

P. 111 696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 47
2001

nr. 3

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



U.M.F. Târgu-Mureș



★ 5 5 0 0 0 8 6 3 0 ★

Biblioteca Centrală

Publicație a
Universității de Medicină și Farmacie
din Târgu Mureș
University Press

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. Örs Nagy
Prof. dr. Constantin Copotoiu
Prorectori

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

Prof. dr. Béla Tókéș
Conf. dr. Galaftion Oltean
Conf. dr. Dezső Kovács
Secretari științifici

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Alexandru Botianu
Redactor șef

Carmen Căldăraru
Secretar de redacție

Emilian Carașca
Dan Dobreanu
Grigore Dogaru
Imre Egyed
Sigrid Eșianu
Monica Monea Pop
Loránd Szász
Tibor Szilágyi
Alexandru Schiopu
Camil E. Vari
Redactori

REFERATE GENERALE

Mielomul multiplu
Andreea Bârsan, I. Pascu 267

Endocrinopatii determinate de modificări activatoare sau
inhibitoare ale receptorilor cuplați cu proteina-G
I. Kun 275

Noi strategii în prospectarea și optimizarea
medicamentelor. III. Medicamente moi
B. Tókéș 282

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Rolul sinuzitelor maxilare în producerea și întreținerea crizelor de
astm bronșic la copii
Ramona Dana Andrei, C. Rusnac 289

Calcificarea materialelor biologice stabilizate, utilizate în înlocuiri
valvulare cardiace
D. Iorga, H. Suci, C. Chivu, C. Eșanu, Odetă Zeceș 292

Dispepsia funcțională - probleme actuale de diagnostic și
tratament
Terezia Crăciun Mureșan, Diana Pop Petre, A. Alecu 295

Infecția cu *Helicobacter pylori* și cancerul gastric
*Diana Pop Petre, Terezia Crăciun Mureșan,
Rodica Rediș, Dana Herța* 298

Probleme de diagnostic și tratament în dezaxarea aparatului
extensor al genunchiului
T.S. Pop, Ö. Nagy, O.M. Russu 301

Principiile generale ale profilaxiei și tratamentului în infecția de
focar amigdalian
S.M. Sabău 306

Efectele biologice ale radiațiilor ionizante la nivel celular și
molecular
*Mariana Tilincă, Anca Sin, Ramona Ureche, Monica Dănilă,
Zsuzsanna Darko, Cornelia Mesaros* 310

Particularități structurale, funcționale și patologice ale țesuturilor
limfoide din mucoasa gastrointestinală
M. Turcu, Camelia Croitoru, C. Creangă, G. Simu 314

ARTICOLE ORIGINALE

Metaplazia gastrică și ulcerul duodenal
Simona-Maria Bățaș, Imola Torok, Simona Mocanu 319

Incidența infecției cu <i>Helicobacter pylori</i> la pacienții gastrectomizați <i>L. Cozlea, Rodica Rediș, D. Rediș, Diana Pop Petre, Cristina Șandor</i>	324
Multifaktoriális népbetegség által érintett családok tájékozottsága a kockázatról és megelőzésről <i>Katalin Csépp, Z. Brassai</i>	328
Markerii serici ai infecțiilor produse de virusurile hepatitice B, C și HIV la bolnavii cu sifilis din județul Mureș <i>Roxana Ilcuș, Monica Dănilă, Cristina Golea, Monica Sabău, Felicia Săcărea Toma</i>	331
Aplicații practice ale analizei imaginilor în farmacologie. Software de recuperare a informațiilor numerice din reprezentări grafice realizate cu înregistratoare analogice <i>M. Șt. Mărușteri, Sabina Chelemen, Maria T. Dogaru</i>	335
Determinarea unor elemente minerale (metale) din <i>Sphagnum sp</i> <i>Marioara Olariu, Maria Rogoșcă, M. Olariu</i>	338
Observații personale privind mijloacele de tratament și strategia terapeutică în refluxul vezico-ureteral la copil <i>Mihaela Patraulea, C. Rusnac</i>	341
Avantajele examenului ultrasonografic Doppler-duplex și color în diagnosticul diferențial al bolii Basedow și tiroiditei Hashimoto <i>Daniela Podeanu, M. Buruian, Anisia Năsălean, Imola Budan, T. Bara, F. Butilcă</i>	344
Valoarea diagnostică și prognostică a investigațiilor citogenetice în leucemiile acute pediatrice <i>D. T. Ștefănescu, S. Nicolau, G.A. Călin</i>	347
Hipertensiunea pulmonară secundară, factor de prognostic în tratamentul cardiopatiilor congenitale necianogene <i>B.A. Suci, S. Baloș, E. Făgărașan</i>	353
PREZENTĂRI DE CAZ	
Ablația joncțiunii atrioventriculare pentru controlul frecvenței ventriculare în fibrilația atrială permanentă <i>D. Dobreanu, S. Micu, E. Carașca, E. Bilcă</i>	358
ISTORIA MEDICINII	
Hipocrate din Cos <i>Adriana Martin, A. Șchiopu, A. Cojocaru</i>	365

Mielomul multiplu

Andreea Bârsan, I. Pascu

Mielomul multiplu este un limfom malign difuz, caracterizat prin proliferarea anormală a limfocitelor de tip B, cu tropism pentru măduva hematogenă. Afecțiunea reprezintă 1% din totalul neoplaziilor și 10% din cancerele hematologice.

Diversi factori responsabili de dezvoltarea bolii sunt factorii genetici, infecțiile, factorii de mediu și profesia subiectului.

Mecanismul patogenetic principal îl constituie expresia proliferării anormale a limfocitelor B, caracterizate prin: origine monoclonală, o rată de maturizare redusă și supraviețuire îndelungată. Aceste limfocite eliberează citokine care stimulează proliferarea limfocitară și induc osteoliză multiplă, distrucția măduvei osoase și alte complicații.

