- γ appears in patients initially normo- γ , and rarely in those initially with hiper- γ . Complications are present in 86,79% of cases; most frequent there are infectious complications occurring in patients treated with chlorambucil. The survival is in strong relation with γ -globuline levels. Hipo- γ is an important prognostic factor. Hipo- γ is frequent during the course of CLL. It correlates with high tumour burden (stage, pattern of bone marrow infiltration). Hipo- γ favors the appearance of infectious complications, being an important prognostic factor for patients' survival.

Key words: CLL, hypo-gamaglobulinemia, immunosuppression, survival

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este frecvent însoțită de scăderea valorilor gama-globulinelor serice și a uneia sau mai multor clase de imunoglobuline.¹ Peste 95% dintre LLC sunt produse ca urmare a proliferării unei clone maligne de limfocite B (B-LLC). Pe lângă modificările acestui tip de limfocite, în B-LLC s-a demonstrat existența aproape constantă și a afectării subpopulației de limfocite T, limfocitele B maligne exercitând o acțiune imunosupresoare asupra acestora.² La

acestea se adaugă modificările în funcția monocitelor, a celulelor NK și neutropenia, toți acești factori crescând susceptibilitatea la infecții a bolnavilor cu LLC.³

Hipo-gamaglobulinemia, constatată la aproximativ 50% dintre bolnavii cu LLC (mai ales în stadiile avansate de boală), este apreciată a reprezenta factorul de risc major pentru apariția infecțiilor în LLC. Ea se corelează atât cu numărul de episoade infecțioase care apar în evoluția bolii, cât și cu caracterul recurent al acestora.⁴

Scăderea valorilor gama-globulinelor serice (datorată evoluției naturale a LLC și măsurilor terapeutice aplicate) reprezintă totodată un factor de prognostic influențând supraviețuirea bolnavilor cu LLC. Peste 65% dintre bolnavii cu LLC mor ca urmare a complicațiilor infecțioase survenite pe parcursul bolii.³

¹Clinica Medicală I, Compartimentul de Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Spitalul clinic Județean Târgu-Mureș

³Laboratorul Central, Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

⁴Laboratorul de Hematologie, Policlinica Reghin

Adresă pentru corespondență: Galaftion Oltean, Clinica Medicală I, Compartimentul de Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

Lucrarea de față își propune studiul incidenței hipo-gamaglobulinemiei la bolnavii cu LLC prin prisma implicațiilor clinice ale acesteia (îndeosebi a complicațiilor infecțioase).

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un număr de 106 bolnavi cu LLC diagnosticați și tratați în Compartimentul de Hematologie al Clinicii Medicale 1 din Târgu-Mureș în perioada 1989-1999. Lotul este format din 65 de bărbați și 41 de femei. Din aceștia, în momentul stabilirii diagnosticului, 59 se aflau în stadiul A, 32 în stadiul B și 15 în stadiul C (după stadializarea Binet). Datele au fost culese de la bolnavi și din documentele medicale ale acestora (bilete de externare, analize efectuate la nivelul Cabinetului de Hematologie din policlinică).

Au fost analizați următorii parametri:

-incidența hipo-gamaglobulinemiei în momentul diagnosticului și pe parcursul evoluției, în funcție de stadiul bolii;

-relația dintre modificările gama-globulinelor serice și gradul infiltrației limfocitare medulare;

-incidența hipo-gamaglobulinemiei în funcție de sex și vârstă (în evoluția bolii);

-incidența și tipul complicațiilor apărute;

-comportarea hipo-gamaglobulinemiei în relație cu terapia aplicată;

-valoarea prognostică a hipo-gamaglobulinemiei prin prisma supraviețuirii bolnavilor.

REZULTATE OBTINUTE

Statusul imun al bolnavilor din lotul studiat în momentul precizării diagnosticului de LLC este prezentat în tabelul I. Se observă că majoritatea bolnavilor prezintă valori normale ale gama-globulinelor serice, scăderea acestora fiind constatată doar în 25,47% din cazuri.

Tabelul I. Statusul imun al bolnavilor cu LLC în momentul diagnosticului

STATUSUL IMUN	NR.	%
Hipo- γ -globulinemie (Ig < 700 mg%)	27	25,47
Hiper- γ -globulinemie (Ig > 1500 mg%)	14	13,20
Valori normale (Ig: 700-1500 mg%)	65	61,32
TOTAL	106	100,00

Tabelul II prezintă evoluția hipo-gamaglobulinemiei în funcție de stadiul bolii și de evoluția în timp, la 3 și la 5 ani de la diagnostic. Se constată o accentuare a acestei modificări imunologice în paralel cu stadiul de boală și cu evoluția acesteia.

Tabelul II. Hipo- γ -globulinemia în funcție de stadiul LLC (Nr. și %)

STADIUL LLC	INIȚIAL	LA 3 ANI	LA 5 ANI
St. A (N=59)	10 (16,94)	21 (35,59%)	30 (50,84)
St. B (N=32)	9 (28,12)	17 (53,12)	25 (78,12)
St. C (N=15)	8 (53,33)	10 (66,66)	12 (80)
TOTAL (N=106)	27 (25,47)	48 (45,28)	67 (63,20)

După o evoluție de 5 ani de zile, se constată (Tabelul III) că un număr de alte 40 de cazuri (pe lângă cele 27 inițiale) înregistrează valori scăzute ale gamaglobulinelor. Tranzacția înspre această modificare se face, în majoritatea cazurilor, de la starea de normo-gamaglobulinemie și numai rareori de la starea de hiper- γ -globulinemie.

Tabelul III. Virarea înspre hipo- γ -globulinemie în cursul evoluției LLC (la 5 ani)

STATUSUL INIȚIAL	VIRARE SPRE HIPO- γ -GLOB.	
	Nr.	%
Hipo- γ -globulinemie (N=27)	27	100,00
Normo- γ -globulinemie (N=65)	39	60,00
Hiper- γ -globulinemie (N=14)	1	7,14
TOTAL (N=106)	67	63,20

Studiind incidența hipo-gamaglobulinemiei în funcție de sex și vârstă (Tabelul IV) se constată că nu există diferențe semnificative. Hiper-gamaglobulinemia este întâlnită însă mai frecvent la femei și la vârstnici.

Tabelul IV. Incidența hipo- γ -globulinemiei în LLC în funcție de sex și vârstă (după 5 ani de evoluție; Nr. și %)

STATUSUL IMUN	B (N=65)		F (N=41)	
	< 60 ani (N=16)	> 60 ani (N=49)	< 60 ani (N=12)	> 60 ani (N=29)
Hipo- γ -glob. (N=67)	10 (62,5)	31 (63,26)	8 (66,66)	19 (65,51)
Hiper- γ -glob. (N=13)	1 (6,25)	4 (8,16)	1 (8,33)	7 (24,13)

Incidența hipo-gamaglobulinemiei în funcție de masa tumorală și gradul infiltrației limfocitare a măduvei osoase este prezentată în tabelul V. Se observă o incidență mai crescută a acestei perturbări imunologice în cazurile cu infiltrat peste 80% a măduvei osoase.

Tabelul V. Incidența hipo- γ -globulinemiei din LLC în funcție de masa tumorală și infiltrarea cu limfocite a măduvei osoase

GRADUL INFILTRĂRII M.O. (Nr. și %)	HIPO- γ -GLOBULINEMIE (Nr. și %)
Limfocite > 80% 74 (69,81)	21 (28,37)
Limfocite < 80% 32 (30,19)	6 (18,75)
TOTAL 106 (100,00)	27 (25,47)

Tratamentul aplicat în LLC nu corectează, ci dimpotrivă, accentuează hipo-gamaglobulinemia (Tabelul VI). Acest fenomen este constatat în toate stadiile evolutive ale bolii.

Tabelul VI. Influența tratamentului asupra hipo- γ -globulinemiei din LLC

STADIUL LLC	INIȚIAL (Nr. și %)	DUPĂ TRATAMENT (Nr. și %)
St. A (N=59)	10 (16,94)	12 (20,33)
St. B (N=32)	9 (28,12)	14 (43,75)
St. C (N=15)	8 (53,33)	10 (66,66)
TOTAL (N=106)	27 (25,47)	36 (33,96)

Tabelul VII prezintă sintetic principalele complicații întâlnite la bolnavii studiați. Pe primul plan se află infecțiile (mai ales cele respiratorii) și complicațiile autoimune (îndeosebi anemia hemolitică autoimună).

Tabel VII. Complicații apărute în evoluția LLC

1. INFECȚII:	92 (86,79%)
- respiratorii	- 90 (84,90%)
- cutanate	- 16 (15,09%)
- urinare	- 21 (19,81%)
2. COMPLICAȚII VASCULARE:	4 (3,77%)
- embolism pulmonar	- 2 (1,88%)
- tromboze venoase	- 2 (1,88%)
3. COMPLICAȚII AUTOIMUNE:	22 (20,75%)
- AHAI	- 11 (10,37%)
- F. reumatoid	- 6 (5,66%)
- S. Sjogren	- 2 (1,88%)
- Tiroidită autoimună	- 2 (1,88%)
- S. Evans	- 1 (0,94%)
4. NEOPLASME SECUNDARE:	7 (6,60%)
- S. Richter	- 3 (2,83%)
- Tumori solide	- 4 (3,77%)
5. ALTE COMPLICAȚII:	
- paralizii de nervi cranieni	- 2 (1,88%)

În vederea aprecierii valorii prognostice a hipo-gamaglobulinemiei, a fost studiată supraviețuirea bolnavilor cu LLC. După cum reiese din tabelul VIII, supraviețuirea este semnificativ mai redusă (atât la 3, cât și la 5 și 7 ani) în cazurile evoluând cu hipo-gamaglobulinemie.

DISCUȚII

Bolnavii cu LLC prezintă importante modificări de tip autoimun cauzate de autoanticorpi policlonali îndreptați împotriva unor antigene

proprii de pe suprafața celulelor sanguine și cauzând citopenie. Totodată, acești bolnavi dezvoltă o hipo-gamaglobulinemie progresivă (o stare de imunodeficiență).⁵ Complexitatea imunodeficienței din LLC (asocierea la hipo-gamaglobulinemie a neutropeniei și a disfuncției limfocitelor T, monocitelor și celulelor NK) explică susceptibilitatea crescută la infecții a acestor bolnavi și dificultățile influențării terapeutice a statusului imunodeficient.^{3,6}

Tabelul VIII. Supraviețuirea bolnavilor cu LLC în funcție de statusul imun (Nr. și %)

STATUSUL IMUN	LA 3 ANI	LA 5 ANI	LA 7 ANI
Hipo- γ -globulinemie (N=27)	21 (77,77)	16 (59,25)	4 (14,81)
Hiper- γ -globulinemie (N=14)	12 (85,71)	10 (71,42)	6 (42,81)
Normo- γ -globulinemie (N=65)	56 (86,15)	39 (60)	15 (23,07)
TOTAL (N=106)	89 (83,96)	65 (61,32)	25 (23,58)

Evoluția perturbărilor gama-globulinelor serice în LLC este progresivă, fiind în strânsă legătură cu stadiul evolutiv al bolii și cu masa tumorală.⁷ Și în studiul nostru, în momentul precizării diagnosticului, hipo-gamaglobulinemia este constatăată la 25,47% dintre bolnavi, pentru ca în timp, ea să fie prezentă la 45,28% dintre bolnavi după 3 ani de evoluție și la 63,20% din cazuri după o evoluție de 5 ani de zile. Gradul de infiltrare a măduvei osoase cu limfocite B maligne proliferante influențează nivelul gama-globulinelor serice, hipo-gamaglobulinemia fiind în relație directă cu nivelul acestei infiltrații.

Pe parcursul evoluției LLC pot să apară frecvente complicații, dintre care cele infecțioase și autoimune se află pe primul loc.⁸ Complicațiile infecțioase sunt variate, dar, cel mai adesea, ele au o localizare bronho-pulmonară (pneumonii și bronho-pneumonii cu evoluție trenantă și recidivantă) având o etiologie bacteriană sau virală, adesea cu suprainfecții fungice greu de influențat.⁹ Deficitul imun favorizează și apariția frecventă a infecțiilor cutanate sau a zonei zoster.

După cum s-a amintit, deficitul imun complex se constituie în evoluția bolii (frecvent cu virarea, în timp, a stării de normo- sau hiper-gamaglobulinemie înspre hipo-gamaglobulinemie). Acest deficit este accentuat, în toate cazurile, și de tratamentul citostatic aplicat. În lotul nostru, complicațiile descrise (Tabelul VIII) au apărut exclusiv la lotul de bolnavi tratați cu clorambucil. În literatură, asemenea complicații au fost descrise și în urma administrării de analogi purinici (fludarabină monofosfat, 2-chlorodeoxyadenosine),

substanțe care ar putea reprezenta, în prezent, tratamentul de primă intenție (linie) al cazurilor de LLC aflate în stadiile B și C.^{6,10,11,12}

Corectarea hipo-gamaglobulinemiei și restaurarea valorilor normale ale subclaselor de imunoglobuline afectate (cel mai adesea a IgG) s-au încercat a se obține prin administrarea intravenoasă de imunoglobuline. Studiile efectuate au prezentat o reducere a numărului de infecții la bolnavii tratați, frecvent recurgându-se la doze reduse de imunoglobuline care, la un cost mai redus, s-au dovedit a avea aceeași acțiune ca și dozele crescute.^{3,13}

Datele din literatură, confirmate și de prezentul studiu, conferă hipo-gamaglobulinemiei valoare de factor prognostic, influențând supraviețuirea bolnavilor. Aceasta este mai redusă față de cea a cazurilor de LLC evoluând cu valori normale sau crescute ale gama-globulinelor serice.^{1,14}

CONCLUZII

1. Hipo-gamaglobulinemia apare frecvent în evoluția LLC, corelându-se cu stadiul clinic și cu masa tumorală.

2. Ea este răspunzătoare de apariția frecventă a unor complicații infecțioase, fiind în relație directă cu numărul și recurența acestora.

3. Tratamentul LLC nu corectează ci, dimpotrivă, accentuează nivelul hipo-gamaglobulinemiei.

4. Hipo-gamaglobulinemia reprezintă un factor important de risc pentru supraviețuirea bolnavilor cu LLC, ducând la reducerea acesteia.

BIBLIOGRAFIE

1. ROZMAN C, MONTSERRAT E, VINOLA SN - *Serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia, natural history and prognostic significance*, Cancer, 1988, 61:279-283

2. COPSON ER, WESTWOOD NB, MAJUMDAR G - *T Lymphocyte subpopulations in patients with B-cell chronic lymphocyte leukaemia: relationship to infective episodes*, Leukemia & Lymphoma, 1994, 14:441-446

3. JURLANDER J, HARTMANN GEISLER C, HANSEN MM - *Treatment of hypogammaglobulinemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin*, Eur J Haematol, 1994, 53:114-118

4. COPSON ER, ELLIS BA, WESTWOOD NB ET AL - *IgG subclass levels in patients with B cell chronic lymphocytic leukaemia*, Leukemia & Lymphoma, 1994, 14:471-473

5. CALIGARIS-CAPIO F - *Relationship between autoimmunity and immunodeficiency in CLL*, Hematol Cell Ther, 1997, 39:S13-S16

6. ANAÏSSIE EJ, KONTOYIANIS DP, O'BRIEN S ET AL - *Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine*, Ann Intern Med, 1998, 129:559-566

7. VASSILAKOPOULOS THP, ANGELOPOULOU MK, GRIBABIS DA ET AL - *The evolution of immunoglobulin disorders in B-chronic lymphocytic leukaemia*, Hematol Cell Ther, 1997:39-72

8. FAGUET GB - *Chronic lymphocytic leukemia: an update review*, J Clin Oncol, 1994,12:1974-1990

9. MORRISON VA - *The infections complications of chronic lymphocytic leukemia*, Semin Oncol, 1998, 25:98-106

10. JULIUSSON G - *Complications in the treatment of CLL with purine analogues*, Hematol Cell Ther, 1997, 39:S41-S44

11. WENDTNER CM, SCHMITT B, WILHELM M ET AL - *Redefining the therapeutic goals in chronic lymphocytic leukemia: towards an evidence-based, risk-adapted therapy*, Ann Oncol, 1999, 10:505-509

12. SAVEN A, LEMON RH, KOSTY M ET AL - *2-Chlorodeoxyadenosine activity in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia*, J Clin Oncol, 1995, 13:570-574

13. WEEKS JC, TIERNEY MR, WEINSTEIN MC - *Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia*, N Engl J Med, 1991, 325:81-86

14. DIGHIERO G, MALOUM K ET AL - *Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia*, 1998, 338:1506-1514

Considerații cu privire la relația dintre refluxul vezico-ureteral și unele particularități ale infecțiilor urinare la vârsta de sugar și copil mic

Mihaela Patraulea¹, C. Rusnac²

Au fost studiate 39 cazuri de reflux vezico-ureteral (RVU), la 11 sugari și 28 copii 1-4 ani, cu infecții urinare, 19 cazuri la primul puseu și 20 cu episoade recidivante de ITU. În 70% din cazuri etiologia a fost colibacilară, iar tabloul clinic, pe lângă semnele evocatoare pentru IU, a fost dominat de dureri abdominale recurente și febră prelungită. În 3 cazuri la copii sub 2 ani, funcțiile renale au fost persistente alterate. În 22 cazuri, RVU și ITU au fost grefate pe malformații ale tractului urinar, predominând dilatațiile bazinetale și ectaziile pielocaliceale. În 20 de cazuri din cele 39 a fost vorba de RVU de grad III-V. În încheiere, autorii atrag atenția asupra frecvenței ridicate a RVU la sugarii și copiii mici cu ITU, la care sunt prezente în număr mare și malformații congenitale ale tractului urinar și grade mari de severitate ale RVU.

Cuvinte cheie: reflux vezico-ureteral, infecții urinare, sugar

It was examined 39 cases of VUR, 11 infants and 28 children aged 1-4 years with urinary tract infections, 19 cases at the first attack and 20 with relapsed episodes of UTI. In 70% of the cases the etiology was due to Colibacillus, and the clinic aspect, near the evocative signs for urinary infection, has been dominated by the rebounded abdominal pain and the prolonged fever. In 3 cases of children under 2 years, the renal functions have been altered. In 22 cases, VUR and UTI has been grafted of the urinary tract malformations, prevailing the pelvis dilatation and the pielocaliceal ectasia. In 20 cases from the 39 studied cases it was matter the VUR of III-V degree. Finally, the authors draw attention of the highly frequency of VUR at infants and children with UTI, in which cases it has been presented a large number also the congenital malformations of urinary tract and important degree of severity of VUR.

Keywords: vesico-ureteral reflux, urinary tract infections, infant

La copil, refluxul vezico-ureteral (RVU) prezintă o serie de caractere ce țin pe de o parte de vârsta bolnavului, sexul acestuia și asocierea cu alte anomalii ale tractului urinar, iar pe de altă parte de unele particularități ale infecției IU (atunci când este prezentă) precum etiologia, sediul, numărul puseelor și caracterul obstructiv sau neobstructiv al uropatiei pe care, eventual, se grefează atât IU cât și RVU. Astfel, se știe - pentru a da numai câteva exemple - că incidența și gradul refluxului sunt invers proporționale cu vârsta și că frecvența RVU crește cu numărul puseelor de IU, etiologia colibacilară și sediul "înalt" al infecției urinare. Aceste caractere dictează în ultima instanță și evoluția, respectiv răspunsul terapeutic al unui RVU.

Studiul de față își propune să ilustreze tocmai aceste particularități ale RVU legate de vârstă și caracterele infecției tractului urinar (ITU) la sugari și copiii mici.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am studiat retrospectiv, pe baza foilor de observație, 39 copii (16 băieți și 23 fete) cu vârsta cuprinsă între 5 luni și 4 ani, internați cu diagnosticul de ITU în Clinica Pediatrie III între anii 1995 și 1999. Criteriile de selecție au fost: vârsta până la 4 ani; ITU documentată; existența unei ecografii reno-vezicale și a unei cistografii micționale, aceasta din urmă punând în evidență RVU. Bolnavii au fost grupați în funcție de vârstă, sex, numărul puseelor de ITU și felul acesteia ("înaltă", "joasă" sau neprecizată), etiologia IU, malformațiile tractului urinar asociate. Menționăm că dintre metodele de imagistică utilizate au făcut parte și radiografia abdominală "pe gol", respectiv urografia intravenoasă.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Analizând repartiția pe grupe de vârstă și sexe a celor 39 cazuri de ITU și RVU luate în studiu, am constatat următoarele - Tabelul I.