Lucrarea prezintă metode de diagnostic și tratamentul mielomului multiplu

Cuvinte cheie: mielom multiplu, mecanisme patogenice, complicații, tratament

The multiple myeloma is a diffuse malignant lymphoma defined by an abnormal proliferation of lymphocyte B with hematogenic medullar affinity. 1% of the total number of cancer diseases and 10% of hematologic cancer is represented by this disease.

The factors responsible for the development of this disease are: genetic factors, infections, the environment and the subjects profession.

The main pathologic mechanism is derived from the abnormal proliferation of the monoclonal B lymphocytes with a low maturation ratio and prolong life. These lymphocytes provide cytokines which stimulate the proliferation of the lymphocyte and cause determine multiple osteolysis, the damage of the bone marrow and other complications.

This paper points out the diagnosis methods and the treatment of the multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, pathogenic mechanisms, complications, treatment.

Mielomul multiplu (plasmocitomul) este un limfom malign difuz, caracterizat prin proliferarea monoclonală, anormală, a limfocitelor de tip B (plasmocite mielomatoase) cu o rată de maturizare redusă și supraviețuire relativ îndelungată, care sintetizează o singură clasă de imunoglobuline. Procesul are sediul dominant în măduva hematogenă^{10,76,78,86}.

EPIDEMIOLOGIE

Mielomul multiplu reprezintă 1% din totalul neoplaziilor și 10% din cancerele hematologice. Incidența acestei afecțiuni este în creștere, fiind mai afectate persoanele peste 35 de ani (incidența maximă în decada a 7-a de vârstă), bărbații și rasa afro-americană^{76,78}.

ETIOLOGIE

La determinarea bolii concură o multitudine de factori cu importanță diferită, dar în ultimii ani, cel mai frecvent au fost incriminați următorii: predispoziția genetică, stimularea antigenică cronică, factorii de mediu și ocupaționali cât și stările premaligne.

Factorii genetici. La baza modificărilor genetice responsabile de apariția mielomului multiplu stau **translocațiile** de la nivelul cromozomilor 14q32, 11q13, t(4;14) (p16.3;q32), t(11;14) (q13;q32)-modificare caracteristică pentru mielomul multiplu agresiv, anaplastic; **delețiunile cromozomiale** (13, 6q27, p53, p73); **mutațiile la nivelul genelor supresoare tumorale** - situație predispozantă pentru mielomul multiplu și carcinomul pancreatic, precum și **anormaliile cromozomiale multiple** (+3, +5, +8, +15, +19, +21)^{4,7,11,35,40,42,77,81,101}.

Factorii infecțioși predispozanți pentru apariția mielomului multiplu sunt reprezentați de stimulările antigenice cronice cu virusuri, cel mai frecvent fiind incriminați virusul Epstein-Barr (EBV), cu tropism pentru limfoblaști, herpesvirusul uman tip 8 (HHV8) și virusul imunodeficienței umane, care se asociază frecvent cu apariția sarcomului Kaposi^{11,18,20,21,36,111,112}.

Factorii de mediu și ocupaționali includ **radiațiile**, prin expunere accidentală sau terapeutică și **factorii chimici** (benzen, pesticide, coloranți, solvenți)^{44,78}.

Stările premaligne, cum sunt **plasmocitomul extramedular** sau **gamopatia monoclonală benignă**, pot determina apariția mielomului multiplu (33% din cazuri)^{55,68,78}.

PATOGENIE

Proliferarea monoclonală de plasmocite mielomatoase, produsă de regulă în măduva osoasă, mai rar extramedular, determină pe plan local leziuni osteolitice, favorizante de fracturi patologice, insuficiență medulară pancitopenică și complicații la distanță.

În apariția clonei maligne din mielomul multiplu au un rol important:

Oncogenele c-myc (stimulează sinteza de imunoglobuline monoclonale), *ras* (stimulează proliferarea plasmoblastică), *bcl-2* (inhibă apoptoza) și genele supresoare *p53* și *RB*⁸⁶.

Precursorii plasmocitari: limfocitele mielomatoase eliberează *citokine*, factori care stimulează proliferarea limfocitară și induc osteoliza, respectiv distrucția măduvei osoase. Cele mai active citokine sunt *interleukinele (IL)*, dintre care un rol deosebit în dezvoltarea mielomului multiplu îl au: *interleukina 1 (IL-1)*, factor activator osteoclastic și de creștere a exprimării moleculelor adeziive precum și de progresie a GMSN (gamopatia monoclonală de semnificație nedeterminată), care determină creșterea adeziunii moleculare, stimulând osteoliza și distrucția matricei osoase; *interleukina 6 (IL-6)*, factor de creștere pentru celulele mielomatoase, care stimulează proliferarea și diferențierea celulelor mielomatoase; *interleukina 15 (IL-15)*, care contribuie la dezvoltarea tumorii prin stimularea proliferării limfocitelor B; *interleukina 11 (IL-11)*, cu rol inhibitor al activității osteoblastelor, ceea ce accentuează procesul de distrugere medulară; *factorul de necroză tumorală (TNF α)*, care determină creșterea procesului osteolitic și a resorbției osoase; *factorul de creștere endotelial*, care stimulează neoangiogeneza tumorală.^{10,30,54,56,59,76,79,117}

DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnostic clinic

Manifestări generale: astenie, fatigabilitate, scădere ponderală; manifestări hemoragice (echimoze, peteșii cutanate, epistaxis, gingivoragii); infecții recurente.⁸⁶

Manifestări determinate de complicațiile mielomului multiplu:

1. *Complicațiile osoase* determină 70% dintre manifestări: dureri osoase, fracturi în os patologic.^{2,4,76,78,98,105}

2. *Complicațiile hematologice* apar ca urmare a distrucției medulare, proces care are drept consecință un sindrom mielodisplazic. Se manifestă prin anemie (cel mai frecvent megaloblastică) și/sau leucemie (adesea, leucemie acută promielocitară).^{2, 37, 43, 95, 105, 121}