În funcție de numărul puseelor de IU, cazurile noastre de ITU și RVU s-au distribuit astfel - Tabelul II.

¹Clinica de Pneumoftiziologie Târgu-Mureș

²Clinica Pediatrică III, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș
Adresa pentru corespondență: Mihaela Patraulea, Clinica de Pneumoftiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, Str. Gheorghe Marincescu, Nr.38

Tabelul I. Repartizarea pe grupe de vârstă și sexe a cazurilor de ITU și RVU studiate

Vârsta	Sex masculin	Sex feminin	Total
0 - 12 luni	6	5	11
1 - 2 ani	7	8	15
2 - 4 ani	5	8	13
0 - 4 ani	18	21	39

Tabelul II. Distribuția cazurilor după numărul puseelor de infecție urinară

Numărul puseelor de ITU	Sugari (0-12 luni)	Copii (1-4 ani)	Total cazuri
ITU la primul puseu	14	5	19
ITU recidivante	4	16	20
Numărul puseelor de ITU	18	21	39

1. Etiologia infecțiilor urinare la lotul studiat este prezentată în tabelul III:

Tabelul III. Agenții microbieni izolați la cazurile noastre de ITU

Agentul patogen izolat	Cazuri	%
Escherichia coli	27	69,5
Proteus	8	20,4
Klebsiella	2	5,1
Staphylococcus epidermidis	1	2,5
Streptococcus faecalis	1	2,5

2. Repartiția topografică a infecțiilor urinare asociate RVU este prezentată în tabelul IV:

Tabelul IV. Repartiția topografică a infecțiilor urinare studiate

Sediul infecției	Numărul cazuri	%
ITU "înalte"	30	76,9
ITU "joase"	6	15,5
ITU neprecizate	3	7,6

3. Simptomatologia clinică și semnele de laborator prezentate de bolnavii noștri figurează în tabelul V.

Alte anomalii, respectiv malformații reno-urinare întâlnite la copiii noștri cu ITU și RVU, sunt prezentate în tabelul VI.

Relația dintre vârsta bolnavilor cu ITU și gradele de reflux la copiii noștri este prezentată în tabelul VII.

Pe marginea discuțiilor la rezultatele obținute de noi, ceea ce este subliniat în primul rând este faptul că 11 din cei 39 copii cu ITU și RVU au fost sugari (22,8% din cazuri), ceea ce poate însemna că în foarte multe din cazurile noastre (chiar și peste vârsta de 1 an) a fost vorba de un reflux primar (congenital), iar faptul că în materialul nostru gradele IV-V de reflux au fost găsite într-o proporție de 36,4% tot la sugari (față de 17,8% la copii 1-4 ani), pledează pentru același lucru și concordă cu datele din literatură.^{1,2}

În funcție de numărul puseelor de ITU, în literatură se consemnează că incidența RVU este scăzută (sub 10%) în IU ocazionale și semnificativ crescută (40-50%) în ITU recidivante.³ La noi, această relație nu se confirmă decât la copiii între 1-4 ani, 23,8% din cazurile de RVU fiind găsite la copii cu un singur puseu de ITU și 76,2% la cei cu ITU recidivante ($p < 0,05$), valoare semnificativă din punct de vedere statistic.⁴

În ceea ce privește legătura dintre unele tulpini de E.coli (P-fimbriate) și prezența cu o frecvență mai mare a RVU, ea poate fi presupusă și la cazurile noastre, deoarece incidența IU produse de E.coli a fost de 70%. Ori, s-a dovedit că tulpinile virulente de E.coli P-fimbriate pot perturba funcția ureterală (atonie ureterală), inducând un reflux retrograd.^{5,6}

Tabelul V. Semne și simptome clinice și de laborator

Semne și simptome	Număr cazuri	%
Semne evocatoare pentru ITU (febră, dureri lombare sau suprapubiene, disurie, urini tulburi)	31	79,5
Dureri abdominale recurente	14	35,9
Sindrom febril prelungit	9	23,1
Distrofie	4	10,3
Deshidratare	3	7,7
Alterarea funcțiilor renale	3	7,7

Tabelul VI. Malformații reno-urinare asociate cazurilor noastre de ITU și RVU

Metoda imagistică	Anomalia/malformația de tract urinar	Număr cazuri	%
Ecografie reno-vezicală și urografie intravenoasă	Pielectazie izolată uni sau bilaterală	6	15,5
	Ectazie pielocaliceală	5	12,8
	Ureterohidronefroza	3	7,7
	Hidronefroza	2	5,1
	Megauretere	2	5,1
	Rinichi supranumerari	2	5,1
	Duplicație pieloureterală	2	5,1

Tabelul VII. Clasificarea după vârstă și gradele de severitate ale celor 39 cazuri de RVU întâlnite la copiii noștri cu IU

Vârsta	Număr cazuri	Gradele de reflux în cifre absolute					Total
		gr.I	gr.II	gr.III	gr.IV	gr.V	
0 - 12 luni	11	-	3	4	3	1	11
1 - 2 ani	15	3	5	4	2	1	15
2 - 4 ani	13	4	4	3	2	-	13
0 - 4 ani	39	7	12	11	7	2	39

În ceea ce privește simptomatologia clinică, la cazurile noastre de RVU, pe lângă semnele evocatoare pentru o IU prezente la aproape toate cazurile, sunt de semnalat și alte simptome: durerile abdominale recurente, sindromul febril prelungit sau alterarea funcțiilor renale, asupra cărora atrag atenția și alți autori.^{7,8}

Relația dintre sediul infecției și prezența RVU (mai frecvent la cazurile de pielonefrită) ține - și la cazurile noastre - de vârsta copiilor (la sugari și copiii mici ITU este de regulă o pielonefrită),⁹ dar și de prezența refluxului însuși (factor favorizant pentru transformarea unei cistite acute într-o pielonefrită acută).¹⁰ În plus, o ITU "înaltă" asociată cu RVU presupune și o posibilitate mai frecventă de afectare renală (nefropatie de reflux),¹¹ situație întâlnită și la noi la 3 copii sub vârsta de 2 ani, cu alterarea persistentă a funcțiilor renale.

În sfârșit, faptul că în 20 cazuri din cele 39 studiate a fost vorba de un reflux gradele III-V, explică și prezența unor anomalii, respectiv malformații ale tractului urinar, caracterizate în principal prin dilatații severe ale căilor urinare superioare (Tabelul VI).

CONCLUZII

S-a studiat relația dintre RVU și unele particularități ale ITU legate de vârsta mică, sexul, etiologia, sediul, numărul puseelor și asociația cu alte anomalii ale tractului urinar la 39 sugari și copii 1-4 ani.

Legat de vârstă, 11 din cele 39 cazuri de RVU s-au întâlnit la sugari (28,2%) și 28 cazuri (71,8%) la copii 1-4 ani, ceea ce pledează pentru originea primară (congenitală) a RVU la mulți dintre acești bolnavi.

După etiologia ITU, marea majoritate a cazurilor de RVU (70%) s-au întâlnit la copii cu infecții determinate de E.coli; în ceea ce privește localizarea anatomică a infecției, la lotul studiat au fost mai frecvente IU "înalte" (76,9% din cazuri).

Din punct de vedere clinic, pe lângă semnele evocatoare pentru o IU (lot selecționat), au atras atenția sindromul febril prelungit și durerile abdominale recurente.

Din cele 39 cazuri de RVU, 18 (46,2%) s-au întâlnit la copii cu un singur puseu de ITU și 21 (53,8%) la copii cu IU recidivante, în 75% din cazuri refluxul vezico-ureteral fiind de grad III-IV.

BIBLIOGRAFIE

1. IORDĂCHESCU FL, BALGARDEAN MIHAELA - *Refluxul vezico-ureteral primar la copil*, Revista Română de Pediatrie, 1997, 46:221-228
2. DECHELETTE E, FAURE G, BAUDAIN PH, BEAUDOING A - *Le reflux vesico-ureteral chez l'enfant, Donnees actuelles, Propositions therapeutiques*, La med infantile, 1982, 89:529-543
3. SCUMPU G, TRIFAN N, STANEA RODICA ET AL - *Evoluția refluxului vezico-ureteral sub tratamentul conservator*, Volumul Consfătuirii de Pediatrie cu tema: "Infecțiile tractului urinar la copil", Baia Mare, 1983, 1:157-160
4. CAMPBELL MJ, MACHIN D - *Medical statistics, a commonsense approach*, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore-John Wiley Sons, 1993:140-141
5. POPESCU V - *Infecțiile tractului urinar la copil*, Revista Română de Pediatrie, 1997, 46:256-276
6. SINESCU I, MANU M - *Refluxul vezico-ureteral*, În: Urologie clinică (sub red I Sinescu), Ed Medicală AMALTEA, București, 1998:309-316
7. BRUMARIU O, DIMITRIU G, SCUMPU G ET AL - *Refluxul vezico-ureteral la sugar și copilul mic. Diagnostic precoce și aspecte evolutive*, Pediatria, 1997, 42:103-106
8. JONES KV, ASSCHER AN - *Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux*, În: Edelman M, Chesr (ed): *Pediatric Kidney Disease*, 1992, Little Brown and Co Boston, 1943-1993
9. RUSNAC C, DOGARU GR, PATRAULEA MIHAELA - *Refluxul vezico-ureteral, factor de inițiere, întreținere și agravare a infecțiilor urinare la copil*, Revista de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 1998, 44:67-71
10. ROLLESTON GL, MALING TMJ, HODSON CJ - *Intrarenal reflux and the scarred kidney*, Arch Dis Child, 1974, 49:531-535
11. RANSLEY PG, RISON RA - *Reflux and renal scarring*, Br J Radiol, 1978, 14:1-13

Algoritm pentru diagnosticul precoce al cancerului rectocolonic

Diana Pop Petre¹, Tereza Crăciun Mureșan¹, Rodica Rediș²

Scopul lucrării a fost de a stabili un algoritm pentru diagnosticul precoce al cancerului rectocolonic. Studiul a fost efectuat pe un lot de 193 bolnavi internați într-o perioadă de 5 ani, selecționați pe baza simptomatologiei clinice sugestive (hemoragie digestivă inferioară, tulburări de tranzit intestinal, anemie, inapetență, scădere ponderală, astenie). Algoritmul de explorare s-a început cu testarea hemoragiei oculte ca punct de plecare pentru investigația clinică (tușeu rectal) și morfologică (rectosigmoidoscopia, irigografia simplă și în dublu contrast și colonoscopia). Tușeul rectal a permis detectarea palpatorie a tumorii la un număr mic de pacienți, astfel teza clasică a detectării prin examen digital a 50% din cancerule rectale și a 65-75% prin rectosigmoidoscopia nu mai pare valabilă, impunând necesitatea extinderii examinării prin irigoscopie în dublu contrast și efectuarea colonoscopiei. Problema diagnosticului precoce a neoplasmului rectocolonic nu mai poate fi pusă însă fără modificarea esențială a conduitei: nu căutarea medicului de către pacient, ci supravegherea bolnavilor cu risc și căutarea tumorii de către medicul avertizat, care nu trebuie să aștepte apariția simptomelor de alarmă, dar nici măcar manifestările clinice minime. Conduita științifică a diagnosticului rămâne obiectivizarea cât mai precoce și mai exactă a tulburărilor funcționale și a leziunii, cu această conduită omisiunile fiind rare în cazul leziunilor inaparente.

Cuvinte cheie: cancer rectocolonic, algoritm, diagnostic precoce

The purpose of this study was establishing a protocol for early diagnosis of the rectocolonic cancer. The study included 193 patients admitted on a 5 years period, selected for significant symptoms (lower digestive haemorrhage, modified intestinal transit, anaemia, lack of appetite, loss of weight, asthenia). The protocol begun with an occult haemorrhage assessment as a starting point for clinical assessment (rectal touch) and morphological assessment (rectosigmoidoscopy, simple and double contrast irigography and colonoscopy). Rectal touch allowed detection of tumour in a small number of cases, thus the classic theory detection of 50% of rectal cancers by this technique and of 65-75% by rectosigmoidoscopy does not seem to be valid anymore, imposing the extension of double contrast irigoscopy and colonoscopy assessments. The early diagnosis of rectocolonic cancer cannot be possible without an essential change in the approach: it is not the patient who should look for the doctor, but supervising the patients with risk and the doctor should look for the tumour, not wait for the alarming symptoms, or even the minimal clinical signs. The scientific guideline in diagnosis remains the earliest and most accurate detection of the lesion and the functional disorders; with this approach, the omissions are rare in occult lesions.

Keywords: rectocolonic cancer, protocol, early diagnosis

În ciuda numeroaselor progrese înregistrate în ultimele decenii, diagnosticul precoce al cancerului rectocolonic, rămâne total deficitar, răspunzător de eșecul actului operator. Noua strategie care s-a edificat prin cercetări și tinde să devină tot mai mult un standard operațional este supravegherea bolnavilor cu risc (polipii și polipoza rectocolonică, rectocolita ulcerohemoragică cu istoric de peste 10 ani, boala Crohn și bolnavii operați pentru cancer de colon).^{1, 2, 3}

În acest sens ne-am propus stabilirea unui algoritm pentru diagnosticul precoce al neoplasmului rectocolonic, care să contribuie la creșterea eficienței terapeutice și mărirea procentului de depistări în cancerule incipiente.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 193 bolnavi internați la Clinica Medicală II Târgu-Mureș într-o perioadă de 5 ani. Bolnavii au fost selecționați pe baza simptomatologiei clinice sugestive (hemoragie digestivă inferioară, tulburări de tranzit intestinal, anemie, inapetență, scădere ponderală, astenie).^{4, 5} Algoritmul de explorare s-a început cu testarea hemoragiei oculte,^{6, 7, 8, 9, 10, 11} ca punct de plecare pentru investigația clinică (tușeu rectal) și

¹Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Centrul de Sănătate Publică Mureș

Adresă pentru corespondență: Diana Pop, Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr 38

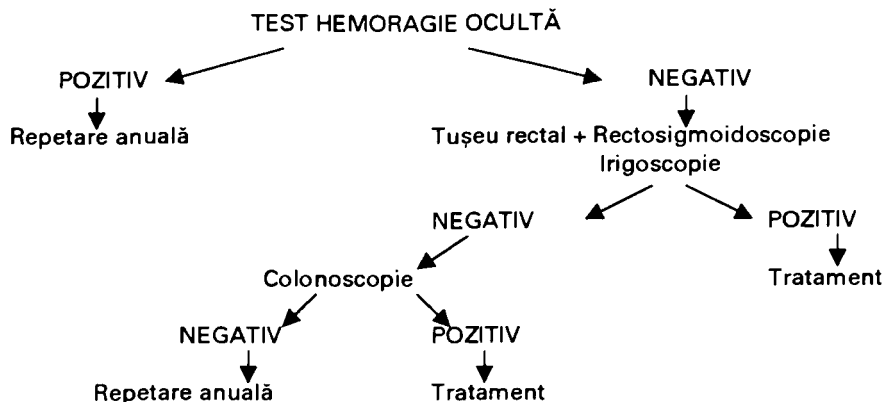


Figura 1. Algoritm pentru ddiagnosticul precoce al cancerului rectocolonic

imagistică (rectosigmoidoscopia, irigografia simplă și în dublu contrast și colonoscopia),¹² algoritmul desfășurându-se după următorul model prezentat în figura 1.

REZULTATE

Lotul studiat este format din 113 bărbați (41,45%) și 80 femei (58,54%), cu vârsta medie de 51,21 ani. 102 pacienți (52,80%) au fost simptomatici, simptomul dominant fiind hemoragia digestivă inferioară (85 - 44,04%), pe locul doi situându-se tulburările de tranzit intestinal (17 - 8,80%), iar reacția pentru hemoragie ocultă a for pozitivă la 103 bolnavi (53,36%). Toți pacienții au fost supuși cascadei de investigații paraclinice conform algoritmului prezentat.

Tușeul rectal a permis descoperirea palpatorie a tumorii la 19 pacienți (9,84%); efectuarea rectosigmoidoscopiei a relevat leziuni canceroase la 18 pacienți (9,32%) și polipi unici sau multipli la 17 pacienți (8,80%); irigoscopia în dublu contrast a evidențiat leziuni canceroase la 20 de pacienți (10,36%); colonoscopia a fost indicată la 19 pacienți (9,84%) la care parcurgând algoritmul de explorare doar testul pentru hemoragie ocultă a fost pozitiv, dar suspiciunea clinică de neoplasm a fost foarte mare. Din totalul pacienților examinați colonoscopic s-au evidențiat 3 cazuri (1,55%) cu neoplasm colonic, confirmat histopatologic, 2 cazuri (1,03%) cu polipi hiperplazici, 2 cazuri (1,03%) cu diverticuloza colonului iar la 12 cazuri (6,21%) aspectul colonoscopic a fost normal.

DISCUȚII

Cancerul rectocolonic reprezintă una din principalele localizări ale bolii canceroase, situată competitiv pe primul sau al doilea loc la bărbați în

țările industrializate. A rămas una din bolile incurabile (supraviețuire la 5 ani doar 40-60%) deși ar putea fi vindecată printr-un diagnostic precoce, supraviețuirea depășind 90% din cazuri în cancerul incipient. Boala ar putea fi prevenită dacă ținem seama că majoritatea cazurilor se dezvoltă din polipii adenomatoși. Teza dezvoltării aproape constante a cancerului rectocolonic pe leziuni cu risc crescut a dus în mod natural la concepția detectării acestora pe scară largă.^{12,13} Este vorba despre polipii adenomatoși ai membrilor familiilor cu polipi și cancere epiteliale și grupele de vârstă de peste 45-50 de ani, la care frecvența acestor polipi devine tot mai însemnată.^{1, 6, 8, 9} În aceste familii riscul de a face cancer rectocolonic este triplu față de populația generală.^{14, 15} Dar programul de depistare activă nu poate lua drept treaptă inițială nici endoscopia, nici irigoscopia, la o grupă de risc atât de largă cum este cea de vârstă, ci testul pentru hemoragia ocultă efectuat anual peste vârsta de 45 de ani.^{16,17}

Orientarea de la strategia pasivă spre strategia activă de diagnostic a echivalat cu dezvoltarea spiritului exploraționist. Datele clinice ne ajută suspectăm sau să admitem posibilitatea unui cancer rectocolonic, dar nu ne mai putem permite să așteptăm dezvoltarea tumorii până la atingerea aspectului clinic de malignitate.^{10,18} Diagnosticul tardiv explică de ce și în cazuistica noastră am recunoscut tumora la tușeul rectal prin palpate la 19 bolnavi (9,84%), cauzele întârzierii fiind variate: adresabilitate tardivă din partea bolnavului, care minimalizează unele acuze sau le pune pe seama altor boli preexistente, lipsa investigațiilor sistematice și complexe din partea medicilor, latența deseori prelungită a bolii sau dezvoltarea neoplasmului pe leziuni ale unor afecțiuni premergătoare, cu simptomatologie identică.

Teza clasică a detectării prin examen digital a 50% dintre cancerule rectale și prin rectosigmoidoscopie până la 65-75%, nu mai apare valabilă, impunând necesitatea extinderii examinării prin irigoscopia în dublu contrast și efectuarea colonoscopiei. Este adevărat, performanța endoscopiei depășește cu mult pe cea a tactului digital, dar subliniem că acesta rămâne la îndemâna oricărui medic practician oriunde și realizează un prim screening.^{15,19}

Problema diagnosticului precoce nu poate fi pusă fără modificarea esențială a conduitei: nu căutarea medicului de către pacient, ci supravegherea bolnavilor cu risc și căutarea tumorii de către medicul avertizat, care nu trebuie să aștepte apariția simptomelor de alarmă, dar nici măcar manifestările clinice minime. Conduita științifică a diagnosticului rămâne obiectivizarea cât mai precoce și mai exactă a tulburărilor funcționale și a leziunii, cu această conduită omisiunile fiind rare în cazul leziunilor inaparente.¹⁹

CONCLUZII

1.Strategia modernă de diagnostic a cancerului rectocolonic este o strategie activă, bazată pe examinarea clinică, radiologică și endoscopică a unor grupe populaționale cu risc crescut.

2.Diagnosticul precoce trebuie să fie un diagnostic activ, de depistare, de urmărire, un diagnostic de "vigilență oncologică" ce trece de la suspiciune la investigație și dispensarizare.

3.Examenul clinic minuțios, coroborat cu testarea hemoragiei oculte rămân în prezent metodele de elecție în selecționarea pacienților pentru examinarea radiologică și endoscopică.

BIBLIOGRAFIE

1. COMBEI L, APOSTEANU G, OPROIU AL, GHEORGHE C, PIȚIGOI D, POPESCU C - *Colorectal cancer screening in ulcerative colitis*, Romanian J of Gastroenterology 1994, 3:2-61
2. DEJICA DI - *Risk and surveillance of colorectal cancer in ulcerative colitis*, Romanian J of Gastroenterology 1994, 3:2-59
3. PIEDBOIS P - *Cancer du colon et du rectum*, La Revue du Practicien, 1994, 44:20-2739
4. CONROY TH, GUILLEMIN F, STINES J, DEVIS B - *Diagnostic et evaluation de l'extension des cancers colo-rectaux*, La Revue du Practicien 1994, 44:20-2706

5. SERVAIS R, DESAIVE C - *Diagnostic et depistage du cancer colorectal; etude de la symptomatologie inaugurale et du terrain hereditaire*, Med Hyg, 1984:42-3946
6. AHLQUIST DA, WIEAND HA, MOERTEL CG - *Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia: a prospective study using Hemocult and Hemoquant tests*, JAMA 1993, 269:1262-1267
7. ALLISON JE, TEKAWA IS, RANSOM LJ, ADRAIN AL - *Comparison of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening*, N Engl J Med 1996, 334:155-159
8. HARDCASTLE JD, CHAMBERLAIN JC, ROBINSON MH ET AL - *Randomized study of screening for colorectal cancer with foecal-occult-blood test*, Lancet 1996, 348:1427-1477
9. MANDEL JS, BOND JH, CHURCH TR ET AL FOR THE MINNESOTA COLON CANCER CONTROL STUDY - *Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood*, N Engl J Med, 1993, 328:1365-1371
10. PIGNONE M, RANSOHOFF F - *New concepts to understand sensitivity in fecal occult blood testing*, Gastroenterology 1997:112-639
11. RANSOHOFF F, LANG CA - *Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: a background paper*, Ann Intern med, 1997, 126:811-822
12. LANG CA, RANSOHOFF F - *Fecal occult blood screening for colorectal cancer: is mortality reduce by chance selection for screening colonoscopy?*, JAMA, 1994, 271:1011-1013
13. ABDELLI N, DEVULDER F, BOUCHE C ET AL - *Lesions colorectales predisposant au cancer*, La Revue du Practicien 1994, 44:20-2688
14. CARSTENSEN B, SOLL-JOHANNING H, VILLDSSEN E ET AL - *Familial aggregation of colorectal cancer in the general population*, Int J of Cancer, 1996, 68:4-428
15. FAIVRE J, PILLON D, MICHIELS C - *Epidemiologie et prevention du cancer colo-rectal*, Ann Gastroenterol Hepatol, 1992, 28:3-199
16. FUCHS CS, GIOVANNUCCI EL, COLDITZ GA ET AL - *A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer*, N Engl J Med, 1994, 331:1669-1674
17. SIMON JB - *Colonic polyps, occult blood and chance*, JAMA, 1990, 264:84-85
18. GIGNOUX M, VALLA A, LANUDY G, HERBERT C - *Objectifs et moyens du depistage du cancer colorectal*, La Revue du Practicien, 1994, 44:20-2700
19. NEWCOMB PA, NORFLEET RG, STORER BE ET AL - *Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality*, J Natl Cancer Inst, 1992, 84:1572-1575
20. RANSOHOFF F, LANG CA - *Using colonoscopy to screen for colorectal cancer*, Am J of Gastroenterol, 1994 89:1765-1766

Aspecte endoscopice și histologice gastrice la pacienții cu insuficiență renală cronică

Violeta Roman¹, I. Hosu¹, Ligia Bancu², Simona Bătagă³, Simona Mocanu⁴,
Cristina Hajdu⁴, G. Popescu², Z. Brassai², C. Ducea³

Având în vedere frecvența crescută a fenomenelor digestive la bolnavii cu insuficiență renală cronică (IRC) și disconfortul creat de aceste fenomene, ne-am propus evaluarea leziunilor gastrice prin endoscopie digestivă superioară și examen histologic. Au fost studiați 154 pacienți cu insuficiență renală cronică în diferite stadii, internați la Clinica Medicală I și V din Târgu-Mureș, pe care i-am supus endoscopiei digestive superioare. Am efectuat biopsii țintite endoscopic din proximitatea leziunilor gastrice și biopsii din mucoasa antrală la cei fără leziuni endoscopice și examenul histologic al fragmentelor bioptice. Leziunile eso-gastro-duodenale apar în 67,53 % a cazurilor. Ponderea leziunilor gastrice este de 42,30 % iar dintre acestea 93,18% sunt gastrite. Endoscopic, cea mai frecventă formă de gastrită este gastrita erozivă antrală (50%), iar histologic gastrita cronică atrofică (18,18% din totalul aspectelor histologice ale mucoasei gastrice).

Cuvinte cheie: insuficiență renală cronică, gastrite, duodenite

Considering the high frequency of digestive symptoms in patients with chronic renal failure and great discomfort produced by these, we evaluated the gastric lesions through upper digestive endoscopy and histologic exam. We performed our study on 154 patients with chronic renal failure in different stages of illness, hospitalized in V-th and I-st Department of Internal Medicine of Târgu-Mureș, subject to the upper digestive endoscopy. We had done upper digestive biopsies endoscopical aimed from gastric lesions and from antrum mucosa to patients endoscopically lesions. We had performed the histological exam. We found less esogastroduodenal lesions in 67,53% of the cases. The percentage of gastric lesions was 42,30% and 93,18% from these were gastritis. Endoscopical meaning, the most frequent gastric lesion was antral erosive gastritis (50%) and histological meaning the most frequent lesion was the atrophic gastritis (18,18% out of the total histological aspects of gastric mucous).

Key words: chronic renal failure, gastritis, duodenitis

Apariția manifestărilor clinice digestive la bolnavii cu insuficiență renală cronică (IRC) este datorată în mare parte leziunilor eso-gastro-duodenale depistate la această categorie de pacienți și a tulburărilor intestinale.^{1,2} Manifestările digestive pot fi prezente la bolnavii cu IRC în stadiile inițiale.^{1,2,6} Obişnuit, ele se manifestă în IRC avansate prin tulburări dispeptice, inapetență, uscăciunea gurii, gust metalic, depozit lingual, halenă fetidă cu miros de amoniac.^{4,5,7,9} După Ala Kaila și colab. (1987), explorările radiologice și fibroscopice efectuate la un număr de 85 de bolnavi cu IRC și tulburări digestive au indicat în primul rând prezența duodenitei (60% din cazuri), în al doilea rând prezența gastritei (22% din cazuri) și reflux (radiologic) sau esofagită (endoscopic) în 8% din cazuri.^{1,2,4} Toți acești autori au arătat că frecvența ulcerului gastric sau duodenal este foarte

variată,^{2,4,6} iar corelația între diagnosticul stabilit pe baza semnelor clinice și examenul endoscopic a fost găsită excelentă.

Despre aspectele endoscopice și histologice ale gastritelor la pacienții cu IRC se vorbește foarte puțin în literatura de specialitate.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am luat în studiu 154 de pacienți cu IRC în diferite stadii evolutive internați în Clinica Medicală I și V din Târgu-Mureș în perioada iulie 1993-iulie 1999 și aflați în tratament cu hemodializă cronică în Centrul de Hemodializă Cronică Târgu-Mureș din iulie 1996 până în iulie 1999. Repartiția pe sexe a bolnavilor a fost următoarea: 90 femei (58,44%) și 64 bărbați (41,56%). Vârsta acestora este cuprinsă între 19 și 78 de ani. Repartiția pe stadii evolutive ale IRC (clasificarea școlii germane acceptată și în țara noastră-Heinze, Ursea, Zosin) la acești bolnavi a fost următoarea:

- IRC stadiul I-20 pacienți (12,99%),
- IRC stadiul II-46 pacienți (21,86%),
- IRC stadiul III-34 pacienți (22,07%),
- IRC stadiul IV-20 pacienți (12,99%),

¹Centrul de Cercetări Medicale Târgu-Mureș

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

³Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Clinica Morfopatologie Târgu-Mureș

Adresă de corespondență Violeta Roman, Centrul de Cercetări Medicale Târgu-Mureș

-IRC în tratament cu hemodializă iterativă- 34 pacienți (22,07%).

Menționăm că singurele criterii de includere ale pacienților au fost:

- diagnosticul de IRC,
- absența antecedentelor personale de IRC,
- toleranța endoscopiei digestive superioare la care i-am supus.

Toți pacienții au fost supuși endoscopiei digestive superioare în timpul căreia s-au evaluat leziunile mucoasei eso-gastro-duodenale și s-au efectuat biopsii din proximitatea leziunilor gastrice și din mucoasa antrală la cei cu aspect endoscopic normal pentru evaluarea leziunilor histologice. Datele obținute au fost prelucrate statistic cu programul EPI-INFO 6.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din cele 154 de cazuri cu IRC luate în studiu, 104 (67,53%) au prezentat leziuni eso-gastro-duodenale izolate sau asociate la endoscopia digestivă superioară (Figura 1).

Din cele 104 cazuri cu leziuni eso-gastro-duodenale izolate sau asociate, 44 cazuri (42,30%) au prezentat la examenul endoscopic leziuni gastrice (Figura 2).

Cele mai frecvente leziuni gastrice au fost gastritele (Tabelul I).

Tabelul I.

Leziuni gastrice	Număr cazuri	Procent
Gastrite	41	93,18%
Ulcer gastric	3	6,82%
TOTAL	44	100%

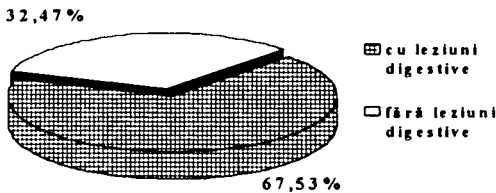


Figura 1. Incidența leziunilor digestive la bolnavii cu IRC

Ponderea gastritelor depistate endoscopic în rândul pacienților cu IRC și leziuni gastrice este statistic semnificativ mai mare decât al ulcerului gastric cu un $p < 0,05$.

Leziunile gastrice depistate endoscopic au prezentat următoarele aspecte: ulcer gastric, gastrită erozivă antrală, gastrită eritematoasă antrală, gastrită hemoragică, gastrită atrofică. Ponderea acestor leziuni este prezentată în tabelul II.

Tabelul II.

Leziuni gastrice endoscopice	Număr cazuri	Procent
Ulcer gastric	3	6,82%
Gastrită erozivă antrală	22	50,00%
Gastrită eritematoasă antrală	12	27,27%
Gastrită hemoragică	3	6,82%
Gastrită atrofică	4	9,09%
TOTAL	44	100%

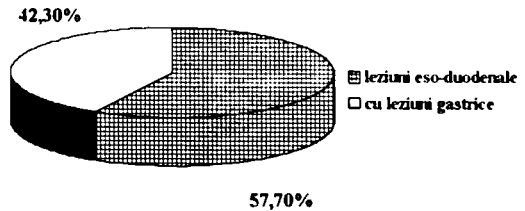


Figura 2. Incidența leziunilor gastrice din totalul cazurilor cu leziuni digestive la bolnavii cu IRC

Topografia gastritelor este redată în tabelul III.

Tabel III.

Stomac	Număr cazuri	Procente
Gastrită antrală	34	77,27%
Gastrită corporeală	4	9,09%
Pangastrită	6	13,64%
TOTAL	44	100%

Cea mai frecventă formă endoscopică de gastrită este gastrita erozivă antrală (50%) acesta apărând cu o frecvență statistic semnificativ mai mare față de gastrita eritematoasă antrală ($p < 0,05$), a doua formă ca frecvență în rândul leziunilor gastrice depistate la lotul de bolnavi luat în studiu (Figura 3).

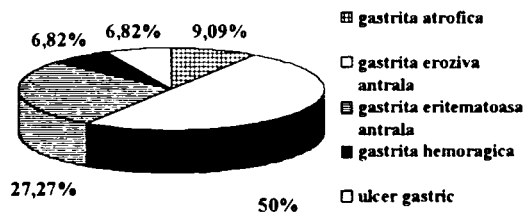


Figura 3. Ponderea gastritelor depistate endoscopic la bolnavii cu IRC

În ceea ce privește topografia gastritelor, cea mai frecventă localizare este antrul (77,27%); ponderea acestei localizări fiind statistic semnificativ crescută comparativ cu gastrita corporeală și pangastrita ($p < 0,05$).

Examenul histologic al mucoasei gastrice evidențiază: stomac normal, gastrită cronică

atrofică, gastrită acută hemoragică, gastrită cronică superficială, gastrită cronică difuză, ulcer gastric. Ponderea acestor aspecte morfologice ale gastropatiei uremice este redată în tabelul IV.

Tabelul IV.

Aspecte histologice gastrice	Număr cazuri	Procent
Stomac normal	94	61,04%
Gastrită cr. atrofică	28	18,18%
Gastrită hemoragică	13	8,44%
Gastrită cr. superficială	10	6,49%
Gastrită cr. difuză	6	3,90%
Ulcer gastric	3	1,95%
TOTAL	154	100%

Forma histologică de gastrită cel mai frecvent întâlnită este gastrita cronică atrofică (18,18%), urmată de gastrita hemoragică (8,44%), față de care are o frecvență statistic semnificativ mai mare cu un $p < 0,05$ (Figura 4).

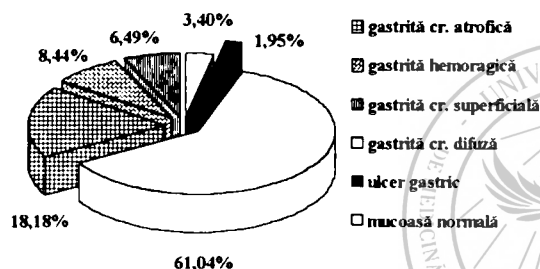


Figura 4. Ponderea leziunilor histologice în cadrul gastropatiilor uremice

CONCLUZII

Leziunile eso-gastro-duodenale depistate prin endoscopie digestivă superioară sunt frecvente (67,53%) la pacienții cu insuficiență renală cronică.

Ponderea leziunilor gastrice în rândul pacienților cu leziuni eso-gastro-duodenale este de 42,30% dintre care majoritatea o dețin gastritele (93,18%).

Principalele aspecte endoscopice ale leziunilor gastrice sunt: ulcerul gastric, gastrita erozivă antrală, gastrita eritematoasă antrală, gastrita hemoragică, gastrita atrofică. Ponderea cea mai importantă o deține gastrita erozivă antrală (50%) urmată de gastrita eritematoasă antrală (27,27%).

Cea mai frecventă localizare endoscopică a leziunilor gastrice este antrul (77,27%).

Cele mai frecvente aspecte histologice ale mucoasei gastrice sunt: mucoasă normală, gastrită cronică atrofică, gastrită hemoragică, gastrită cronică superficială, gastrită cronică difuză, ulcerul gastric. Ponderea cea mai importantă în rândul gastritelor din punct de

vedere histologic o deține gastrita cronică atrofică (18,18%), urmată de gastrita hemoragică (8,44%), 61,04% din cazuri prezentând mucoasa gastrică normală.

BIBLIOGRAFIE

1. ABU FARSAKH NA, ROWEILY E, RABABAA M, BUTCHOUN R - *Brief report: evaluation of upper gastrointestinal tract in uremic patients undergoing haemodialysis*, Nephrol Dialysis Transplant, 1996, 11:847-850
2. ALA KAILA K, PEKKA V, KARVONEN AL, KOKKI JL - *Gastric Helicobacter and upper gastrointestinal symptoms in chronic renal failure*, Annals of Medicine, 1987, 23:403-406
3. ANAND BS, GRAHAM DY - *Gastritis and duodenitis, Management of gastrointestinal disease*, Winaver SJ (eds), 1995:411-433
4. DUMITRAȘCU D - *Gastropatia uremică*, Gastritele, Ed Dacia, Cluj-Napoca, 1996:281-284
5. ISENBERG JI, MC QUAID KR, LAINE L, RUBIN W - *Acid peptic disorders*, Textbook of gastroenterology, Yamada, T (eds), 1993:1298-1327
6. MALYSZAKO J, SONOWSKI S, MAZERSKA M, ET AL - *Gastric and pancreatic function in haemodialysis patients*, Nephrology, 1995, 27:471-478
7. ROMAN V, BANCU L, POPESCU GH, ET AL - *Frecvența crescută a leziunilor tubului digestiv superior la bolnavii cu insuficiența renală cronică*, Nefrologia, 1997, 5:153-155
8. ROMAN V, BANCU L, POPESCU GH - *Morphological changes found at upper digestive endoscopy on patients with chronic renal failure*, Abstracts, XXXIII-rd Congress of EDTA and ERA, Amsterdam, 1996:194
9. RUIZ B, CORREA P, FONTHAM ET, RAMAKTISHNAN T - *Antral atrophy, Helicobacter pylori colonization and gastric pH*, Am J Clin Pathol, 1996, 105:96-101
10. SAKAKI NM, EGAWA N, YAMADA Y, ET AL - *The influence of Helicobacter pylori infection on the progression of gastric mucosal atrophy and occurrence of gastric cancer*, Eur J Gastroenterol Hepatol, 1995, 7:559-562
11. TSAI CJ, HWANG JC - *Investigation of upper gastrointestinal hemorrhage in chronic renal failure*, J Clin Gastroenterol, 1996, 22:2-5
12. URSEA N, MIRCESCU G - *Insuficiența renală cronică. Manifestările digestive*, Tratat de Nefrologie, Ursea N, (red), Ed Artprint, București, 1994:1579
13. VAR C, GULTEKIN F, CANDAN F, TIRKAY C, ET AL - *The effects of haemodialysis on duodenal and gastric mucosal changes in uremic patients*, Clinical Nephrology, 1996, 45:310-314
14. WEILER H, WEULER C, GEROK K - *Gastric mucosal PGE2 levels in gastric non-ulcer patients with chronic renal failure or without renal diseases and healthy subjects*, Dig Dis Sci, 1996, 35:1488-1493
15. ZOSIN C - *Insuficiența renală cronică*, Tratat de medicină internă, Bolile rinichiului, Păun R (red), Editura Militară, București, 1987:834-866

Studiul tulburărilor metabolismului glucidic la pacienții cu boală coronariană confirmată angiografic

Gina Suci¹, Daniela Ciomoș¹, Carmen Crișan¹, C. Suci²

Diagnosticul alterărilor metabolismului glucidic este important în practica medicală pentru a putea identifica categoria cu risc crescut pentru bolile cardio-vasculare, fără nici un simptom clinic. Studiul constă, în depistarea alterărilor metabolice la pacienți cu boală coronariană. Am luat în studiu 320 pacienți coronarieni, confirmați angiografic, fără antecedente de diabet, la care s-au efectuat glicemii bazale (GB), teste de toleranță la glucoză oral (TTGO) și hemoglobină glicozilată (HbA1c). Am constatat că, 36% prezentau $GB \geq 110\text{mg}\%$, la aceștia efectuându-se TTGO. Din totalul pacienților cu $GB \geq 110\text{mg}\%$, 21% s-au diagnosticat cu diabet zaharat (DZ), la 42% s-a constatat scăderea toleranței la glucoză (STG) și la 37% glicemie bazală modificată (GBM). Am constatat că valoarea HbA1c sub 6% (normală) am întâlnit-o la 13% pacienți, valoarea între 6-8% la 50% din cazuri și peste 8% la 37% din pacienți, ceea ce înseamnă o vechime considerabilă a bolii. În concluzie, un procent important de pacienți coronarieni sunt depistați cu alterări ale metabolismului glucidic, incluzând și diabetul zaharat, ceea ce impune măsuri intensive de prevenție a diabetului și bolilor cardiovasculare. Cuvinte cheie: diabet zaharat, toleranță scăzută la glucoză, glicemie bazală modificată, boală coronariană.