3. *Complicațiile renale* apar la peste 50% dintre pacienții cu mielom multiplu, fie prin mecanism direct, (infiltrare tumorală renală), fie prin mecanisme indirecte, determinând nefropatii, care pot evolua până la insuficiență renală. Dintre mecanismele indirecte, cele mai importante sunt: scăderea fluxului plasmatic renal, datorită hipervâscozității (determinată de creșterea concentrației proteinelor în plasmă); eliminarea excesivă de proteine monoclonale care determină, în final, un

proces amiloidotic; eliminarea în exces de calciu, ca urmare a osteoporozei și osteolizei, având drept consecință nefrocalcinoză și litiază renală; eliminarea excesivă de acid uric ca urmare a proteolizei tumorale, cu formarea calculilor din urați.^{2,13,14,27,28, 47,76,105}

4. *Complicațiile neurologice* pot apare cu mult timp înaintea altor manifestări ale mielomului multiplu și pot domina tabloul clinic. Afectarea cerebrală nehemoragică poate surveni în următoarele condiții: invadare transdurală (din bolta craniului, baza craniului sau din orbită); proces dismetabolic (disproteinemie marcată, paraamiloidoză), sindrom de hipervâscozitate (scade debitul sanguin cerebral, cu hipoxie consecutivă); sindrom anemic (hipoxie tisulară) sau proces toxic (postmedicamentos). Din punct de vedere clinic, manifestările cerebrale nehemoragice apar sub formă de convulsii și semne de focar, episoade psihotice de tip toxic-delirant sau alterarea stării de conștiență. Aceste manifestări pot fi izolate sau fac parte din tabloul clinic al unor afecțiuni cerebrale apărute în contextul mielomului multiplu: meningita mielomatoasă (mai rar), leucoencefalopatia (frecvent prin metastază sau precipitat proteic), encefalopatie severă cu convulsii tonico-clonice generalizate și comă de diferite grade, infiltrație hipofizară și accidente vasculare ischemice. Afectarea cerebrală hemoragică se produce în condițiile unei hipertensiuni arteriale apărute în cadrul sindromului de hipervâscozitate și, mai rar, prin erodarea vaselor de către tumoră. Afectarea medulară poate fi consecința compresiei prin mase tumorale epidurale, a mielomalaciei, a unui proces de demielinizare sau a unui proces infecțios (herpes zoster). Clinic, se poate manifesta ca sindrom poliradiculonevritic (Guillain-Barre) sau sindrom ascendent tip Landry. Afectarea nervilor cranieni și a nervilor periferici poate fi determinată de compresia tumorală, infiltrarea mielomatoasă, infecții. Tabloul clinic poate fi dominat de pareza nervilor cranieni, de o neuropatie periferică distală și difuză (cel mai frecvent, prinderea nervului median în tunelul carpal) sau de neuroinfecții. Tromboza de sinus cavernos apărută ca o consecință a tulburărilor de coagulare, se manifestă prin diplopie și durere la nivelul regiunii zigomatice și infraorbitare.^{2, 23, 39, 49, 52, 71, 91, 100, 101}

5. *Complicațiile imune*, apărute ca urmare a sindromului mielodisplazic, sunt determinate de deficitul de formare al granulocitelor și a componentei celulare a răspunsului imun. În consecință, atât fagocitoza cât și reacția imună sunt deficitare, ceea ce poate determina apariția complicațiilor septică în oricare fază a evoluției mielomului multiplu. Pacienții (mai ales cei cu mielom multiplu de tip IgA) sunt predispuși la infecții oportuniste cu *S.pneumoniae*, *H.influenza* și cu *Aspergillus*, infecții cu un mare potențial letal.^{53, 75, 85, 97}

6. *Complicațiile dismetabolice* constau, în principal, din perturbarea metabolismului proteinelor, datorită sintezei de proteine mielomatoase, care determină o hipervâscozitate a sângelui, cu consecințe hemodinamice

importante și depuneri de amiloid la nivelul majorității organelor (amiloidoză generalizată). Amiloidoza apare mai ales în fazele terminale ale bolii, în special în mielome cu IgG tip I. Infiltrările amiloidice determină multiple manifestări clinice datorită disfuncției organelor afectate (pleură, pericard, ficat, tegumente și mucoase). La nivelul tegumentelor și mucoaselor pot fi prezente: peteșii, purpură, echimoze, bule hemoragice, papule, pustule, noduli chistici purpurici sau translucizi. La nivelul ficatului, amiloidoza poate determina un icter mecanic sever^{1,3,6,26,51,73,80,102,125}.

7. **Complicațiile pulmonare** survin fie direct, prin mecanism invaziv, fie apar ca și complicații septice (pneumonii și/sau pleurezii) cu germeni oportuniști^{32,37}.

8. **Complicațiile cardiace** apar ca urmare a hipertensiunii arteriale, determinată de sindromul de hipervâscozitate, a anemiei, a tulburărilor de coagulare și a sindromului proteipriv dismetabolic. În stadiile avansate, se poate ajunge până la insuficiență cardiacă. Deficitul imun poate favoriza o evoluție septică (endocardite, miocardite, pericardite, vasculopatii etc.)^{61,23}.

9. **Complicațiile oculare** pot fi determinate de ocluzia venei centrale a retinei, ca urmare a sindromului de hipervâscozitate și de precipitarea proteică intravasculară, ceea ce determină dureri oculare intense și pierderea vederii. Cheratopatia cristalinului poate fi, de asemenea, prezentă în multe cazuri de mielom multiplu^{25,44}.

10. **Complicațiile digestive** sunt determinate de infiltrarea amiloidică, de hipervâscozitate și de scăderea imunității, datorită sindromului mielodisplazic. Pot apare sindroame dispeptice și de malabsorbție, determinate de infiltrarea amiloidică a ficatului și pancreasului. În anumite cazuri, mielomul multiplu s-a complicat cu colita ulcerativă (boala Crohn). În mielomul multiplu cu IgA de tip λ au fost semnalate și cazuri de peritonită^{31,84,107}.