Diagnosis of glucose metabolism disturbance is important in medical practice for identifying the high-risk category of asymptomatic cardio-vascular diseases. The study consists of detecting metabolic disturbances of coronary patients. 320 coronary patients, angiographically confirmed, without diabetes mellitus in their history were studied. They underwent fasting glycaemia (FG) tests, oral glucose tolerance tests (OGTT) and glycosilated haemoglobin (HbA1c). 36% of the patients presented $FG \geq 110\text{mg}\%$, 21% were diabetes mellitus diagnosed (DM), 42% had impaired glucose tolerance and 37% presented impaired fasting glycaemia (IFG). A value of under 6% HbA1c (normal) was found in 13% of the patients, between 6-8% in 50% and over 8% in 37% of the patients, which implies a considerable length of the disease. We may conclude that, an important percentage of coronary patients are found with glucose metabolism disturbance, including diabetes mellitus, which calls for intensive prevention measures of diabetes and cardiovascular diseases. Keywords: diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, impaired fasting glycemia, coronary artery disease.

Dagnosticul statusului hiperglicemic implică identificarea acelora cu risc crescut de a dezvolta complicații ale diabetului, atât macro cât și microvasculare, fără nici un simptom clinic.

Criteriile de diagnostic ale tulburărilor metabolismului glucidic.^{1,6}

Hemoglobina glicozilată (HbA1c) poate fi utilizată în diagnostic, fiind un indicator al hiperglicemiei cronice și al vechimii bolii.^{2,4}

Valorile sub 6% sunt normale, între 6-8% indică un echilibru glicemic satisfăcător, iar peste 8% un control glicemic precar.

Obiectivul acestui studiu este de a demonstra prevalența tulburărilor metabolismului glucidic la pacienții internați în secția de cardiologie, pentru boală

coronariană, exceptând infarctul miocardic acut în care poate apărea hiperglicemia de tranzitorie.⁵

MATERIAL SI METODE

Studiul s-a efectuat pe un lot de 320 pacienți cu boală coronariană, coronarografiți în perioada 1996-1999 la secția de Cardiologie Intervențională, cu vârste medii cuprinse între 35-60 de ani. Pacienții investigați nu au avut diabet zaharat cunoscut sau antecedente de tulburări ale metabolismului glucidic (valori glicemice bazale mai mari $\geq 126\text{mg}\%$ sau $>200\text{mg}\%$ postprandiale). Intregul lot de pacienți internați la care s-a diagnosticat boala coronariană coronarografic, din care s-au exclus pacienții cu evenimente acute cardiace (infarct miocardic acut, angine instabile), s-a investigat din punct de vedere al metabolismului glucidic prin determinarea următoarelor teste, pe o perioadă de o săptămână:

A. Glicemia bazală, s-a determinat din sângele venos plasmatic, prin metoda enzimatică.

¹Centru de Diabet, nutriție, boli metabolice Târgu-Mureș

²Secția de Cardiologie Intervențională - Centrul de Boli Cardiovasculare Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Suci Gina, Centru de Diabet, nutriție, boli metabolice Târgu-Mureș.

Tabelul I. Glicemia în mmol/l (mg%)

Bazala	Plasma				Sânge total	
	venos		capilar		venos	capilar
Diabet	≥7,0	>125	≥7,0	>125	>6,0	≥110
GMB	>6,0	≥110	>6,0	>110	>5,5	≥100
TTGO 2h						
Diabet	>11,0	≥200	≥12,2	≥220	≥10,0	≥180
SGT	≥7,8	≥140	≥8,9	≥160	≥6,7	≥120
					>11,0	≥200
					≥7,8	≥140

GMB - glicemia bazală modificată, SGT - scăderea toleranței la glucoză;
TTGO - teste de toleranță la glucoză: 75gr glucoză în 300ml apă 3-5 min

B.Testul de toleranță la glucoză oral (TTGO) s-a efectuat respectând următoarele:

a) testul s-a efectuat dimineața (între h 7:30 și h 10);

b) repaus nocturn și alimentar cel puțin 10 ore (se putea consuma apă);

c) în cele 3 zile precedente testului s-a asigurat un aport de cel puțin 150g hidrați de carbon;

d) testul s-a efectuat cu subiectul în poziție sezîndă;

e) s-au administrat 75 grame de glucoză dizolvate în 300ml apă, care trebuiau consumate în cel mult 3 minute;

f) s-au făcut recoltări din sângele venos plasmatic pentru determinarea glicemiei, înaintea administrării glucozei și la 2 ore după aceea.

C.Determinarea HbA1c s-a efectuat după metoda cromatografică de afinitate.

Interpretarea valorilor glicemice și a HbA1c s-a făcut conform criteriilor standardizate de Asociația Americană de Diabet (ADA) și Organizația Mondială a Sănătății (OMS).^{6,7}

REZULTATE SI DISCUȚII

La lotul de 320 pacienți internați și investigați coronarografic într-o perioadă de 3 ani, la care s-au confirmat leziuni coronariene, s-au analizat glicemiile bazale pe o durată de o săptămână prin determinarea a cel puțin două glicemii. La 115 bolnavi (35,9%) cu vârste cuprinse între 27-65 ani (Figura 1) s-au depistat glicemii bazale peste 110mg/dl.

Tabelul II. Criteriile de interpretare a glicemiei bazale

Glicemia bazală	Interpretare
<110 mg/dl	Normal
110-125mg/dl	Glicemie bazală modificată(GMB), sau hiperglicemie matinală nediabetică, (impaired fasting glycemia). Are aceeași semnificație ca și scăderea toleranței la glucoză
≥126mg/dl	Diabet zaharat determinat și la a doua dozare

Tabelul III. Criteriile de interpretare a TTGO

TTGO	Interpretare
Glicemia bazala: <110mg/dl	Normal
110-126mg/dl	Scăderea toleranței la glucoză(SGT) sau GMB
≥126mg/dl	Diabet zaharat(DZ)
Glicemia la 2h: <140mg/dl	Normal sau GMB
140-200mg/dl	(GB:110-126mg/dl)
≥200mg/dl	SGT
	DZ

Tabelul IV. Interpretarea HbA1c

Valoarea HbA1c	Interpretare
<6%	Normal sau DZ foarte bine echilibrat
6-8%	DZ echilibrat satisfăcător
8-10%	DZ echilibrat nesatisfăcător
>10%	DZ rău echilibrat

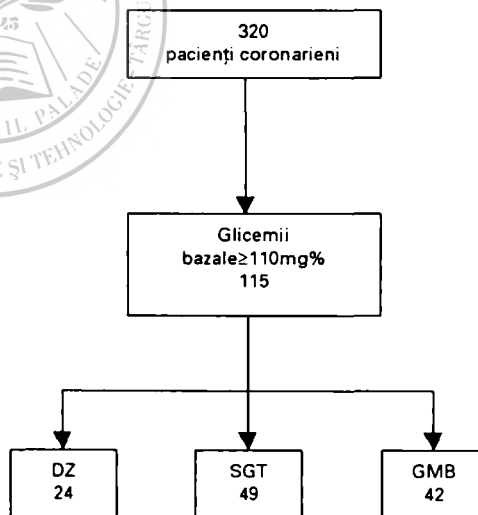


Figura 1.

În figura 2 este reprezentată distribuția pe grupe de vârste a celor 115 pacienți cu glicemii bazale ≥ 110mg%. După cum se observă, vârsta de sub 40 de ani este rar întâlnită, ca apoi să crească după 40 și 50 de ani, cu o creștere bruscă între 55-65 de ani.

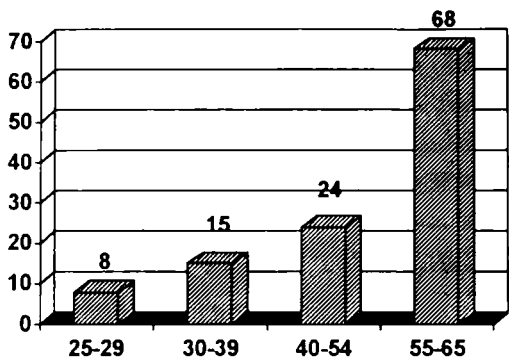


Figura 2. Distribuția pacienților coronarieni cu glicemii ≥ 100 mg% pe grupe de vârstă

Ca și distribuție pe sexe, femeile au reprezentat 19,1% (22 cazuri), față de 80,8% (93 cazuri) la bărbați. Această diferență mare se explică prin faptul că boala coronariană are o prevalență mult mai mare la bărbați, în general, decât la femeile cuprinse între vârstele studiate.

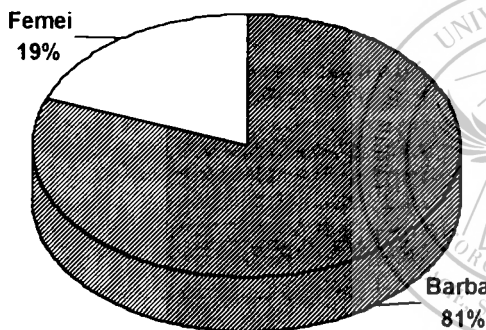


Figura 3. Distribuția pe sexe a pacienților coronarieni cu glicemii ≥ 110 mg%

La cei 115 pacienți cu glicemii bazale ≥ 110 mg% s-a efectuat testul de toleranță la glucoză oral (TTGO) descris anterior și s-au constatat următoarele: 49 (42,6%) prezentau scăderea toleranței la glucoză (SGT), 42 (36,5%) glicemie bazală modificată (GMB) și la 24 pacienți (20,8%) s-a confirmat diabetul zaharat (DZ) conform recomandărilor OMS de diagnostic al diabetului prezentate la material și metodă (Tabelele I, II, III).

Această incidență crescută a cazurilor noi depistate de diabet, din cadrul unui lot de pacienți internați pentru altă afecțiune, constituie un semn important de „alarmă”, care demonstrează că prevalența diabetului necunoscut în general, este foarte mare la populația generală. De asemenea, diabetul zaharat nou depistat la o categorie de pacienți,

deja cunoscută cu afectare coronariană, constituie o confirmare a relației dintre diabet și boala coronariană, cunoscută prin frecvența cu care aceste două boli sunt întâlnite în practică. Depistarea diabetului zaharat cu ocazia unei internări pentru o boală cardiacă¹⁷ este un alt aspect care trebuie privit și din punctul de vedere al medicului de familie, care ar trebui să intensifice activitatea de screening al diabetului zaharat la populația generală și cu atât mai mult la pacienții cronici cu afecțiuni cardiovasculare.

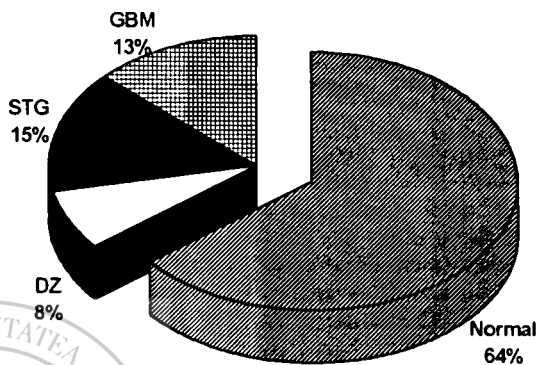


Figura 4. Prevalența alterării metabolismului glucidic la pacienții coronarieni

Din figura 4 se observă ponderea SGT și GMB, ambele cu aceeași semnificație metabolică, care deși nu sunt entități clinice, reprezintă clase cu risc crescut pentru bolile cardiovasculare și pentru diabet zaharat.

Din totalul pacienților cu boală coronariană, după cum s-a prezentat, 35,9% aveau glicemii bazale ≥ 110 mg, iar 24 dintre ei, cea ce reprezintă un procent de 7,5%, au fost diagnosticați cu diabet zaharat tip 2, de care aceștia efectiv nu știau și nu prezentau nici un simptom clinic. De asemenea, 15,3% din totalul coronarienilor aveau SGT și 13,1% GMB, categorii cu tulburări ale metabolismului glicemic și care sunt considerate cu mare risc pentru diabet zaharat tip 2. Cele două categorii de pacienți cu GMB și SGT trebuie privite ca având aceeași semnificație de risc. Ambele categorii sunt deja cu alterări ale metabolismului glucidic, care pot evolua într-un procent mare spre diabet zaharat sau spre normalizare. Este foarte important de cunoscut această categorie pentru măsurile de prevenție care pot fi luate și corectate. Acestea se referă la cunoașterea factorilor de risc asociați, ca: obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială, insulinorezistența, care dacă apar grupați la același individ constituie sindromul X metabolic, cunoscut ca entitate clinică cu un risc

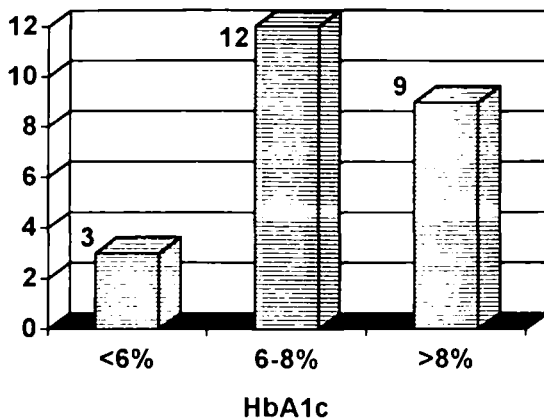


Figura 5.

mare cardiovascular.^{8,9} Modificările metabolismului glucidic la un procent destul de mare din totalul pacienților cu boală coronariană (28,4%), exceptând pacienții deja confirmați cu diabet tip 2, constituie o dovadă elocventă a legăturii între toleranța scăzută la glucoză (SGT) și boala coronariană.^{9,10} Aceasta confirmă faptul că nu numai diabetul zaharat poate determina modificări cardiovasculare dar și alterările metabolismului glucidic pot fi însoțite de ateroscleroză. Măsurile de prevenție la aceste categorii de risc constau în urmărirea periodică ale glicemiilor, corectarea obezității, sedentarismului și mai ales a stilului nesănătos de viață. Acestea pot să determine o scădere a procentului celor care vor face diabet zaharat dar și o scădere semnificativă a riscului cardiovascular.^{11,12}

La pacienții depistați cu diabet zaharat tip 2, (n=24) (Figura 5), s-a determinat HbA1c, pe de-o parte pentru a certifica evoluția mai veche a diabetului de care acești pacienți nu aveau cunoștință și pe de altă parte pentru o și mai sigură confirmare a diabetului. Am constatat valoarea HbA1c sub 6% la un număr de 3 bolnavi (12,5%), valoarea între 6-8% la 12 pacienți (50%), iar la 9 bolnavi (37,5%), valoarea HbA1c peste 8%, ceea ce înseamnă că aceștia prezentau diabet zaharat de mai mult timp, boală de care nu aveau cunoștință. La 9 (37,5%) pacienți, valoarea HbA1c, s-a situat peste 8%, demonstrând un vechime a diabetului de luni, prezentând un echilibru glicemic precar și necesitând o medicație intensivă adecvată. În practică depistăm, frecvent diabet zaharat cu o vechime de ani, care poate prezenta complicații cronice.¹³

CONCLUZII

-Un număr important de bolnavi sunt diagnosticați cu DZ cu ocazia unei internări pentru o afecțiune cardiacă, exceptând infarctul miocardic acut în care pot apărea tranzitor hiperglicemii.

-Alterările metabolismului glucidic sunt mai frecvente la grupa de vârstă peste 55 de ani.

-Sexul masculin predomină net la pacienții cu boală coronariană.

-Toleranța scăzută la glucoză (SGT) și glicemia bazală modificată (GMB) am întâlnit-o într-un procent semnificativ: (23,4%), exceptând DZ diagnosticat. Această constatare confirmă faptul că grupele de pacienți cu aceste alterări metabolice sunt o grupă de risc cardiovascular, care trebuie cunoscută și urmărită în timp.

-O parte din pacienții diagnosticați cu DZ au avut o vechime a diabetului, ceea ce implică o mare atenție a diagnosticării acestei afecțiuni întrucât diagnosticul DZ poate fi pus odată cu apariția complicațiilor cronice.

-DZ nu este doar o afecțiune cronică frecventă, ci este și o boală costisitoare (consumând peste 10% din bugetele de sănătate). O detectare întârziată înseamnă nu numai cheltuieli financiare suplimentare, ci și diagnosticul bolii într-un stadiu tardiv ireversibil, de vreme ce în diabetul tip 2 diagnosticul este stabilit frecvent concomitent cu complicația cronică.

-De aceea, se impune în mod critic ca depistarea să se facă cât mai devreme posibil, atât pentru DZ cât și pentru SGT și GMB, acestea realizându-se doar dacă medicii de familie, lucrând în echipă cu medicii diabetologi și cu medicii din alte specialități (interniști, cardiologi, chirurghi etc.), vor colabora la realizarea unui program de screening sistematic, având drept scop cunoașterea precisă și totală a cazurilor de diabet dintr-o populație și tratarea lor în mod corespunzător.

BIBLIOGRAFIE

1. CLARESA LEVENTAN - *Unrecognised diabetes among hospitalized patients*, Diabetes Diabcare, 1998:2
2. C IONESCU TIRGOVIȘTE - *Investigarea tulburărilor metabolice: Diabetologia modernă*, Ed Tehnică, 1997:119-148
3. PALMER NKN - *Pathophysiology of type 1 diabetes*, in „Ellenberg & Rifkin”s *Diabetes Mellitus*” fifth-ed, Ed D Porte, RS Sherwin, Appleton & Lange, Stanford, 1997:455-486
4. KAHN SE, PORTE DJR - *Pathophysiology of type 2 diabetes*, in: „Ellenberg & Rifkin”s *Diabetes Mellitus*” fifth-ed, Ed D Porte, RS Sherwin, Appleton & Lange, Stanford, 1997:487-512
5. OLEFKY JM - *Insulin resistance*, in: Ellenberg & Rifkin”s *Diabetes Mellitus*” fifth-ed, Ed D Porte, RS Sherwin, Appleton & Lange, Stanford, 1997:513-552
6. WHO STUDY GROUP - *Prevention of diabetes mellitus*, WHO technical report series, Geneva, 1994:884
7. FRAYN KN - *Metabolic regulation, a human perspective*, Portland Press, London, 1996
8. ALBERTI KGMM - FOR THE WHO CONSULTATION - *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Provisional Report of WHO Consultation, *Diabetic Med*, 1998, 15:539-553
9. FULLER JH, SHIPLEY MJ, ROSE G ET AL - *Coronary heart disease and impaired glucose tolerance*, *The Whitehall Study*, *Lancet*, 1980, 1:1373-1376
10. CRUB JD, RODRIGUEZ BL, BURCHFIELD CM ET AL - *Sudden death, impaired glucose tolerance and diabetes in Japanese American men*, *Circulation*, 1995, 91:2591-2595
11. GERSTEIN HC, YUSUF S - *Dysglycemia and risk of cardiovascular disease*, *Lancet*, 1996, 347:949-950
12. CAREY DG, ET AL - *Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM*, *Diabetes*, 1996
13. CHIU KC, ET AL - *Promoter variation in the liver glucokinase is a risk factor for non-insulin-dependent diabetes mellitus*, *Biochem Biophys Res Commun*, 1996



Experiența noastră în tratamentul otitelor medii seroase

M. Szócs, C. Drașoveanu, G. Mühlfay, Lucia Muică

Autorii prezintă experiența lor în tratamentul a 241 cazuri de otită medie seroasă. Conduita terapeutică aplicată a fost diferită ținând cont de caracterul acut sau cronic al afecțiunii. Toate cele 180 de otite medii seroase acute s-au vindecat prin tratamentul conservativ sau chirurgical al cauzelor care au adus la obstrucția tubară. La cele 61 de cazuri de otită medie seroasă cronică s-au aplicat aeratoare transtimpanale cu bune rezultate terapeutice.

Cuvinte cheie: otita medie seroasă, tratament

The authors treated 241 cases with otitis media with effusion. They used different methods of treatment taking into consideration the acute or chronic character of the otitis. All of 180 cases of acute otitis media with effusion was resolved by conservative or surgical treatment of the causes of eustachian tube obstruction. The 61 cases of chronic otitis media with effusion was treated using ventilation tubes placement with good therapeutical results.

Key words: otitis media with effusion, treatment

Datorită lipsei de unitate a cauzelor și simptomelor otita medie seroasă apare sub diverse denumiri ca: inflamație secretoare a urechii medii, catar al urechii medii, otosalpingită, tubo-timpanită, serotimpan, hidrotimpan, mucotimpan, otită medie cu efuziune, "ureche cu clei". Este o inflamație nesupurativă a urechii medii de tip secretor ce duce la alterarea funcționalității.

Discrepanța dintre terapia ușoară a afecțiunii la debut și dificultățile terapeutice în caz de complicații atrage atenția asupra importanței descoperirii ei în timp util. Afecțiunea produce deficiență auditivă, poate evolua spre otita medie supurată acută, cronicizarea duce la otita fibro-adezivă, poate fi punctul de plecare al unui colesteatom prin punga de retracție aticală.

Disfuncția, respectiv obstrucția tubară este factorul declanșator. Cauzele ei pot fi extrinseci cum ar fi cele nazale: rinitele, sinuzitele, deviațiile de sept, hipertrofiile de cornete, tumorile benigne și maligne nazale; rinofaringiene: vegetațiile adenoide, hipertrofia amigdalei tubare Gerlach, tumorile de cavum. Dintre cauzele extrinseci ale disfuncțiilor tubare pot fi amintite insuficiența musculară a vălului (preponderent peristafilinul extern, malformațiile de văl palatin, chirurgia velo-faringiană), iradierea tumorilor din buco-rino-faringe și cele profesionale prin variații mari și bruște de presiune (scufundări acvatice, aviație).

Disfuncția tubară poate avea și cauze intrinseci cum ar fi anomalii ale cartilajului tubar (formă, mărime, consistență moale), ale pereților osoși tubari prin anfractuozități sau ale orificiului tubar faringian și timpanal care pot avea dimensiuni mici.

Casa timpanului are un rol deosebit în patogenie prin durata de acțiune a factorilor etiopatogenici. Dacă disfuncția tubară este de scurtă durată, respectiv presiunea negativă în urechea medie durează puțin, apare edem, exudat seros datorită constituentilor serului, rigiditatea lanțului osicular cu retracția membranei timpanice. Se vindecă spontan sau cu tratament dacă este descoperită la timp. Dacă obstrucția este îndelungată apare metaplazia mucoasei pe seama celulelor epiteliale și mucoase, creșterea activității celulelor calciforme, rezultând exudatul seromucos și granulomul de colesterol. Apare și afectarea submucoasei cu stimularea sistemului celular local de apărare imunologică, creșterea IgA secretorii. Rezultă o mucoasă respiratorie hiperplastică secretoare cu o nouă proprietate de a răspunde la orice stimul mecanic, chimic, bacterial, enzimatic, alergic, autoimun. Cresc elementele celulare și fibrele de collagen, apar procese degenerative cu atrofia mucoasei, cicatrici, pierderea elasticității timpanului, adezivitate. Modificările se extind și la urechea internă prin blocarea ferestrelor, hipoxie, putând să apară un edem labirintic. Toate aceste modificări duc la întreținerea unui cerc vicios a cărui rupere este foarte dificilă ducând la leziuni ireversibile fibro-adezive sau colesteatom.

Simptomele subiective sunt senzația de plinitudine auriculară, otalgia, hipoacuzia, autofonia de intensitate variabilă în funcție de

degluție, căscat, suflatul nasului. Otoscopic apare o vascularizație mai accentuată de-a lungul mânerului ciocanului, timpanul își pierde luciul având o culoare albicios-cenușie sau aspectul de "hârtie îmbibată în ulei", conul luminos al lui Politzer dispăre sau se modifică. De asemenea, membrana timpanică este aspirată, apofiza scurtă a ciocanului proemină, mânerul ciocanului se orizontalizează, membrana lui Shrapnell se aspiră în fund de sac. Prin transparența timpanului se observă un lichid seros, sero-mucos gălbui sau sero-hemoragic (timpanul albastru idiopatic) sub forma unui nivel lichidian sau sub formă de "bule" dacă trompa este permeabilă.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 1994-2000 au fost tratați și urmăriți un număr de 241 pacienți prezentând otită medie seroasă. Dintre aceștia, 180 au fost otite medii seroase acute (74,68%), iar 61 de cazuri au fost otite medii seroase cronice (25,32%) (Figura 1).

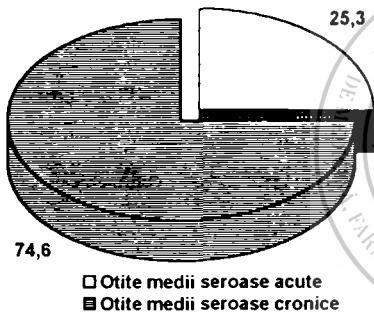


Figura 1. Incidența otitei medii seroase după evoluție

Ca și criteriul de cronicizare au fost luate în considerare durata de acțiune a factorilor etiopatogenici, simptomatologia, aspectul otomicroscopic, gradul hipoacuziei, permeabilitatea tubară testată prin manevrele Valsalva și Politzer, impedanțmetrie. Astfel, dacă lichidul din urechea medie a fost prezent 6-8 săptămâni s-a considerat, conform datelor din literatura de specialitate, că evoluția merge spre cronicizare prin apariția modificărilor histopatologice, imunologice și biochimice caracteristice. Dacă persistența acuzelor subiective, respectiv agravarea hipoacuziei testată prin determinări audiometrice, prezența unui exudat vâcos, sero-mucos sau mucos gălbui, nivel lichidian în casa medie și explorarea funcției tubare prin manevrele de permeabilitate, respectiv impedanțmetrie (timpanogramă tip B, absența reflexului stapedian) ne-au arătat că obstrucția tubară este încă prezentă, am considerat că ne

afilăm în fața unei otite medii seroase cronice și am aplicat un tratament adecvat.

Repartiția pe sexe este prezentată în figura 2, fără să se observe diferențe semnificative.

Vârsta a variat între 2 și 70 de ani.

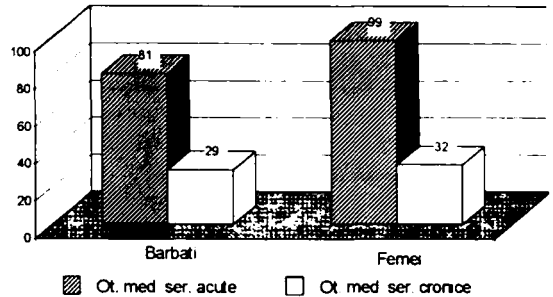


Figura 2. Repartiția pe sexe și după evoluție

Studiind prevalența pe grupe de vârstă a otitei medii seroase, se observă o incidență crescută în copilărie a formelor acute (până la vârsta de 14 ani). În cazistica noastră doar un număr redus de cazuri au ajuns să se cronicizeze în această perioadă a vieții, pacienții beneficiind din timp de metodele terapeutice ale rezolvării disfuncțiilor sau obstrucțiilor tubare. Este de subliniat aici importanța descoperirii la timp a afecțiunii la copil, care întâmpină anumite dificultăți. Astfel, o pierdere de auz de 20-30 dB trece de multe ori neobservată, iar hipoacuzia este pusă pe seama "neatenției copilului". Nu toate vegetațiile adenoidice produc sindrom obstructiv nazal evident, chiar și cele de dimensiuni mai mici putând da complicații otice. La copil intervine în multe cazuri și dificultatea examinării clinice, fiind imperios necesară folosirea sistemelor măritoare pentru punerea diagnosticului corect. De menționat este și aspectul tratării de către medicul pediatru al multor otite care, lăsate nesupravegheate, fără un control otologic competent, pot evolua spre cronicizare (Figura 3).

Cercetând ponderea diferitelor afecțiuni implicate în etiopatogenia obstrucției tubare care au avut ca urmare otita medie seroasă acută sau cronică am constatat repartiția din figura 4.

Patologia inflamatorie prin rinitele și rinofaringitele acute, adenoiditele și amigdalitele acute și cronice, sinuzitele acute și cronice a dominat tabloul clinic. Acestea au fost și afecțiunile care au dus cel mai frecvent la cronicizare. De remarcat că din cele 5 cazuri de neoplasm epifaringian diagnosticate prin biopsie 3 au avut ca singură manifestare clinică otita medie seroasă. La un caz disfuncția respectiv obstrucția tubară a fost dată de un pneumosinus dilatant sfenoidal când peretele

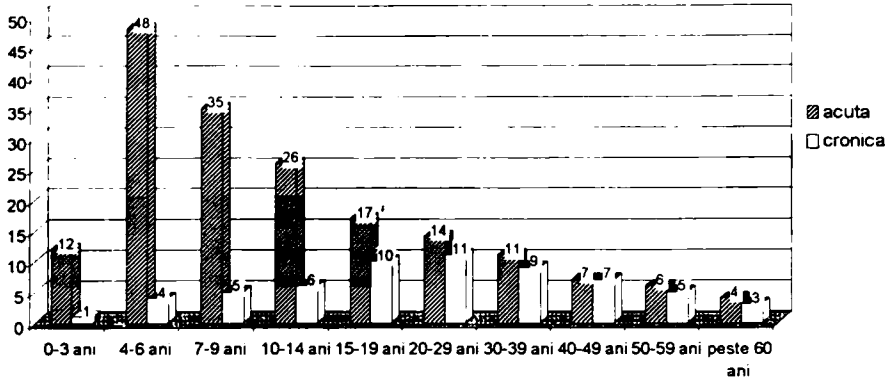


Figura 3. Prevalența otitei medii seroase după vârstă și forma clinică

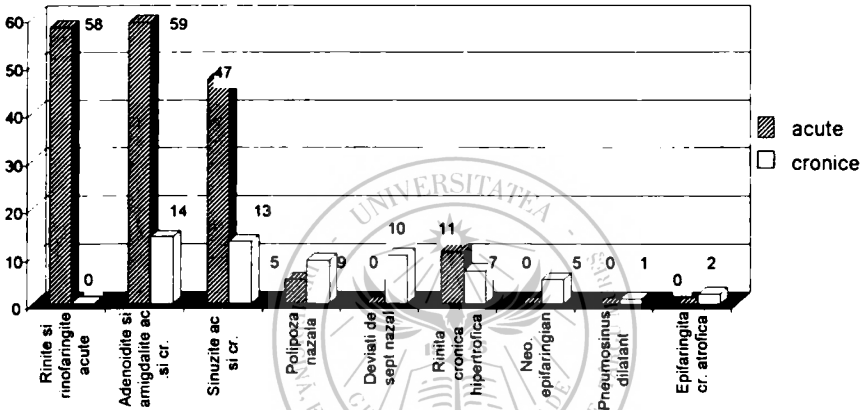


Figura 4. Repartiția pe afecțiuni a cauzelor obstrucției tubare implicate în producerea otitei medii seroase și cronice

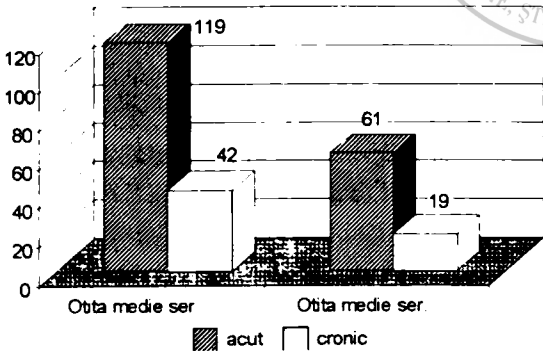


Figura 5. Afectarea uni sau bilaterală a urechilor în otita medie seroasă

inferior al sinusului a coborât în epifaringe comprimând torusul tubar bilateral.

În ceea ce privește afectarea uni- sau bilaterală a urechilor aceasta reiese din figura 5.

De remarcat că aproximativ 2 treimi au fost otite medii seroase unilaterale și 1 treime bilaterale atât pentru forma acută cât și cea

cronică. Bilateralitatea procesului a fost mai frecventă la copii decât la adulți.

Evaluarea pierderii auditive a fost determinată prin audiometrie tonală. Hipoacuziile au fost de tip transmisie, ușoare sau de gravitate medie, întâlnindu-se și cazuri de hipoacuzie mixtă cu afectarea urechii interne oglindită pe audiogramă prin scăderea conducerii osoase și curbă caracteristică (Figura 6).

Tratamentul otitelor medii seroase pe care l-am utilizat a fost foarte bine individualizat în funcție de specificul cazului respectiv, fiecare act terapeutic având importanța lui într-un anumit moment al evoluției. Inițial tratamentul a fost ținut pe cauza determinantă a disfuncției tubare. Astfel rinitele, rino-faringitele, adenoiditele, amigdalitele, sinuzitele acute au fost tratate cu antibiotice conform antibiogramei la care s-au asociat antiinflamatoarele nesteroidice sau steroide, mai ales în cazurile refractare la tratament. Decongestionantele nazale aplicate în mod corect în poziție culcată au avut un rol important în deschiderea ostiului faringian al

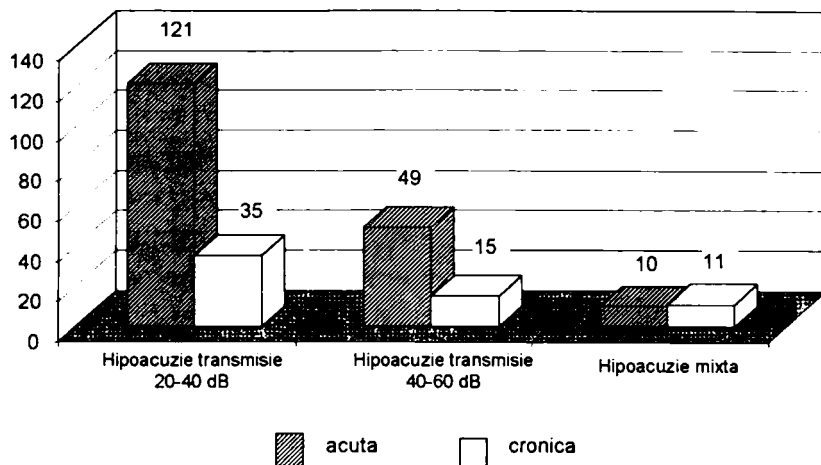


Figura 6. Nivelul hipoacuziei în otită medie seroasă acută și cronică

trompei. Antihistaminicele s-au administrat cu scopul de a reduce secrețiile sero-mucoase. Fluidificanțele și mucoreglatoarele au avut un rol benefic asigurând fluidificarea secrețiilor și absorbția acestora.

La aceste metode terapeutice s-au adăugat manevrele de permeabilizare tubară. Dintre acestea noi am preferat folosirea autoinsuflației Valsalva și tehnica Politzer, care au dat rezultate foarte bune chiar și în prezența secrețiilor nazofaringiene. Aici atragem atenția asupra faptului că manevra Valsalva poate fi executată de foarte multe ori la domiciliu de către pacient spre deosebire de tehnica Politzer care poate fi executată numai de către medic. Celelalte cauze ale obstrucției tubare cum ar fi adenoidita cronică și amigdalita cronică, polipoza nazală, deviația de sept nazal, rinita cronică hipertrofică, au beneficiat de un tratament chirurgical adecvat. Cazurile de neoplasm rinofaringian au beneficiat de un tratament complex oncologic.

Cazurile care după două luni de tratament, indiferent de etiologie, au prezentat în continuare persistența simptomatologiei descrise prezența lichidului în casa medie, fără re-permeabilizare tubară adecvată și hipoacuzie au fost considerate fiind cronice și au fost tratate prin aplicarea de aerotoare transtimpanale.

REZULTATE

Toate cele 180 de cazuri de otită medie seroasă acută s-au vindecat "ad integrum" auzul revenind la normal. Otitele medii seroase cronice au avut o evoluție îndelungată. Aerotoarele transtimpanale au fost menținute pe o perioadă de timp ce a variat de la 6 la 18 luni

până ne-am convins de reluarea permeabilității tubare. După instalarea aerotoarelor hipoacuzia s-a îmbunătățit cu 20-30 dB urmând ca auzul să revină la normal după îndepărtarea lor. La un număr de 5 cazuri aerotoarele transtimpanale s-au îndepărtat din cauza obstrucției și pierderii funcționalității, a granulomului peritubar format sau otitei externe și otitei medii acute. În 2 cazuri a persistat o perforație timpanală restantă care a necesitat acoperirea cu silikon. O pacientă de aproximativ 4 ani necesită reinstalarea continuă a aerotoarelor transtimpanale bilaterale pentru împiedicarea pierderii elasticității timpanale, toate celelalte cazuri au avut o evoluție favorabilă ducând la vindecare.

CONCLUZII

Otita medie seroasă este o afecțiune foarte frecventă în patologia auriculară, care e recunoscută la timp în majoritatea cazurilor; printr-un tratament adecvat duce la vindecare completă. Întrucât este caracteristică copilăriei diagnosticul corect poate întâmpina greutăți; urmărirea evoluției afecțiunii poate fi dificilă și momentul trecerii spre cronicizare poate să nu fie surprins, ajungându-se la modificări timpanale ce evoluează spre otita fibro-adezivă sau colesteatom. Din experiența noastră, în prezența arsenalului terapeutic pe care-l avem la îndemână, rezultă că în pofida dificultăților ce se ridică în unele cazuri și în prezența cronicizării afecțiunea poate fi tratată cu foarte bune rezultate.

BIBLIOGRAFIE

1. BECKER W, NAUMMAN HH, PFALTZ CR - *Ear, Nose and Throat Diseases*, Thieme Medical Publishers, Inc New-York, 1989:82-87
2. DRAF W, SCHULZ P - *Insertion of ventilation tubes into the middle ear. results and complications*, From the Ear, Nose and Throat Department of Mainz University, 1976:303-307
3. DRAȘOVEANU C, MUHLFAY G, SABAU S - *Oto-rino-laringologie*, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 199:34-36
4. DOHAR JE, ET AL - *Topical ofloxacin treatment of otorrhea in children with tympanostomy tubes*, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1999:537-543
5. FARF SN - *Otorhinolaryngology*, Medical Examination Publishing Co Inc Garden City New-York, 1980:57-61
6. GARBEA ȘT ET AL - *Otologie*, Editura Științifică și Enciclopedică București, 1987:239-243
7. HAWKE M, KEENE M, ALBERTI PW - *Clinical otoscopy*, Churchill Livingstone Edinburgh London, Melbourne and New-York 1984:81-86
8. PAUNESCU C - *Oto-rino-laringologie pediatrică*, Editura Medicală București 1981:352-355



Nivele serice ale unor oligoelemente la bolnavii hipertensivi

Corina Ureche, Lidia Vaida, Melania Cotoara

Pornind de la ideea formulată în ultimii ani că oligoelementele au un rol important în fiziologia normală și patologică a aparatului cardiovascular am încercat să estimăm dacă există modificări ale nivelelor serice ale unor oligoelemente (Cu, Zn, Cr, Mn și Fe) la bolnavii hipertensivi. Eșantionul de studiu a cuprins 58 de hipertensivi și un lot martor compus din 50 de persoane. Aceste determinări s-au efectuat în corelație cu alți cationi cu rol în menținerea presiunii sanguine: Na, K, Ca și Mg, precum și cu unii parametri biochimici (lipide, colesterol, HDL-colesterol, trigliceride). Rezultatele obținute au arătat o scădere a valorilor medii ale Zn seric la hipertensivi, o creștere moderată a Cu, corelat cu parametrii indicând dislipidemia, izolat s-au constatat și scăderi ale Mn și Cr seric la unii hipertensivi.