11. **Complicațiile maligne.** Tumorile secundare sunt numeroase și pot să apară fie ca o consecință genetică, cu determinare multiplă a metastazării sau ca urmare a depresiei imune. Au fost semnalate tumori hepatice, carcinoame de prostată, sarcoame ale țesuturilor moi, adenocarcinoame pulmonare și mezoteliome pleurale maligne, colangiocarcinoame și carcinoame al vezicii biliare, carcinoame endometriale și mamare, plasmocitoame cutanate metastatice (în mielome tip IgG, IgA, IgD, cu proteine Bence-Jones), leucemii, tumori toracice paraspinale (asociate la pleurezia mielomatoasă), plasmocitom extramedular solitar, retinoblastoame^{15, 19, 22, 37, 60, 69, 104, 115, 118}.

Diagnosticul paraclinic

1. **Examinările de laborator:** prezența în ser a proteinelor monoclonale de tip IgG (pot ajunge peste 3.5 g/dL), IgA (peste 2.0g/dL), IgE sau IgD; prezența, în ser a proteinelor biclonale IgA+IgG sau IgD+IgG; prezența proteinei C reactive în mielomul determinat de prezența virusului Epstein Barr; creșterea β2

microglobulinelor (în mielomul multiplu cu lanțuri grele H); creșterea interleukinelor IL-6, IL-10; creșterea LDH proporțional cu mărimea tumorii; creșterea calciului seric peste 12mg/dL ca urmare a decalcifierii osoase; creșterea acidului uric peste 8mg/dL, ca urmare a proteolizei crescute; creșterea creatininei peste 2 mg/dL ca urmare a insuficienței renale; creșterea ureei peste 1.2 mg/dL, ca urmare a insuficienței renale; creșterea activității ceruloplasminei; creșterea activității acetilcolinesterazei; creșterea nivelului trigliceridelor datorită creșterii activității lipolitice; scăderea concentrației albuminelor serice sub 3.5 g/dL; scăderea concentrației hemoglobinei sub 8.5 g/dL; scăderea indicelui de protrombină datorită polimerizării fibrinei de către paraproteine, a prezenței anticorpilor antitrombină și a anticoagulanților endogeni heparin-like^{5, 9, 17, 50, 57, 58, 90, 99,105,122}.

2. **Examinările imunologice** pot evidenția: prezența în ser a antigenelor virale VEB, HHV8, HIV, a antigenelor tumorale CD38, CD138-Muc-1 core; prezența proteinelor Bence Jones în urină, în fazele avansate depășind 1g/24 h sau a unei proteinurii neslective în caz de afectare renală^{6,28,36,39,76}.

3. **Examinările citologice** pot evidenția: anemie, cu tendință de depunere a eritrocitelor în fișicuri; granulocitopenie; trombocitopenie cu tulburări de hemostază și coagulare; prezența plasmocitelor în măduvă și în LCR; translocatii, deleții și/sau anomalii cromozomiale multiple prezența corpiilor Auer; la nivelul medulogramei se constată o proliferare tumorală (numărul de celule tumorale poate depăși 30%) predominante fiind plasmocitele anapice care dislocă, în timp, celelalte serii celulare^{4,7,24, 77, 89, 91, 92, 93,106,124}.

4. **Examinările radiologice** evidențiază: zone de osteoliză solitară sau multiplă, rotunde sau ovalare, cu contur șters la nivelul vertebrelor, bazinului, craniului, sternului, coastelor și tașări vertebrale; fracturi în os patologic; osteoporoză difuză cu demineralizare⁶⁶.

5. **Examinările computertomografice** (instalații de tip RMN sau cu emisie de pozitroni) evidențiază: prezența metastazelor tumorale osoase și ganglionare; prezența altor tumori concomitente; gradul de infiltrare tumorală a țesuturilor⁶⁶.

6. **Alte examinări** pot evidenția: hiperuricemie și hiperuricurie, hipercalcemie, azotemie, creșterea cratininei serice, cilindri în sedimentul urinar, alterări ale testelor de coagulare⁶⁶.

Criteriile de diagnostic

1. **Majore** - plasmocitoză tisulară (biopsie); plasmocitoză medulară peste 30% (frotiu de măduvă osoasă); prezența IgG monoclonale peste 3.5g%, IgA peste 2g%; excreție de lanțuri ușoare peste 1g/zi la electroforeza urinii, în absența amiloidozei⁶⁶;

6. **Minore** - plasmocitoză pe frotiurile de măduvă osoasă; prezența IgG monoclonale sub 3.5g%, IgA sub 2g%; scăderea IgM sub 50mg%, scăderea IgA sub 100mg%, IgG sub 600mg%; leziuni litice osoase⁶⁶;

Stadializarea mielomului multiplu

Evoluția mielomului multiplu cuprinde 3 stadii⁷⁶:

Stadiul I - hemoglobină peste 10g/dL, calciu seric sub 12g/dL, gradient monoclonal redus, IgG sub 5g/dL, IgA sub 3g/dL, plasmocitom medular unic, oase cu aspect normal;

Stadiul II - modificări minime ale parametrilor menționați anterior, față de stadiul I;

Stadiul III - hemoglobină sub 8.5g/dL, calciu seric peste 12g/dL, gradient monoclonal seric crescut, gradient monoclonal urinar peste 12g/24, IgG peste 7g/dL, IgA peste 5g/dL, leziuni litice osoase multiple.

Formele clinice

Mielomul multiplu localizat (plasmocitomul solitar) - oligosimptomatic; poate avea localizare osoasă sau extramedulară (căi respiratorii superioare, bronhii, plămân, piele, ganglioni, splină, țesut subcutanat, tiroidă, tract gastrointestinal, testicul); **mielomul multiplu indolent** - asimptomatic (sunt prezente doar modificările paraclinice); **leucemia cu plasmocite** este extrem de rară, fie ca variantă a mielomului multiplu cu plasmocite mielomatoase în circulație, fie ca stadiu terminal al mielomului multiplu (simptomatologia este mai zgometoasă, cu manifestări generale pronunțate)^{41, 83, 86}.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cel mai frecvent cu:

a) **Afecțiuni care evoluează cu leziuni osoase**: osteoporoza senilă (lipsesc plasmocitoza medulară și modificările proteice în sânge și urină); **metastaze osoase carcinomatoase** (focarele de osteoliză sunt înconjurate de condensare osoasă); b) **Afecțiuni însoțite de disproteinemie**: boala Waldenström (splenomegalie și adenopatii periferice, IgM monoclonală, proliferare limfoplasmocitară în măduvă și organe limfoide); c) **Gamopatia monoclonală benignă** (plasmocitoză medulară discretă, lipsa leziunilor osoase și a proteinei Bence-Jones; 15-20% din cazuri evoluează spre mielom multiplu, limfom malign sau boala Waldenström); d) **Gamopatiile policlonale** din infecții cronice (tbc, osteomielită), hepatopatii cronice, colagenoze (aspectul policlonal al gamopatiei și manifestările bolii de bază); e) **Boala lanțurilor grele** γ , α , μ (proliferați plasmocitare cu sinteză incompletă de lanțuri H și lipsă de sinteză a lanțurilor L; evoluează cu adenopatii, febră, edem uveal; malnutriție, cașexie și dezvoltarea unui limfom abdominal; leucocitoză și limfocitoză similar leucemiei limfatice cronice cu limfocite și plasmocite vacuolizate în măduvă); f) **Afecțiunile cu plasmocitoze medulare reactive**: cancere, boli ale țesutului conjunctiv, infecții, stări de hipersensibilitate (absența anomaliilor morfologice plasmocitare, gruparea perivasculară a plasmocitelor și caracterul policlonal al plasmocitelor la examenul de imunofluorescență)⁸⁶.

TRATAMENTUL MIELOMULUI MULTIPLU ȘI AL COMPLICAȚIILOR

Datorită faptului că mielomul multiplu are o etiologie multifactorială, tratamentul etiologic este practic imposibil de realizat. Singurul tratament care vizează o posibilă etiologie îl constituie cel antiviral, care este benefic, mai ales pentru prevenția apariției mielomului multiplu de etiologie infecțioasă^{10, 12, 33, 67, 82, 88, 112, 116}.

Intervenția terapeutică uzuală cuprinde **tratamentul antitumoral și tratamentul complicațiilor tumorii**.

Tratamentul antitumoral include: a) chimioterapia, b) radioterapia c) transplantul medular, la care se adaugă în prezent și **modularea rezistenței la droguri**.

a) **Chimioterapia** cuprinde următoarele scheme de tratament^{34, 86}:

1. **Melphalan+Prednison**, în doze scăzute, administrat în mod continuu, sau în doze crescute administrat intermitent;

2. **Vincristin+ Carmustin+ Melphalan+ Ciclofosamidă+Prednison** (VBMCP);

3. **Vincristin+Melphalan+Ciclofosfamică +Prednison** (VMCP);

4. **Adriamicin/ Doxorubicin+Carmustin +Ciclofosfamidă+Melphalan** (ABCM);

5. **Vincristin+Adriamicin/Doxorubicin+ Dexametazonă** (VAD) – utilizat în recăderi;

6. **Vincristin+Adriamicin +Dexametazonă+Ciclosporină** (VAD+Ciclosporină);

7. **Etoposide+Dexametazonă+Citozinarabicozidă +Cisplatin** (EDAP) -utilizat în forme refractare și în recăderi;

8. **Etoposide+Ciclofosfamidă+GM-CSF** – utilizat în forme refractare și în recăderi;

În ultimii ani, tratamentele cu citostatice se asociază cu administrarea unor citokine, anticitokine și interleukine (IL-2), care modulează evoluția procesului tumoral⁶³.

Există anumite forme de mioame rezistente la polichimioterapie. Această rezistență este dată de **Multi Drug Resistance Factor** (MDR) care codifică o glicoproteină de membrană (PgP) ce acționează ca pompă de reflux prin scoaterea drogului din celulă. Acțiunea predominantă a acestui mecanism s-a constatat asupra antraciclinei și vincristinei. MDR este inhibat de blocați ai porților de Ca (Verapamil), în doze foarte mari (toxic) și de ciclosporină^{29, 38, 46, 61, 62, 78, 86, 109, 113, 114}.

Tratamentul cu antiestrogenice (tamoxifen) s-a dovedit eficace, în anumite cazuri, celulele mielomatoase având receptori pentru estrogeni^{10, 12, 33, 67, 82, 88, 112, 116}.

b) **Radioterapia** se utilizează în cazul tratamentului proceselor compresive medulare și a focarelor osteolitice extinse, cu risc de fracturare. Radioterapia este eficace în peste 50% din cazurile de plasmocitom extramedular solitar^{74, 86}.

c) **Transplantul de măduvă osoasă** se poate efectua chiar și peste vârsta de 65 de ani, însă mortalitatea

posttransplant este de 40%, iar transplantul de celule STEM autologe după chimioterapie duce la o incidență crescută de imunoglobuline serice oligoclonale și induce riscul reperfuziei cu celule maligne. Capacitatea mielomatoasă a mielomului multiplu clonotipic în sângele circulant a fost testată prin xenotransplant, astfel că abilitatea celulelor de a genera mielom, în acest caz, arată faptul că precursorii sunt mielomatoși^{16, 35, 45, 65, 66, 72, 110, 120}.

Transplantul se realizează cu măduvă osoasă autologă sau cu celule STEM. Administrarea factorilor de creștere GM-CSF și G-CSF poate determina creșterea celulelor STEM din sângele periferic. Pentru a preveni recăderile se administrează ulterior INTERFERON α .

Preparatele cortizonice se asociază atât cu citostaticele cât și cu transplantul de măduvă. Un alt preparat cu care se poate asocia este acidul retinoic, combinație care inhibă dezvoltarea celulelor mielomatoase^{70, 86, 96, 119, 120}.