Cuvinte cheie: oligoelemente, hipertensiune

Based on the idea that trace elements are involved in maintenance of blood pressure and in pathophysiology of arterial hypertension we try to estimate if there are any changes in their plasmatic levels in patients with essential hypertension. This study has included 58 patients with essential hypertension and 50 healthy persons. In hypertensives, beyond other risk factors we found a lower plasmatic Zn, a higher plasmatic Cu in accordance with different types of dyslipidemia, isolated we found a lower Mn and Cr, too.

Keywords: trace elements, arterial hypertension

În etiopatogenia bolilor cardiovasculare, în ultimii ani au o mare pondere studiile privind rolul oligoelementelor, rol care evident este în legătură cu situarea geografică a diferitelor grupuri de populație și cu gradul de evoluție tehnologică a acestora. Modificările artificiale ale mediului prin diferiți factori pot provoca schimbări în echilibrul mineralelor și în funcționalitatea organismului uman, mai ales la nivel cardiovascular. Microelementele presupuse a avea relații de cauzalitate cu patologia cardiovasculară sunt împărțite în 3 categorii:

- a) oligoelemente cu efect favorabil asupra aparatului cardiovascular: Cr, Zn, Se, Mn, Li, V;
- b) oligoelemente cu efect nociv asupra aparatului cardiovascular: Cu, Cd, Pb, Co;
- c) oligoelemente cu rol încă nedeterminat asupra aparatului cardiovascular: F, Si, Mo, Sr, I, Hg.

Scopul lucrării noastre a fost de a aprecia dacă există modificări ale nivelelor serice ale unor oligoelemente la bolnavii cu hipertensiune arterială esențială (HTAE).

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu a constat din 58 de pacienți hipertensivi, cu HTAE stadiul II conform criteriilor WHO. Aceștia au fost examinați clinic și paraclinic, respectiv hemogramă, glicemie, uree, colesterol, trigliceride, transaminaze. Au fost excluși din studiu bolnavii cu afecțiuni renale, hepatice și de metabolism (diabet zaharat). La fiecare individ din acest lot randomizat s-a întocmit și o fișă care cuprinde: tratamente urmate anterior, regim igienico-dietetic, consum de alcool, fumat, noxe profesionale, abaterea procentuală a greutateii reale față de cea ideală. La acest grup de studiu au fost determinate nivelele serice ale unor elemente minerale: Na, K, Ca și Mg, precum și a oligoelementelor Cu, Zn, Cr, Mn, Fe. Aceste determinări s-au făcut prin spectrofotometrie cu absorbție atomică, model AAS-939 SOLAR.

Recoltarea s-a efectuat în recipiente "metal free", serul nehemolizat (5 ml) s-a plasat în tuburi demetalizate închise cu dopuri etanșe de cauciuc. Toate pipetele, eprubetele și sticlăria de laborator utilizată au fost ținute 24 de ore în amestec de HNO₃ 10% și HCl 10% și apoi clătite cu apă bidistilată. Determinările de minerale au fost făcute după o prealabilă diluție (20 ml de H₂O distilată) și mineralizare cu 2x5 ml HNO₃ concentrat și 5 ml H₂O₂.

Lotul martor a fost constituit din 50 de voluntari sănătoși, la care de asemenea s-au măsurat tensiunea arterială și nivelele serice ale elementelor minerale în discuție: Na, K, Ca, Mg, Cu, Zn, Cr, Mn, Fe.

REZULTATE

Lotul de studiu A a fost constituit din 58 de pacienți hipertensivi, 36 de bărbați cu vârsta cuprinsă între 25 și 75 de ani, cu o medie de 44 de ani și din 22 de femei cu vârsta între 38 și 76 de ani, cu o medie de 53 ani. Lotul martor a fost constituit din 50 de persoane, 33 de bărbați și 17 femei, cu vârste cuprinse între 28 și 69 de ani (cu media de 47) pentru bărbați și între 23 și 72 de ani (49 medie) pentru femei. Structura factorilor de risc conform rezultatelor chestionarului aplicat în legătură cu mediul de proveniență, fumatul, consumul de alcool, regimul alimentar hipersodat și hiperlipidic, abaterea de la greutatea ideală și expunerea la noxe profesionale sunt reprezentate în graficele alăturate:



Figura 1. Repartitia pe sexe a componentilor celor două loturi

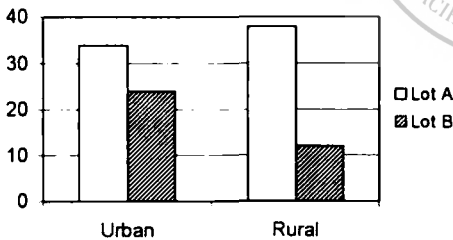


Figura 2. Locul de proveniență al componentilor celor două loturi

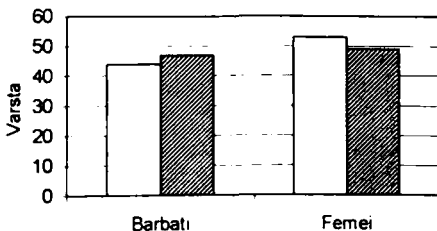


Figura 3. Repartitia pe categorii de vârstă a celor două loturi de studiu

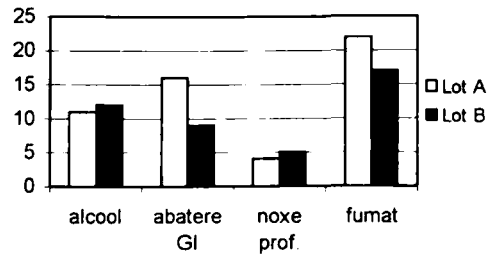


Figura 4. Factorii de risc prezenți la cele două loturi de studiu

În ceea ce privește valorile parametrilor biochimici lipidici ca factori de risc cardiovasculari, în cazul nostru al hipertensiunii, prezența constantă a unor dezechilibre complexe în meniurile zilnice s-a reflectat în tabloul patologic clinic și de laborator al subiecților eșantionului studiat.

Tabelul I. Profilul lipidic al grupului de studiu A

Decada	Lipide totale mg%	Colesterol mg%	HDL mg%	Trigliceride mg%
20-29	404,5	150,3	41,6	77,3
30-39	725,6	173,9	37,1	124,3
40-49	782,3	192,0	34,3	162,1
50-59	801,6	215,6	34,5	172,4
60-69	858,7	254,3	33,2	185,8
Peste 70	821,5	263,6	31,7	191,3

Tabelul II. Valorile serice ale ionilor de Na, K, Ca și Mg

	Na mmol/l	K mmol/l	Ca mg%	Mg mg%
Lot A	139 +/- 5,2	3,7 +/- 0,7	9,61 +/- 0,4	2,25 +/- 0,5
Lot B	137 +/- 3,3	3,9 +/- 0,6	10,31 +/- 1,3	2,36 +/- 0,9

Principalele coordonate urmărite în studiul nostru au fost valorile serice ale cationilor Na, K, Ca, Mg și ale oligoelementelor Cu, Cr, Zn, Mn și Fe. În ceea ce privește prima categorie de elemente, rezultatele obținute sunt incluse în tabelul IV și arată că valorile Na plasmatic se situează în limite normale atât la lotul de hipertensivi cât și la martori, K a prezentat o dispersie mai mare de valori mai ales în sensul scăderii sub valorile normale dar acest lucru poate fi interpretat și în contextul medicației diuretice (mai ales categoria diureticelor de ansă) administrate la unii pacienți, a celei tonicardiac administrată la 2 pacienți. Dozarea Mg arată o tendință spre valori scăzute la bolnavii hipertensivi față de cei normotensivi, din nou intrând în discuție efectele terapeutice ale categoriilor medicamentoase mai sus menționate. Dozarea Ca total a pus în evidență prevalența valorilor scăzute la lotul de bolnavi comparativ cu cei sănătoși.

Comportamentul valorilor serice ale oligoelementelor s-a înregistrat pe categorii de vârste. Valorile Zn seric înregistrat sunt sub limitele fiziologice la bolnavii hipertensivi. Valorile Cu seric prezintă unele modificări în sens de creștere la ambele loturi de studiu, rezultate parțial explicabile prin aceea că acest oligoelement este un marker fidel al proceselor inflamatorii. Sideremia a fost per ansamblu în limite normale, mai scăzută la femeii cu ciclul menstrual abundent. Valorile Cr și Mn seric s-au situat în limite normale la lotul martor, cu unele scăderi la pacienți hipertensivi cu evidentă corelație cu valorile crescute ale colesterolului seric și scăderii HDL colesterolului.

Tabelul III. Valorile serice ale microelementelor Cu, Zn, Fe, Cr ($\mu\text{g}/\text{dl}$) și Mn (γ/dl) la lotul A

Decada	Cu	Zn	Fe	Mn	Cr
21-30	97,5	100,3	78,6	11,8	0,02
31-40	89,4	112,5	89,4	10,4	0,05
41-50	99,6	96,6	111,6	11,6	0,03
51-60	138	98,3	100,7	7,9	0,04
61-70	125,6	86,4	97,8	12,4	0,01
peste 70	134,3	88,3	65,4	9,1	0,03

Tabelul IV. Valorile serice ale oligoelementelor la lotul B (Cu,Zn,Fe,Cr în $\mu\text{g}/\text{dl}$, Mn în γ/dl)

Decada	Cu	Zn	Fe	Mn	Cr
21-30	88,7	111,3	61,5	12,5	0,03
31-40	86,3	116,2	88,9	9,8	0,01
41-50	129,4	98,3	91,6	10,7	0,03
51-60	121,5	89,4	99,7	11,2	0,04
61-70	125,1	110,7	100,5	8,9	0,01
peste 70	119,8	78,9	79,2	6,9	0,02

DISCUȚII

În ansamblul său, procesul epidemiologic al HTA cuprinde 3 verigi ale lanțului epidemiologic:

a) factorii alimentari (rația de NaCl, cea proteică, alcoolul), conținutul apei potabile în microelemente, consum de tutun, factori psihosociali, factori profesionali, condiții geografice;

b) caile și mecanismele de transmitere a factorilor de agresiune: obezitate, hipercolesterolemie, diabet, labilitatea presiunii sanguine;

c) receptivitatea organismului și capacitatea de adaptare la acțiunea factorilor de agresiune: eredofamiliali, vârsta, sex, grup sanguin, personalitate.

În ceea ce privește elementele în discuție, pe loturi mari de populație s-a constatat că există o corelație între consumul de Na sub formă de NaCl și tendința de creștere a TA, rezultate

însă mult discutate pe studii populaționale mari.^{2,6,7} Studii epidemiologice au demonstrat, de asemenea, că o dietă bogată în K protejează împotriva HTA, în timp ce deficitul de K acționează în sensul creșterii acesteia. Rolul K în patogeneza HTA este strâns corelat cu rolul ionului de Na. Măsurătorile aportului și a nivelelor serice s-au extins și asupra Ca și Mg, mai ales în raport cu aportul adus de către apa potabilă a cărei duritate este determinată în principal de săruri ale acestor cationi. O corelație inversă între aportul de Ca și presiunea sanguină a fost raportat în studii populaționale extinse.³ Ca și Mg intervin în sistemele enzimatiche ale miocardului și în menținerea echilibrului hidroelectrolitic.

Pentru aportul de Mg există mai puține observații (accesibilitate mai redusă a informațiilor privind conținutul alimentelor), dar date clinice și experimentale arată că are acțiune lipotropă și hipolipemiantă, activează fibrinoliza, întârzie formarea trombului, previne modificările de coagulare induse de dieta aterogenă.^{1,4}

Aportul redus de Cu determină creșterea concentrației lipidelor în sânge și alterarea funcțiilor cardiace, incluzând anomalii electrocardiografice, atrofia celulelor miocardului, fibroza cardiacă. Suplimentarea Cu îmbunătățește statusul cardiovascular în unele studii, în altele nu.⁵ Rolul Zn este deseori amintit în legătură cu cel al Cu, respectiv cu Cd. Administrat la animale cu HTA, Zn reduce valorile tensionale. Scăderea concentrației de Cr determină creșterea colesterolului seric și scăderea HDL, chiar asocierea cu valori tensionale crescute. Totuși, în unele situații, experimental suplimentarea Cr nu are influență asupra lipidelor sau lipoproteinelor, ceea ce s-ar explica prin formarea compușilor organici sau anorganici ai Cr și reactivitatea diferită a organismelor la acesta. Despre Mn s-a sugerat că împiedică sau atenuează modificările aterosclerotice vasculare.

În acest context de date clinice și experimentale se încadrează și rezultatele studiului nostru, în care se evidențiază existența factorilor de risc la grupul bolnavilor hipertensivi cu mai mare gestație decât la lotul martor și modificările nivelelor oligoelementelor serice despre care există date că ar fi implicate în patogenia aterosclerozei, bolilor cardiovasculare și în particular a HTAE.

CONCLUZII

Între factorii cu rol în etiopatogenia HTAE și-au făcut loc în ultimul timp și elementele minerale, mai mult decât atât, oligoelementele, cu rol mai mult sau mai puțin cunoscut în fiziologia și patologia aparatului cardiovascular;

-Rolul acestor microelemente în patogenia afecțiunii hipertensive se alătură celor clasice, inductoare de ateroscleroză: mod de viață și alimentație, obezitate, dislipidemii, factori eredofamiliali, vârstă, sex;

-Modificările constatate la pacienți hipertensivi față de lotul martor normotensiv în ceea ce privește nivele serice ale oligoelementelor constau în scăderea nivelului de Zn, Cr și Mn (corelate în general cu existența unor hipercolesterolemii și scăderi ale HDL colesterolului), în existența unor valori crescute ale Cu seric și în lipsa unor modificări de menționat ale Fe seric;

-Valorile serice ale cationilor Na, K, Ca și Mg conotate alături de cele ale oligoelementelor prezintă unele modificări în sensul scăderii K și Mg care pot fi corelate cu procesele fiziopatologice dar și cu o medicație anterioară care poate spolia organismul de acești ioni, de asemenea valori ale Ca seric mai mici decât ale martorilor sănătoși.

BIBLIOGRAFIE

1. ALTURA BM, ALTURA BI - *Cardiovascular risk factors and magnesium relationship to atherosclerosis, ischemic heart diseases and hypertension*, Magnes Trace elem, 1997, 10:2-192
2. GROBBEE D - *Electrolytes and hypertension. Results from recent studies*, AmJMed Sci, 1994, 307:17-20
3. HAMMER D J, HEYDEN S - *Water hardness and cardiovascular mortality: an idea that has served it's purpose*, JAMA, 1989, 243:2399-2404
4. ORIMO H, OUCHI Y - *The role of calcium and magnesium in the development of atherosclerosis, Experimental and clinical evidence*, Ann New Y Acad Sci, 1990, 598:447-457
5. SHENKIN A - *Current concepts on trace element requirement in nutrition*, Clin Nutr, 1993, 12:125-140
6. SMITH HT - *Electrolytes in the epidemiology, pathophysiology and treatment of hypertension*, Prim care, 1991, 18:545-547
7. ***THE AUSTRALIAN WATER & HEALTH RESEARCH CONSORTIUM - *Is drinking water a hazard to our health?* Med J Australia, 1995, 162:15-16



Neurilemom gigant al domului pleural drept cu compresia venei cave superioare

A. Boțianu¹, P. Boțianu¹, Alexandrina Ioniță², Anca Sin³, D. Rediș¹, A. Dobre¹, Corina Golovei², I. Pribac⁴, Eda Gliga-Baubec⁵, V. Căreianu⁵, D. Fetea⁵

Autorii prezintă bolnava M.R. de 73 de ani, la care examinările preoperatorii sugerau o tumoră pulmonară chistică de lob superior drept. Intraoperator s-a găsit o tumoră neurogenă situată la nivelul domului pleural care a fost extirpată prin toracotomie axilară dreaptă, lăsându-se o pastilă de capsulă pe vena subclavie dreaptă. Vindecare. Examenul histopatologic arată neurilemom tip Antoni B. Cazul este interesant prin raritatea leziunii, prin localizarea acesteia, aspectul imagistic ce sugera un chist hidatic și prin problemele de tactică și tehnică ridicate intraoperator.

Cuvinte cheie: neurilemom, torace

The authors present the patient M.R., 73 years, whose preoperative examinations suggested a cystic pulmonary tumour of the right superior lobe. After opening of the thorax, a neurogenic tumour of the pleural dome was found, which was excised through right axillary thoracotomy, leaving a small part of the capsule on the subclavian vein. Full recovery. The pathologic examination discovered an Antoni B type neurilemoma. The case is interesting due to the rarity of the lesion, unusual location, imagistic aspect which suggested a hydatid cyst and due to the intraoperative tactical and technical problems.

Keywords: neurilemoma, torax

Clasic, tumorile neurogene erau considerate ca fiind cele mai frecvent întâlnite tumori mediastinale, atât la copii cât și la adulți. Studiile făcute după 1980 au arătat că incidența globală a acestor tumori este mai mică decât cea a timoamelor sau a limfoamelor.¹

Tumorile neurogene apar ceva mai frecvent la femei. La copii, aproximativ jumătate din aceste tumori sunt maligne. La adulți, proporția tumorilor maligne variază de la autor la autor, dar limitele sunt sub 10%. Gale² înregistrează doar o singură tumoră malignă din 23, Davidson³ doar una din 38, iar Reed⁴ doar una din 67.

Tumorile neurogene își au originea din celule derivate din creasta neurală, care este structura de bază în dezvoltarea sistemului nervos periferic. Din aceasta se dezvoltă celulele ganglionare ale ganglionilor spinali și ale sistemului vegetativ, celulele paraganglionare ale sistemului nervos simpatic și parasimpatic,

celulele Schwann și celulele satelite. În unele tumori neurogene este implicat și țesutul conjunctiv de susținere, de origine mezodermică.

Clasificarea acestor tumori comportă și astăzi multe discuții datorită gradului diferit de maturare și marii diversități celulare. Clasificarea actuală ține cont de locul de origine al celulelor tumorale și de natura benignă sau malignă a tumorii (Tabelul 1).^{1,5}

Tumorile benigne cu origine la nivelul tecii nervoase apar de obicei la adulți, ele reprezentând circa 90% din tumorile neurogene ale adultului. Sarcomul neurogenic sau schwanomul malign apare la vârste extreme – copii mai mari (10-20 ani) și vârstnici peste 60 de ani.

Tumorile cu origine la nivelul sistemului nervos autonom apar mai frecvent la copii și adulți tineri. Neuroblastoamele apar cel mai frecvent la copiii sub 3 ani. Tumorile sistemului paraganglionar apar mai frecvent la adulții, iar tumorile Askin la copiii mai mari și adulții tineri.