Tratamentul complicațiilor mielomului multiplu include:

a) *Plasmafereza*, utilizată în sindromul de hipervâscozitate; b) *Eritropoietina*, pentru stimularea eritronului, în cazurile de anemie; c) *Bifosfonat*ii (pamidronat), *nitratul de galii*, *miacalcic*, *ossin*, *tridin*, pentru limitarea procesului osteolitic și osteoporotic; d) *Allopurinolul* pentru limitarea hiperuricemiei⁶⁴.

PROGNOSTICUL

Supraviețuirea pacienților cu mielom multiplu este, în medie, 30-36 luni cu terapie convențională (5 ani stadiul I, 3-4 ani stadiul II și, foarte rar, peste 2 ani stadiul III). Prognosticul este nefavorabil în cazul apariției complicațiilor menționate^{86, 94, 103}.

BIBLIOGRAFIE

1. AHMED I, CRONK JS, CRUTCHFIELD CE et al - *Myeloma-associated systemic amyloidosis presenting as chronic paronychia and palmodigital erythematous swelling and induration of the hands*. J Amer Acad Dermatol 2000; 42: 339-342
2. AITA AJ - *Manifestări neurologice în bolile generale*. Ed Medicală București 1968: 214-215
3. AKIYAMA T, SEISHIMA M, NOJIRI M et al - *Partial amino acid sequence of an amyloid fibril protein from unusual cutaneous cystic lesions in myeloma-associated amyloidosis*. Europ J Dermatol 1999; 9: 624-628
4. AMIEL A, MULCHANOV I, ELIS A et al - *Deletion of 6q27 in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma detected by fluorescence in situ hybridization*. Cancer Gen Cytogen 1999; 112: 53-56
5. ANDO K, YAGUCHI M, OKABE S et al - *IgA-lambda/IgG-kappa biconal myeloma in which two clones proliferated in individual sites*. Int Med 2000; 39: 170-175
6. ANDRE M, PONSONNAILLE J, KEMENY JL - *Pleural and pericardial effusion as the first sign of multiple myeloma*. Ann Med Int 1999; 150: 443-445
7. AVET-LOISEAU H, LI JY, MORINEAU N - *Monosomy 13 is associated with the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma*. Blood 1999; 94: 2583-2589
8. BACOVSKY J, SCUDLA V, POSPISIL Z - *Single photon bone densitometry in multiple myeloma*. Acta Univ Fac Med 1999; 142: 83-84
9. BARTON BE, CULLISON, JACKSON J et al - *A model that reproduces syndromes associated with human multiple myeloma in nonirradiated SCID mice*. Proc Soc Exp Biol Med 2000; 223: 190-197
10. BEAUDREUIL J, ORCEL P - *Bone hyperresorption in multiple myeloma*. Presse Med 2000; 29: 492-497
11. BERENSON JR - *Etiology of multiple myeloma: what's new*. Sem Oncol 1999; 26: 2-9
12. BESSMEL'TSEV SS, ABDULKADYROV KM - *Alpha-2a-interferon (Reaferon) in the treatment of patients with multiple myeloma*. Vopr Onkol 1999; 45: 393-397
13. BIANCHINI G, FESTUCCIA F, LAYERDE G et al - *IgA myeloma: a potential outcome of IgA nephropathy*. Nephrol Dial Transpl 1999; 14: 2780-2782
14. BIRUKOVA LS, VOLODIAEVA EB, FETISOVA EV et al - *Acute and chronic renal failure in patients with myeloma*. Arch Terap 1999; 71: 58-64
15. BLADE J, KYLE RA - *Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia*. Hemat/Oncol Clin N Amer 1999; 13: 1259-1272
16. BOCCADORO M, OMEDE P, DOMINIETTO A et al - *Multiple myeloma: the number of reinfused plasma cells does not influence outcome of patients treated with intensified chemotherapy and PBPC support*. Bone Marr Transpl 2000; 25: 25-29
17. BOHLER A, REDONDO M, LAMMLE B - *Verlangerte Thrombinzeit bei einem Patienten mit Multiple Myelom*. Rev Therap 1999; 56: 491-494
18. BONNEFOY M, PELLEGRIN JL, LENG B et al - *Multiple myeloma in two HIV-infected patients*. AIDS 1999; 13: 1797-1799
19. BOURJAT P, KAHN JL, BRAUN JJ: *Imagerie des plasmocytomes solitaires maxillo-mandibulaires*. J Radiol 1999; 80: 859-862
20. BROUSSET P, MEGGETTO F, LAHARRAGUE P et al - *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in bone marrow biopsy from patients with multiple myeloma*. Brit J Haemat 2000; 108: 197-198
21. CANNON MJ, FLANDERS WD, PELLET PE: *Occurrence of primary cancers in association with multiple myeloma and Kaposi's sarcoma in the United States, 1973-1995*. Int J Cancer 2000; 85: 453-456
22. CARLEBACH M, AMIEL A, GABER E et al - *Multiple myeloma: monoallelic deletions of the tumor suppressor genes TP53 and RB1 in long-term follow-up*. Cancer Gen Cytogen 2000; 117: 57-60
23. CARTRON G, ROINGEARD P, BENBOUBKER L et al - *Sezary syndrome in a patient with multiple myeloma: demonstration of a clonally distinct second malignancy*. Europ J Haemat. 1999; 63: 354-357
24. CASTOLDI G, PIVA N, TOMASI P - *Multiple myeloma with Auer-rod-like inclusions*. Haematologica 1999; 84: 859-860
25. CHIANG CC, BEGLEY S, HENDERSON SO - *Central retinal vein occlusion due to hyperviscosity syndrome*. J Emerg Med 2000; 18: 23-26
26. CHRISTIAENS I, LALOUX M, REYCHLER H - *Oral amyloidosis and multiple myeloma*. Rev Stomat Chir Max-Fac 1999; 100: 245-249
27. CLARK AD, SHETTY A, SOUTAR R - *Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma*. Blood 1999; 13: 79-90
28. CORSO A, SERRICCHIO G, ZAPPASODI P - *Assessment of renal function in patients with multiple myeloma: the role of urinary proteins*. Ann Hemat 1999; 78: 371-375
29. DALTON WS, JOVE R - *Drug resistance in multiple myeloma: approaches to circumvention*. Sem Oncol 1999; 26: 23-27
30. DANKBAR B, PADRO T, LEO R et al - *Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma*. Blood 2000; 95: 2630-2636