Localizarea. Majoritatea acestor tumori se găsesc la nivelul șanțurilor paravertebrale, de-a lungul lanțurilor simpactice sau în raport cu nervii spinali sau intercostali; tumorile pot fi localizate la orice nivel, dar cel mai frecvent ele apar în jumătatea sau treimea superioară a

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

²Clinica ATI II Târgu-Mureș

³Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Clinica de Pneumoftiziologie Târgu-Mureș

⁵Clinica Radiologie II Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Gheorghe Marinescu, nr 38, 4300 Târgu-Mureș

Tabelul I. Clasificarea tumorilor neurogene mediastinale

Origine	Tumora benignă	Tumora malignă
Teaca nervoasă	Neurilemom Neurofibrom Schwanom melanic Tumora cu celule granulare	Schwanom malign-sarcom neurogenic
Ganglioni autonomi	Ganglioneurom	Ganglioneuroblastom Neuroblastom Tumora melanică primitivă a ganglionilor simpatici
Sistem paraganglionar simpatic și parasimpatic	Feocromocitom – biologic activ Paragangliom – chemodectom – biologic inactiv	Feocromocitom malign Paragangliom malign
Structuri neuroectodermice periferice		Tumora cu celule maligne mici – tumora Askin?

toracelui. Rareori tumorile au relații cu nervii vag sau frenic – Oosterwijk și Swierenga⁶ au avut 7 cazuri de interesare a acestor 4 nervi dintr-un total de 111 de tumori neurogene intratoracice. Dabir⁷ a cules din literatură 27 de cazuri de tumori neurogene pornind din nervul vag, la care adaugă 2 cazuri personale. Rareori, tumori neurogene cu origine în sistemul paraganglionar se pot găsi la nivelul rădăcinii aortei, pericardului sau chiar inimii. Tumora Askin invadează frecvent peretele toracic posterior și chiar și plămânul sau diafragma.

Tablou clinic. La adulți, cele mai multe tumori neurogene intratoracice sunt asimptomatice, descoperirea lor făcându-se cu ocazia unor examinări radiologice de rutină. Atunci când apar, simptomele sunt nespecifice – tuse, dispnee, durere toracică, răgușeală sau sindrom Claude-Bernard-Horner. Un număr relativ mic de pacienți – circa 3-6% prezintă semne evidente de compresie a măduvei spinării. La copii, tumorile neurogene sunt mai frecvent simptomatice, aceștia prezentând durere toracică, tuse, dispnee sau disfagie. La copii apar mai frecvent și semne neurologice – de la sindromul Claude-Bernard-Horner până la paraplegie. Leziunile maligne se acompaniază frecvent de semne generale, cum ar fi febra sau alterarea stării generale.^{1,8,9}

Examinări paraclinice.

Radiografia toracică este practic prima investigație parac clinică a bolnavilor cu orice tumora intratoracică. La adult, aspectul radiologic tipic al tumorilor neurogene este de opacitate de formă rotundă, cu margini netede și densitate omogenă, situată lângă coloana vertebrală. Uneori poate apărea lobulația sau calcificările intratumorale. Uneori pot apărea modificări ale structurilor osoase învecinate – erodarea coastelor sau a corpurilor vertebrale, lărgirea găurii

intervertebrale, depărtarea coastelor și lărgirea spațiilor intercostale. Deși aceste modificări osoase se datorează exercitării unor presiuni locale datorate creșterii masei tumorale, ele nu indică neapărat o leziune malignă.^{10,11}

La copii aspectul radiologic este asemănător cu cel descris la adulți. Datorită proporției mai mari de tumori maligne cu creștere rapidă marginile tumorilor sunt adesea mai imprecis delimitate. De asemenea apar mai des zone de calcificare prin necroză tumorală. Proporțional cu dimensiunile toracelui aceste tumori sunt mai mari la copil decât la adult, provocând mai des deplasarea traheei sau a esofagului; uneori tumora poate ocupa un întreg hemitorace. Extensia intraspinală apare la fel ca la adulți.¹

Mielografia era indicată în trecut în cazul tumorilor paravertebrale sau la care semnele clinice sugerau o invazie intraspinală. La ora actuală a fost înlocuită de CT și RMN.

Examinarea CT este o metodă mult mai sensibilă prin efectuarea de secțiuni transversale, evitând astfel suprapunerea opacităților diferitelor structuri mediastinale. Metoda permite determinarea cu o acuratețe mult mai mare a dimensiunilor tumorii și mai ales a raporturilor acesteia cu celelalte structuri mediastinale; prin CT nu se pot deosebi însă leziunile benigne de cele maligne. Tomografia computerizată este astăzi o metodă de rutină în investigarea tumorilor mediastinale.¹

Rezonanța magnetică nucleară s-a impus în multe cazuri ca fiind superioară examinării CT, permițând o evaluare mai corectă a morfologiei tumorii – îndeosebi în ceea ce privește extensia intraspinală. În plus, cele trei tumori neurogene mai frecvente – neurofibromul, neurilemomul și ganglioneuroblastomul, au imagini RMN caracteristice care permit diferențierea lor.^{1,8}



Figura 1 și 2. Radiografii toracice preoperator

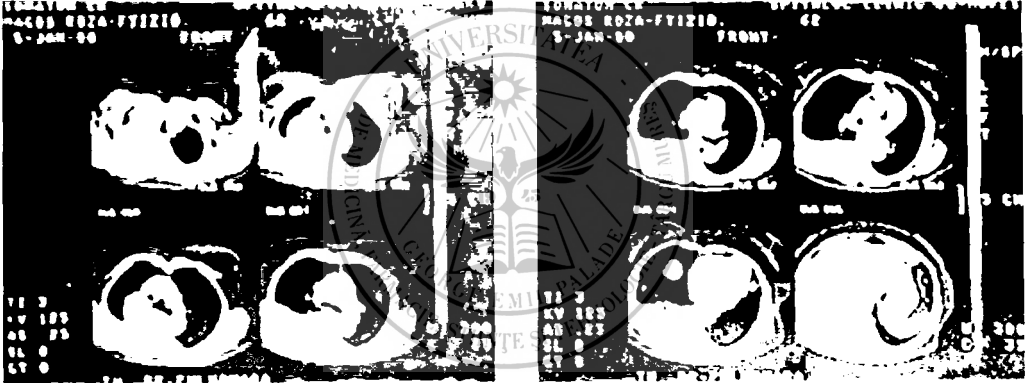


Figura 3 și 4. Examenul CT preoperator



Figura 5 și 6. Radiografii toracice la 2 săptămâni postoperator

Problema extensiei intraspinală. Extensia intraspinală trebuie suspiciionată la orice bolnav ce prezintă o tumoră mediastinală cu localizare paravertebrală, cu sau fără semne neurologice. În aceste condiții, examinarea CT sau RMN devine obligatorie. Akwari¹² arată că extensia intraspinală apare la circa 10% din tumorile neurogene, iar 40% din acestea sunt asimptomatice. În cazul în care se constată extensia unei asemenea invazii, decizia terapeutică se va lua împreună cu un neurochirurg.

Tratament.

Principala metodă de tratament a tumorilor neurogene rămâne îndepărtarea chirurgicală. Calea de abord cea mai folosită este toracotomia postero-laterală standard.¹¹ În cazul tumorilor mici și fără extensie spinală sau în alte structuri mediastinale, rezecția se poate face și prin chirurgie toracică video-asistată.^{13,14} Indiferent de calea de abord, tehnica propriu-zisă constă în secționarea pleurei de deasupra tumorii, după care aceasta este eliberată prin disecție boantă și ascuțită. În unele cazuri – tumori benigne mici, operația este de fapt o simplă enucleere; în alte cazuri, este necesară prepararea și/sau secțiunea unor structuri nervoase sau elemente vasculare, ceea ce ridică considerabil gradul de dificultate a intervenției.^{11,15}

Probleme deosebite apar în cazul tumorilor cu extensie intraspinală. Majoritatea autorilor recomandă operația într-un singur timp, cu rezecția atât a tumorii intratoracice, cât și a extensiei sale spinale.^{16,17} Ordinea de atac variază în funcție de situația anatomică locală și de preferințele chirurgului toracic și ale neurochirurgului; cei mai mulți autori preferă efectuarea în primul timp a hemilaminectomiei și apoi abordul toracic. Higashiyama¹⁸ a comunicat un caz cu abord în această ordine, dar la care timpul toracic a fost efectuat prin chirurgie toracică video-asistată.

La pacienții cu tumori maligne actul chirurgical trebuie asociat cu radio- și chimioterapie, în funcție de tipul histologic al tumorii.

Rezultate și prognostic. Morbiditatea și mortalitatea după rezecțiile de tumori neurogene sunt în strânsă legătură cu leziunile sau rezecțiile de structuri învecinate. O complicație rară, dar extrem de gravă este lezarea măduvei spinării, care poate duce la paraplegie. Mecanismul cel mai frecvent de producere este hemoragia din porțiunea restantă nerecunoscută a unei tumori "în clepsidră". La acest nivel hemostaza trebuie efectuată cu deosebită atenție prin electro-coagulare sau ligatură clasică, evitând tamponarea cu materiale hemostatice, care pot migra în canalul spinal unde se umflă și comprimă măduva

spinării. Per ansamblu, mortalitatea este redusă – în jur de 1-2%, ea fiind mai ridicată în cazul tumorilor mari sau maligne.

Prognosticul este favorabil pentru tumorile benigne, recurențele locale fiind rare. Pentru tumorile maligne, prognosticul este nefavorabil – decesele apar de obicei la mai puțin de un an de la operație^{1,8}.

Prezentăm bolnava M. R., 72 ani, pensionară, din Târgu-Mureș, internată în Clinica Chirurgie II (F.O. 87/13.01.2000) prin transfer de la Clinica de Pneumoftiziologie cu diagnosticul de "Tumoră pulmonară chistică a lobului superior drept. Pleurezie minimă secundară dreaptă. HTA oscilantă. Cardiopatie ischemică cronică." Boala actuală debutează insidios cu circa 6 săptămâni înaintea internării în clinica noastră cu dureri la nivelul hemitoracelui drept, urmate de dispnee. În evoluție, simptomele se accentuează progresiv, ceea ce determină internarea pacientei la Clinica de Pneumoftiziologie unde examinarea CT evidențiază o tumoră chistică situată apical drept, pentru care bolnava este transferată în clinica noastră. Examenul obiectiv general nu pune în evidență modificări deosebite. Examenul local evidențiază un torace emfizematos, cu raluri crepitante fine la nivelul hemitoracelui drept, mai accentuate bazal drept. Zgomotele cardiace sunt aritmice, cu 2-3 extrasistole pe minut. Examinările de laborator arată: hematocrit 37%, hemoglobină 12 g%, VSH 40/80 – repetat 112/135, leucocite 6400/mm³, trombocite 286000/mm³, proteine 6,5 g%, glicemie 89mg%, uree 35 mg%, creatinină 1 mg%, Na 138 mEq/l, K 3,8 mEq/l, Ca 4,8 mEq/l, bilirubină totală 0,38, GOT 29 U/l, GPT 26 U/l, amilazemie 125 U/l. IDR Cassoni – negativă.

Radiografia toracică arată o opacitate gigantă, bine delimitată, de intensitate subcostală, care face corp comun cu marginea dreaptă a traheei, ocupând 1/3 din câmpul pulmonar superior drept; pleurezie minimă dreaptă; cord mărit.

Examenul sputei arată: BK – negativ, floră microbiană nespecifică și Candida albicans.

Examenul bronhoscopic (Dr. Ioan Pribac): "Corzi vocale de aspect normal. Traheea și pintenele traheale de aspect normal. Sector bronșic stâng de aspect normal. Arborele bronșic al sectorului drept este deformat prin compresie externă, fără ca mucoasa să fie infiltrată, iar orificiile bronșice ale lobului superior drept sunt permeabile, vizualizându-se și cele subsegmentare. Diagnostic: Compresie extrinsecă a arborelui bronșic drept."

Examenul computer-tomografic (nr. 62/05.01.2000) pune în evidență "o formațiune chistică de 8/9 cm situată la nivel apical drept, asociată cu o pleurezie în marea cavitate

pleurală dreaptă. Densitățile, atât la nivelul formațiunii chistice, cât și la nivelul cavității pleurale sunt mai mari decât cea a apei (conținut proteic?). Fără adenopatii mediastinale. Glande suprarenale normale. Concluzii: Chist hidatic apical drept rupt în marea cavitate pleurală”.

Examenul ecografic abdominal (Dr. C. Cantâr): “Chist solitar la nivelul rinichiului drept de 3X3 cm. În rest, fără modificări ecografice.”

Probele funcționale respiratorii:

	Real (ml)	Teoretic (ml)	%
VC	1450	2330	62
VEMS	1300	1920	68

Examenul cardiologic: “HTA stadiul II. Cardiopatie ischemică și hipertensivă. Extrasistole ventriculare. Fără contraindicație cardiologică majoră pentru intervenție chirurgicală.”

Se intervine chirurgical în ziua de 14.01.2000, găsindu-se:

Diagnostic intraoperator: Tumoră neurogenă gigantă a domului pleural drept, subpleurală, cu pleurezie hemoragică și compresia venei cave superioare.

Operația: Extirparea tumorii. Biopsie extemporanee. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest.

Protocol operator 59/14.01.2000: “Toracotomie axilară dreaptă prin spațiul 5 intercostal. Se găsește o pleurezie masivă – circa 1500 ml lichid, intens hemoragică, din care se recoltează pentru examen citologic. Lobul superior drept este comprimat de o tumoră subpleurală a domului pleural de circa 12 cm diametru, ce comprimă și vena cavă superioară ce a ajuns la 5 cm diametru, aderentă lax la lobul superior drept de care se desprinde cu ușurință prin disecție boantă digitală. Se practică biopsie extemporanee – rezultat: tumoră conjunctivă neurilemomoasă fără semne evidente de malignitate (Conf. Dr. Anca Sin). Tumoră este intim aderentă la vena cavă superioară și pedicolul subclaviu, motiv pentru care se pătrunde în capsulă și se enuclează digital în plan subpleural cu hemoragie importantă – circa 800 ml, imposibil de controlat până la rezecția completă a capsulei tumorale, mult îngroșată, ce conține și pleură foarte bine vascularizată. Se rezecă progresiv capsula, păstrându-se o pastilă de 1,5 cm diametru, în intim contact cu vena subclavie, pe tranșa căreia se suturează cu fire de ață plasate în “X” 5 vase hrănitoare de circa 1 mm diametru cu debit foarte mare. Capsula este apoi plicaturată, pleuralizându-se astfel și vârful domului pleural. Control repetat al hemostazei. Drenaj dublu aspirativ toracic

Mathey-Evrest. Se reface peretele toracic în planuri anatomice. Ață la piele. Pansament steril.”

Examenul citologic al lichidului pleural arată: “pe frotiul examinat se observă numeroase granulocite segmentate, infiltrat limfo-plasmocitar, macrofage. Concluzii: proces inflamator cu celule de aspect polimorf”.

Examenul histopatologic definitiv (nr. 47652-655, dr. Anca Sin) arată: “Celule fusiforme realizând din când în când aspecte pseudopalisadice (noduli Verocay incomplet). Zone cu distrofie hidropică și unele celule bizare, cu nuclei hiperchromi, fără semne de malignitate. DIAGNOSTIC: NEURILEMOM (ANTONI TIP B)”.

Evoluția postoperatorie favorabilă. Părăsește clinica, vindecată, la 3 săptămâni postoperator.

Cazul prezentat este interesant prin:

- raritatea leziunii;
- aspectul CT înșelător – densitățile de tip lichidian, care au sugerat un chist hidatic rupt în pleură;
- localizarea mai puțin obișnuită a leziunii, la nivelul domului pleural;
- problemele de tactică și tehnică apărute intraoperator:
 - contactul intim cu vena subclavie și vena cavă superioară, ce a necesitat pătrunderea în capsulă și abandonarea unei pastile de capsulă pe vena subclavie (după ce examenul extemporaneu a arătat benignitatea leziunii);
 - vascularizația bogată a capsulei a dus la o hemoragie importantă, ce nu a putut fi oprită decât prin rezecția capsulei, sutura vaselor și plicatura pastilei restante;
 - în ciuda volumului mare al tumorii și a localizării la nivelul domului pleural, toracotomia axilară a oferit un acces bun asupra leziunii.

BIBLIOGRAFIE

1. SHIELDS TW - *Primary lesions of the mediastinum and their investigation and treatment*, în Shields TW - *General Thoracic Surgery*, ediția a 4-a, Ed Williams & Wilkins, Baltimore, 1994:1724-1770
2. GALE AW - *Neurogenic tumours of the mediastinum*, *Ann Thorac Surg*, 1974, 17:434-440
3. DAVIDSON KG, WALBAUM PR, MCCORMACK RJM - *Intrathoracic neural tumours*, *Thorax*, 1978, 33:359-365
4. REED JC, HALLET KK, FEIGIN DS - *Neural tumours of the thorax-subject review from the AFIP*, *Radiology* 1978, 126:9-14
5. COMAN C - *Tratat de patologie chirurgicală*, sub redacția Eugen Proca, vol V, partea a III-a, Ed Medicală, București, 1991:270-284
6. OOSTERWIJK WM, SWIEREGA J - *Neurogenic tumours with intrathoracic localization*, *Thorax* 1968, 23:374-380

7. DABIR RR, PICCIONE W JR, KITTLE CF - *Intrathoracic tumours of the vagus nerve*, Ann Thorac Surg 1990, 50:494-500
8. GAISSERT HA, MATHISEN D - *Mediastinal tumours*, în PJ Morris, RA Malt - Oxford Textbook of Surgery, vol 2, International Edition, Oxford Medical Publication, Oxford University Press, 1994:1918-1922
9. CĂRPINIȘAN C, STAN A - *Patologia chirurgicală a toracelui*, Ed Medicală, București, 1971:482-488
10. GĂLEȘANU MR - *Radioanatomia mediastinului studiată prin tomografie axială (CT)*, în Bejan L, Găleșanu MR - Mediastinul - baze morfologice - practici medico-chirurgicale, Ed Academiei Române, București, 1977:218-248
11. HORVAT T, OANCEA T, CORDOS I, ET AL - *Tumorile mediastinale - căi de abord, dificultăți*, Jurnalul de Chirurgie Toracică, 1996, 1:33-41
12. AKWARI OE - *Dumbbell neurogenic tumors of the mediastinum*, Mayo Clin Proc, 1978, 53:353:359
13. LANDRENEAU RJ, DOWLING RD, FERSON PE - *Thoracoscopic resection of a posterior mediastinal tumour*, Chest, 1992, 102:1028-1033
14. İNDERBITZI RGC, GRILLET MP - *Review of the risks and accidents during VATS*, Eur J Cardio-thorac Surg, 1996, 10:483-489
15. LE BRIGAND H - *Nouveau traité de technique chirurgicale*, vol 3, Ed Masson etC^e, Paris, 1973:658-670
16. GRILLO HC, OJEMAN RE - *Mediastinal and intrathoracic "Dumbbell" neurogenic tumours*, în Delarue NC, Eschapaspe H - International Trends in General Thoracic Surgery, vol 5, Ed CV Mosby, St Louis, 1989:150-166
17. YUKSEL M, PAMIR N, OZER F, BATIREL HF, ERCAN S - *Principles of surgical resection in Dumbbell neurogenic tumours*, Eur J Cardio-thorac Surg, 1996, 10:569-573
18. HIGASHYAMA M - *Thoracoscopic surgery for chest wall, Pleural and Mediastinal Tumours*, J Jpn Assoc Chest Surg, 1993, 7:416-420



BUGÁT PÁL (1793-1865) orvosnyelvújító, élete és munkássága

Bugát Pál (1793-1865) medic, profesor universitar la Facultatea de Medicină din Pesta. Este unul dintre întemeietorii termenilor tehnici în limba maghiară în domeniul Științelor Naturii, Anatomiei și Medicinii practice. Este autorul primului manual de Fiziologie (Éptan - 1830), a tradus pentru prima dată cărțile de anatomie (1828) și de chirurgie (1836) din limba germană. A editat în colaborare cu Toldy (Schedel) Ferenc "Vocabularul Medical" cu termenii tehnici (1833) și a întemeiat prima revistă medicală (Orvosi Tár)(1831). Împreună cu profesorul universitar Bene Ferenc, a organizat Reuniunile Științifice al Medicilor și Naturaliștilor. A fost adeptul Reformelor sociale și culturale din perioada 1825-1848; astfel devine Medic Șef al Ungariei, luând parte în mod activ la combaterea epidemiei de holeră. În întreaga sa activitate, Bugát Pál a fost un model demn de urmat pentru confracții săi, lăsând în urma lui valoroase opere științifice medicale.