31. DEBNATH NB, CHOWDHURY A, MAITRA S et al - *Multiple myeloma presenting as acute pancreatitis*. Ind J Gastroent 1999; 18: 127-128
32. DESHPANDE AH, MUNSHI MM - *Pleural effusion as an initial manifestation of multiple myeloma*. Acta Cytol 2000; 4: 103-104
33. DESIKAN KR, DHODAPKAR MV, MUNSHI NC et al - *Recent advances in the treatment of multiple myeloma*. Curr Opin Hemat 1999; 6: 216-221
34. DESIKAN KR, TRICOT G, DHODAPKAR M et al - *Melphalan plus total body irradiation (MEL-TBI) or cyclophosphamide (MEL-CY) as a conditioning regimen with second autotransplant in responding patients with myeloma is inferior compared to historical controls receiving tandem transplants with melphalan alone*. Bone Marr Transpl 2000; 25: 483-487
35. DILWORTH D, LIU L, STEWART AK et al - *Germline CDKN2A mutation implicated in predisposition to multiple myeloma*. Blood 2000; 95: 1869-1871
36. DOMINICI M, LUPPI M, CAMPIONI D et al - *PCR with degenerate primers for highly conserved DNA polymerase gene of the herpesvirus family shows neither human herpesvirus 8 nor a related variant in bone marrow stromal cells from multiple myeloma patients*. Int J Cancer 2000; 86: 76-82
37. DUNKLEY S, GIBSON J, ILAND H et al - *Acute promyelocytic leukaemia complicating multiple myeloma: evidence of different cell lineages*. Leukemia & Lymphoma 1999; 35: 623-626
38. FACON T - *Trautement conventionnel du myelome multiple*. Rev Med Int 1999; 20: 611-621
39. FASSAS AB, DESIKAN KR, SIEGEL D et al - *Tumour lysis syndrome complicating high-dose treatment in patients with multiple myeloma*. Brit J Hemat 1999; 105: 938-941
40. FINELLI P, FABRIS S, ZAGANO S et al - *Detection of t(4;14)(p16.3;q32) chromosomal translocation in multiple myeloma by double-color fluorescent in situ hybridization*. Blood 1999; 94: 724-732
41. FOGLIA FERNANDEZ M, NOGUES ORPI J, ARIAS CUCHI G et al - *Plasmocitoma extramedular multiple de vias aerodigestivas superiores. A proposito de un caso*. Ann Otorinolaring Am 1999; 26: 65-71
42. FONSECA R, HOYER JD, AGUAYO P et al - *Clinical significance of the translocation (11;14) (q13;q32) in multiple myeloma*. Leukemia & Lymphoma 1999; 35: 599-605
43. FOSSA A, BRANDHORST D, MYKLEBUST JH et al - *Relation between S-phase fraction of myeloma cells and anemia in patients with multiple myeloma*. Exp Hemat 1999; 27: 1621-1626
44. GABEL J, SEITZ B, HANTSCH A - *Kristalline Keratopathie als Erstsymptom eines Plasmozytoms*. Klin Mbl Augenheilk 1999; 214: 412-414
45. GAHRTON G, SVENSSON H, BJORKSTRAND B et al - *Syngeneic transplantation in multiple myeloma - a case-matched comparison with autologous and allogeneic transplantation*. Bone Marr Transpl 1999; 24: 741-745
46. GILES FJ, WICKHAM NR, RAPOPORT BL et al - *Cyclophosphamide, etoposide, vincristine, adriamycin, and dexamethasone (CEVAD) regimen in refractory multiple myeloma*. Am J Hemat 2000; 63: 125-130
47. GOLDSCHMIDT H, LANNERT H, BOMMER J et al - *Multiple myeloma and renal failure*. Nephrol Dial Transpl 2000; 15: 301-304
48. GOLDSTEIN BD, SHALAT SL - *The casual relation between benzene exposure and multiple myeloma*. Blood 2000; 95: 1512-1514
49. GOMEZ E, RONCERO C, DE PABLO J et al - *Sindrome confusional agudo secundario a hiperviscosidad en mieloma multiple*. Med Clin 1999; 113: 635
50. GRITSKEVICH NL - *Diagnostic and prognostic significance of blood-serum ceruloplasmin, acetylcholinesterase and total proteolytic activity in patients with multiple myeloma*. Vopr Onkol 1999; 45: 398-404
51. GRUNDMANN JU, BONNEKOH B, GOLLNICK H - *Extensive haemorrhagic-bullous skin manifestation of systemic AA-amyloidosis associated with IgG lambda-myeloma*. Eur J Dermat 2000; 10: 139-142
52. HALCZUK I, ILZECKA J, STELMASIAK Z - *Myelomatous meningitis*. Neurol Neurochir 1999; 33: 1425-1433
53. HERRMANN RP, TRENT M, COONEY J et al - *Infections in patients managed at home during autologous stem cell transplantation for lymphoma and multiple myeloma*. Bone Marr Transpl 1999; 24: 1213-1217
54. HJERTNER O, TORGENSEN ML, SEIDEL C et al - *Hepatocyte growth factor (HGF) induces interleukin-11 secretion from osteoblasts: a possible role for HGF in myeloma-associated osteolytic bone disease*. Blood 1999; 94: 3883-3888
55. ISE M, NAKASEKO C, SAKAI C - *Refractory multiple myeloma preceded by extramedullary plasmacytoma of lymph node*. Rinsho ketsueki 1999; 40: 505-510
56. IWASAKI T, HAMANO T, OGATA A et al - *Clinical significance of interleukin-6 gene expression in the bone marrow of patients with multiple myeloma*. Int J Hemat 1999; 70: 163-168
57. JENKINS MA, RATNAIKE S - *Five unusual serum protein presentations found by capillary electrophoresis in the clinical laboratory*. J Biochem Biophys Met 1999; 41: 31-47
58. KAIREMO KJ, LINDBERG M, PRYTZ M et al - *IgE myeloma*. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59: 451-456
59. KARADAG A, OYAJOB BO, APPERLEY JF et al - *Human myeloma cells promote the production of interleukin 6 by primary human osteoblasts*. Brit J Haemat 2000; 108: 383-390
60. KATO N, KIMURA K, YASUKAWA K et al - *Metastatic cutaneous plasmacytoma*. J Dermat 1999; 26: 587-594
61. KNELLER A, RAANAN P, HARDAN I et al - *Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients - the revival of an old drug*. Brit J Haemat 2000; 108: 391-393
62. KNUDSEN LM, RASMUSSEN T, JENSEN L et al - *Reduced bone marrow stem cell pool and progenitor mobilisation in multiple myeloma after melphalan treatment*. Med Oncol 1999; 16: 245-254
63. KORTE W, JOST C, COGLIATTI S et al - *Accelerated progression of multiple myeloma during anti CD20 (Rituximab) therapy*. Ann Oncol 1999; 10: 1249-1250
64. KUNZMANN V, BAUER E, FEURLE J et al - *Stimulation of gamma delta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma*. Blood 1996; 2: 384-392
65. KYLE RA - *Maintenance therapy and supportive care for patients with multiple myeloma*. Sem Oncol 1999; 26: 35-42
66. KYLE RA - *The role of high-dose chemotherapy in the treatment of multiple myeloma: a controversy*. Ann Oncol 2000; 11: 55-58
67. KYLE RA - *The role of bisphosphonates in multiple myeloma*. Ann Int Med 2000; 132: p734-736
68. KYLE RA, RAJKUMAR SV - *Monoclonal gammopathies of undetermined significance*. Hematol Oncol Clin N Amer 1999; 13: 1181-1202
69. KYODA K, NAKAMURA S, TAKESHIMA M et al - *Metastasierung in die Mamma beim Multiplen Myelom: Erscheinungsbild in Mammographie und Ultraschall*. Rontgenpraxis; Zeitschr Rad Techn 1999; 52: 270-272
70. LAVELLE D, CHEN YH, HANKEWYCH M et al - *Inhibition of myeloma cell growth by all-trans retinoic acid is associated with upregulation of p21WAF1 and dephosphorylation of the retino-blastoma protein*. Leukemia & Lymphoma 1999; 35: 261-268