Cuvânt cheie: Bugát Pál, medic, profesor universitar, terminologia medicală

Bugát Pál (1793-1865) physician, professor, worked at the Medical School in Pest. he is one of the founders of the terminology in Hungarian language in the field of the natural sciences, anatomy and practical medicine. He is the author of the first manual in physiology (Éptan - 1830) and he translated from the German the first manuals of anatomy (1828) and surgery (1836) in Hungarian language. Together with Ferenc Toldy (Schedel) he edited the Dictionary of medical terms (1833) and they founded the first journal in Hungarian language (Orvosi Tár)(1831). Together with professor Ferenc Bene he organized the Scientific Meetings of the physicians and natural scientists. He was a promotor of the social and cultural reforms in the period between 1825-1848 and thus he became the Physician - in Chief of Hungary, taking part in the fight against the epidemic of cholera. During his whole activity, Bugát Pál was an example to be followed by his colleagues, learning precious scientific works.

Key words: Bugát Pál, physicians, University Professor, medical terminology

Bugát Pál orvos, a Magyar Tudományos Akadémia rendes, a Természettudományi Társulat alapító tagja, egyetemi tanár és nyelvújító, 1793 április 19-én Gyöngyösön született.¹ Apja falusi szabómester volt, aki mindent elkövetett, hogy tehetséges fiát taníthassa. Gimnáziumi tanulmányai után, 1811-ben beiratkozott a pesti Tudomány Egyetem Orvosi Karára. 1818-ban avatták orvosdoktorrá. 1819-ben segéd-orvosnak nevezték ki a belgyógyászati és szemészeti klinikára, ahol 1820-ban megszerezte Fahini János Teofil, az első európai hírű szemész mellett a szemészmesteri oklevelet is. A nagy konkurencia miatt itt véglegesen nem tudott elhelyezkedni, ezért vidékre ment. Mint tiszti orvos dolgozott a felvidéki Bakabányán, majd Szelmecbányán és Bélabányán, míg képességei és érdemei méltányolásáért a császári kormányzat 1824-ben visszahívta a pesti Egyetemt a Sebész-felcser hallgatok részére

létesített elméleti orvostani tanszékére. Ettől az időtől kezdődött Bugát sokirányú tevékenysége. Ezen a tanszéken huszonnégy évig oktatott bonctant, élettant, kórtant, gyógyszeriant, valamint gyógytant.

Tanári megbízatását a Reformkorban kapta, amely nemcsak a polgárosodást, hanem az oktatási és a tudományos magyar anyanyelv megóvását és használatát tűzte maga elé.¹² Ezek első megvalósítása a magyar orvosi műnyelv megteremtése és használata volt, a latin és a német hivatalos nyelv helyett. Bugát, a leadandó tananyag tökéletes megértése érdekében szükségét érezte annak, hogy, magyarul, vagyis a diákok anyanyelvén adjon elő. Ez a törekvés készítette arra, hogy magyar nyelvű orvosi tankönyveket írjon és az orvosi szavakat magyarul is ismertesse. Ezt a törekvést fokozta az, hogy Bugát Pál a nyelvújítás időszakában élt és alkotott, akkor amikor nemcsak a szépirodalomban, hanem a szaktudományokban is a nyelvújítás hivatalossá vált.

A műszavak megfogalmazásában együttműködött az akkori nyelvészekkel, írókkal és költőkkel, különösen Bajza József, Kisfaludy Károly, Kazinczy Ferenc, Vörösmarty Mihály és

Toldy (Schedel) Ferencsel. Mivel az alaptantárgyak közül Bugát a bonctannal foglalkozott sokat, ezért először hozzálátott a bonctani műszavak megfogalmazásához és rendszerbe állításához, annál is inkább, mert minden orvosi szakma közül a legtöbb szó az anatómiában fordul elő, mintegy 5000. Törvényszerűnek tartotta, hogy a testrészek, a szervek és képletek neveit nemcsak latinul és németül, hanem anyanyelven, azaz magyarul is ismerjék a hallgatók, illetve az orvosok. Nyelvújító munkáját később kiterjesztette még a természettudományi (álattan, növénytan, fizika, kémia, ásványtan) szakokra is.¹

Magyar nyelvű bonctani tankönyv hiányában, 1828-ban magyarra fordította Hempel Adolf, Friedrich (1767-1834) göttingai anatómus latin és német nyelven megírt anatómiai tankönyvét, az "Elementa anatomiae corporis humani sani" (Az egészséges emberi test bonctudományának alapvonalai). Ebben a lefordított tankönyvben is, Bugát, a magyar anatómiai neveket úgy sorolta be, hogy mellőzte a régi vulgáris szavakat és helyettük másokat fogalmazott, Miháلكovics (13) szerint mintegy 40000-et. Az orvostudományiak a latin nomenklaturához igazodtak. Így a cerebrum-ra alakmatzta az agy, a glandulára a mirigy szót. Apáczai óta a nervusnak megfelelően az "érzőinat" használták, Bugát először "húrnak", majd idegnek nevezte el. 1830-ban lefordította Samuel Christian Friedrich Hahnemann (1755-1843) "Organon"-ját, a homeopatiának leghitelesebb forrásmunkáját.¹¹

Ebben az évben tanítványai számára megírta az első magyar nyelvű élettant az "Éptan"-t és a "Közönséges körtudomány"-t.

Bugát olyan szavakat alkotott, melyek a magyar nyelvnek nélkülözhetetlen részei. Ő alkotta meg a következő szavakat: csipesz, kutasz, bölcsöde, szálloda, úszóda, sütöde, iroda, távirda, lóvirda, ír, tan, tanár, nyomda, csavar. Javasolta, hogy a régies és vulgáris kifejezéseket és szavakat újakkal helyettesítsék, mint például, az "inashús", "kötözött", vagy "szálashús" helyett az izom (musculus) és az "ikrahús" helyett a mirigy szavakat. Ugyancsak ő fogadtatta el az igen gyakran használt szavakat is: adag, alaphang, bonckés, betegápoló, bélcsatorna, bírálát, bizonyíték, csukló, delej, di, doboz, éberség, ellenszenv, elnök, eredmény, évszak, fagylált, fecskendő, fogász, gyógyszerész /addig szerács volt/, hányinger, jegyzőkönyv, kóros, kórtan, kórfolyamat, élettan /addig éptan volt/, hajlam, izület, izzadmány, kedély, kísérlat, látlelet, láz, lob, lég, műtét, műtő, kórház /addig kóroda/, gyógyszertár /addig szered/, tömény, visszer, vegytan, tüdővész, ütem, csepfolyó,

csontszú, váltóláz, vagy hideglelés, illetve félbehagyóláz, idült betegség, csontsenyv /ma angolkór/, görvély /scrophula/, kökem /scirrhus/ dobkór /ma felfúvódás, azaz tympania/, ér, orbánc, óvoda, orsó, rekedt, rendszer, részletes, sejt, terv, torok, tölcser, szén, szellem, monymirigy /dülmirigy/, monya /hüvely/, rák (ez utóbbit először Pápai Páriz Ferenc (1767) nevezte így).

A Természettudományi lexikonban a fülemülét "bájdalar"-nak, a vörösbegyét "pirzenér"-nek, a harkályt "fakúsz"-nak, a hegyi varjút "berci zajgár"-nak, a paradicsommadarat "pompedenc"-nek, a szárcsát "lápi bukdar"-nak nevezte el. Új állatnevei a seregély, a sármány és a cinke.¹

Bugát Pál, mivel kémiát is tanított, ezért szükségét látta, hogy a kémiai magyar nevek alkotásában ő is részt vegyen. A kémiai nevek magyar nevét a legjellemzőbb tulajdonságuk alapján határozta meg: a hidrogén /H/, mivel a legkönnyebb elem volt, a neve "köneny", a bróm /Br/ gőzének erős szaga miatt "büzeny", a klór /Cl/ halványító tulajdonsága miatt "halvány", a jód /I/ ibolyaszínű gőze miatt "iblany", a foszfor /P/ sötétben való villógása miatt "vilany", az arsen /As/ sóinak mérgező volta miatt "mireny", a kálium /K/, mivel hamuból állították elő "hamany", a magnézium /Mg/ legtöbb oldható sóinak keserű íze miatt "kesreny", a króm /Cr/ sóinak színesége miatt "fősteny", a kobalt /Co/ ugyanilyen okból "kékeny" nevet kapott. Az any-, eny- képzők használata az "arany" mintájára történt s amelyeket a magyar szókincsben készen talált, így fogalmazódott meg a: higany /Hg/, horgany /Zn/, dárdany /St/, kovany /Si/, mészeny /Ca/ és szézeny /C/.

Bugát Pál mellett a kémiai nyelv újításában még részt vett: Winterl Jakab (1732-1809),⁴ Kováts Mihály (1762-1851),⁵ Schuster János Konstantin (1777-1838)⁶ valamint Nendtwich Károly (1811-1892) orvos és kémikusok.⁷ Különösen Schuster János nyelvújító munkássága egészítette ki a Bugát által kezdeményezett irányzatot. Ő Berzelius (Berzelius Jöns Jacob - 1779-1848 - svéd kémikus, a tudományos ásvány rendszertan megalapozója, az atomok jelölési módjának kezdeményezője) szerint elválasztotta a fémek és nem-fémek elemeket. A fémeknek "-any" végződést ajánlott az aranynak megfelelően. Így alkotta meg a következő új szavakat: vasany /Fe/, rézany /Cu/, ezüstany /Ag/ (Kovács szerint "üstany"), szikeny /Na/, irany /Te/, súlyany /Ba/, szagany /Os/, imeny /Ta/, dárdany /Sb/, folany /F/, fősteny /Cr/, sárgány /U/, reteny /Se/, seleny /W/, bórany /B/,

tímany /Al/, pirany /Sr/, éreny /Pt/, latany /La/, neheny /Ir/, ólmány /Pb/, lavany /Li/, cereny /Ce/, kéneny /Bi/, kadany /Cd/, kékleny /Co/, cseleny /Mn/, pikeny /Y/, rózsany /Rh/, ónany /Sn/, olany /Mo/, édeny /Be/, álny vagy ingerlany /Ni/.

A nem-fémeket úgy jegyezte meg, hogy azok ó-ra vagy ó-re végződjenek. Így alakultak ki a: gyűlő, vagy viző /H/, fojtó /N/, savító /O/, zöldlő /Cl/, bűzlő /Br/, iblő /I/, villő /P/ stb. szinonimák.

A Schuster-féle műnyelv, szerzője halála után revízió alá került. Elsőnek Bugát Pál és Irinyi János (a foszforos gyufa feltalálója) kifogásolták, hogy Schuster ott is erőltette a fémek "-any" szóvégződést, ahol az rossz hangzású volt. Különösen az ingerlany /Ni/ ellen léptek fel, javasolták, hogy a rézany és a mészany helyett továbbra is a "rézeny" és a "mészeny" elnevezés maradjon. Nendtwich Károly, a tudós csoport legkiemelkedőbb tagja, hibáztatta a túlkapasokat azokkal szemben, akik például a cölesztint "mennylének", a serpentint "kigylének", vagy a gránitot "maglának" nevezték el.

A "sav" szó rövidített formája a "savanyúnak", viszont a sav /acidum/ régi magyar neve a "lél" volt, amely a német "Geist"-nek, azaz a "lélek" rövidített formája. (Németül a sósavat ma is "Saltzgeist"-nak hívják).

A nyelvújítás előtt a sósav neve "sólél", a salétromsavé "salétromlél" volt. A szesz "láng" (például a borszesz="borláng"), az albumin "fehérnye", a fibrin "rostonya", az urethan "húgyany", a pepszin "emésznye", a keményítő "kemnye", a maltoze "erjenye", a dextrin "dercény" volt. Az alkaloidák neveit úgy képezték, hogy a méregtani hatásuk rövidítéséhez az alkaloida "-al" szótagját kapcsolták. Így jöttek létre a chinin "kinal", a morfiun "mákal", vagy "szunyal", a strichnin "szoral", az atropin "maszlagal", a colchicin "beléndekal" és a nikotin "bagol".

Kováts Mihály³⁵ ajánlatára meghonosodott a fiola "szélke", retorta "görbetök", kád "botska", réka "lélhely", bütélia "légely", spatula "lapoc", lombik "göber", mikroszkóp "górscső", szintézis "elegyítés", analízis "elválasztás", kísérlet "remek", extractum "kihúzádek", reagens "pedzöszter", virtus "hímség", materia "anyag", chemikus "ütkács", botanika "füvészés", pharmacia "szered" (szer és -ed képző összevonásából), gyógyszerész (pharmacopoeus) "szerács" (-ács mint mesterképző), destilláció "lecsepegtetés", sublimacio "felreptetés", gumi "mézga", roob "iz", saccharose "nádméztárgy", fermentáció "forrás", skeleton "váz", colatura

"szüredék", physika "természettudomány", fixa idea "rögeszme" és supersaturat "túltelítés" kifejezés.

Bugát Pál korszakalkotó munkásságát, az oktatás és az egészségügy korszerűsödése keretén belül a reformkor (1825-1848) politikája közvetlenül elősegítette.¹

A szabadságharc bukása a nyelvújítást is fásultságba taszította. A sok vita és bírálat következtében megállapodtak abban, hogy aminek nincs nemzetközi elnevezése, magyar műszavakat használjanak; abban az esetben, hogyha nincs megfelelő szó, akkor magyarosabbá tett idegen szót használjanak, de amire jó magyar szó van, ne használjanak helyette idegent. Az 1870-es évek során a nyelvészek és természettudósok fokozatosan áttértek a nemzetközi, illetve a régi magyar kifejezésekre.

Bugát Pál, 1831-ben megalapította az első magyar nyelvű orvosi folyóiratot, az Orvosi Tár-t, amelyet később Flór Ferencsel a kiváló sebésztanárral⁸ együtt szerkesztett 1848-ig, azután egyedül. Bugát, Toldy (Schedel) Ferencsel (1805-1875), az orvosi végzettségű irodalmárral együtt, 1833-ban összeállította és kiadta a Magyar-Deák és a Deák-Magyar Orvosi Szókönyvet.¹⁰ 1843-ban megjelent "Természettudományi szóhalmaz" című művét V. Fredinánd gyémántgyűrűvel tüntette ki.¹¹ 1841-ben szervezte meg Bene Ferencsel (1775-1858) a pesti egyetem tanárával 1, a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűlését, amely a különböző tudományágak művelőit egyesítette. Létezésében kezeskedett Széchenyi István, Kossuth Lajos, Batthyáni Lajos és Klauzál Gábor, a reformkorszak politikusai. A létrejött Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűlés első ülésén, Bugát megalakította a Természettudományi Társulatot, és kezdeményezte a Természettudományi.

Közlöny megjelenését. A társulat feladata a Természettudományok művelése és hasznosítása. A Társulat első elnökévé Bugát Pált választották, titkára az íróvá lett orvosnövendék Vajda Péter lett.

Kiváló munkásságáért 1830-ban Bugát Pált a Magyar Tudományos Akadémia tagjává választotta. A közügyek intézését hazafias öntudattal vállalta. Lenhossék Mihály Ignác (1773-1840),⁹ az ország protomedikusa, az 1831-ben betörő kolera járvány leküzdésére, Bugátot először Tiszaújlakra, azután Máramaroszigetre küldte. A jó szervezőképességgel rendelkező Bugát feladatát, azaz járványellenes küzdelmét igen jó eredménnyel végezte, mire a járvány rövidesen megszűnt és így sok ember életét

mentette meg. A Szabadságharc híve volt, ezért a Honvédelmi Bizottmány Kormányára Bugát Pált 1848-ban országos főorvossá nevezte ki, ahol igazi tér mutatkozott orvosi és szervezői tehetségének. Munkáját az egészségügy megvédése érdekében, a felelőség tudatával, komoly orvosi öntudattal és eréllyel végezte. Itt is megmutatkozott orvosi és szervezői tehetsége.

A Szabadságharc leverése után, mint egyetemi tanárt Bugátot is igazoló eljárás alá vetették s megfosztották tanári állásától, sőt nyugdíjigényétől is. Elzárták a tanítástól és a közélettől, azt az embert, oktatót és orvost, aki a tudományos életnek, nevelésnek és a társadalomnak, amelyben élt, nagyértékű szolgálatokat tett. Egy évre visszavonult szülőfalujába, Gyöngyöstre, majd budai kis házába húzódott meg, ahol büszkén élt sebzett magányában. Itt magánorvosi munkát végzett és szorgalmasan fejlesztette az összehasonlító nyelvészetet, melynek köréből több dolgozatot írt. Itt fejezte be a finn-magyar összehasonlító szótárt és más megkezdett tudományos munkáit. Mivel gyermeke nem volt, 8 csángó fiút fogadott örökbe, akiket nevelt és saját költségén taníttatott.

1860-ban, a társadalmi helyzet enyhülésekor, a nagy népszerűségnek örvendő Bugát Pált végre visszahívták a Természettudományi Társulat élére (1861). Sajnos, az új, de inkább a fiatalabb tagokkal nem találta meg a megfelelő hangot, tanácsait sem hallgatták meg kellő képpen. Közben érzékenyen érintette az éles, sokszor gúnyos bírálat a reformkorban tanúsított munkásságáért, valamint nyelvújítási törekvéseért. Mindezekért, valamint a fokozódó gyengélkedéséért, 1864-ben, minden vállalt megbízatásáról lemondott és teljesen visszavonult. Elnöki székét az ifjú nemzedékek sokat ígérő tagjának Than Károlynak adta át. Budai magányában, három év múlva, vagyis 1865 július 9-én, életének 73. évében, hosszabb betegeskedés után, hirtelen beállott szélhűdés következtében meghalt.

Emlékét őrzi a magyar tudományos nyelv, őrzik a alkotásai és maga a magyar nemzet, amelynek dolgozott.

Bugát Pál életével, a beteg ember gyógyítását végző orvosnak, tudományos kutatónak és oktatónak egyaránt példát mutatott. E sorok írója,¹⁴ Bugát Pál munkásságát és elvülhetetlen érdemét a magyar anatómiai műszavak első megalkatójában látja. Illő, hogy ezeket a műszavakat a hivatalos latin szavak (terminus technicus) mellett, magyarul is hibátlanul használjuk, annális inkább, mert az anatómia nyelve alapját képezi az egész orvosi nyelvnek. Ne feledjük: "Idegen nyelveket tudni szép, az anyanyelvet a lehetségesig művelni kötelesség". Vonatkozik ez a szaknyelvekre is, főleg az orvosi szaknyelvre.

IRODALOM

1. RÉTI E - *Bugát Pál, Élővilág*, Budapest, 1958:48-51
2. BARDALAI J, BARSONY E - *A Magyarországi Gyógyszerészet Története*, Budapest, 1930:366-368
3. SZABADVÁRY F, SZÖKEFALVI-NAGY Z - *A Kémia Története Magyarországon*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1972:105-107
4. WINTERL JJ - *Propulsiones ad chemiam daeculi decimi noni*, Buda, 1800
5. KOVÁTS M - *Chémia vagy Természettudomány*, Buda, 1807
6. SCHUSTER J - In: Szavadváry F, Szökefalvi-Nagy Z - *A Kémia Története Magyarországon*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1972:173-182
7. NENDTWICH K - *A vegytan elemei*, Pest, 1859
8. KAPRONCZAY K - *A szabadságharc egészségügye*, Orvostörténeti Közlemények, Budapest, 1983:16-23
9. LENHOSSEK MI - In: Székely S - *Az Orvostudomány Története*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1961:172
10. BUGÁT P, SCHEDEL /TOLDY/ F - *Magyar-Deák és Deák-Magyar Orvosi Szókönyv*, Budapest, 1833
11. ANTALL J, KAPRONCZAI K - *Bugát Pál*, OH Budapest, 1973, 14:1689-1691
12. BENKE J - *Az Orvostudomány Története*, Pécs, 1994:106-107
13. MIHÁLKOVICS G - *A leirő emberbonctan és tájbonctan tankönyve*, Franklin -Társulat, Budapest, 1888:5-6
14. RÁCZ L-E - *Orvostörténelmi előadások*, Kézirat, Marosvásárhely, 1998