71. LEBRUN C, CHANALET S, FRENAY M et al - *Leukoencephalopathy in multiple myeloma: two case reports*. Ann Oncol 1999; 10: 1515-1517
72. LEMOLI RM, MARTINELLI G, ZAMAGNI E et al - *Engraftment, clinical, and molecular follow-up of patients with multiple myeloma who were reinfused with highly purified*. Blood 2000; 95: 2234-2239
73. LICHT A, MAURER R, OELZ O - *Myeloma and severe cholestasis*. Schweiz Med Wschr 1999; 129: 1201-1204
74. LIEBROSS RH, HA CS, COX JD et al - *Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma*. Radiotherap Oncol 1999; 52: 245-249
75. LORTHOIARY O, ASCIOGLU S, MOREAU P et al - *Invasive aspergillosis as an opportunistic infection in nonallografted patients with multiple myeloma*. Clin Inf Dis 2000; 30: 41-46
76. LOVE R R - *Manual of Clinical Oncology*. 6th ed. Springer Verlag Berlin 1994; 489-493
77. LUDWIG H, MERAN J, ZOJER N - *Multiple myeloma: an update on biology and treatment*. Ann Oncol 1999; 10:31-43
78. LUPŞA R, DEMIAN R, CSIKI C - *Oncologie Medicală*. U.M.F. Târgu Mureş 1999; 137-138
79. LUST JA, DONOVAN KA - *The role of interleukin-1 beta in the pathogenesis of multiple myeloma*. Hemat/Oncol Clin N Amer 1999; 13: 1117-1125
80. MAENO T, SANDO Y, TSUKAGOSHI M et al - *Pleural amyloidosis in a patient with intractable pleural effusion and multiple myeloma*. Respirology 2000; 5: 79-80
81. MASLOVSKY I, LUGASSY G, BLUMENTAL R et al - *Multiple chromosomal abnormalities in fulminant anaplastic myeloma*. Clin Lab Haemat 1999; 21: 207-210
82. MASSAIA M, BORRIERO P, BATTAGLIO S - *Idiotype vaccination in human myeloma: generation of tumor-specific immune responses after high-dose chemotherapy*. Blood 1999; 94: 673-683
83. MEDINA-PEREZ M, JIMENEZ-GONZALO FJ, MARIN MARTIN J - *Plasmocitoma tiroideo como manifestacion inicial de mieloma multiple*. Rev Clin Esp 1999; 199: 675-676
84. MINAMI A, IWAI A, WATANABE Y et al - *Two cases of inflammatory bowel disease with multiple myeloma*. J Gastroent 1999; 34: 629-633
85. MURTHY GL, SAHAY RK, NARSIMULU G et al - *Malignancy in rheumatoid arthritis*. J Ass Phys Ind 1999; 47: 544-545
86. OLTEANU G - *Aspecte diagnostice și terapeutice în bolile hematologice*. Ed Tipomur Târgu Mureş 1996; 167-178
87. OPANASENKO NS - *Exudative pleurisy as the manifestation of multiple myeloma*. Clin Chir 1999; 6: 11-13
88. OTSUKI T, YAMADA O, KUREBAYASHI J - *Estrogen receptors in human myeloma cells*. Cancer Res 2000; 60: 1434-1441
89. PALMER HE, Wilson CS, Bardales RH - *Cytology and flow cytometry of malignant effusions of multiple myeloma*. Diag Cytopathol 2000; 22: 147-151
90. PEROSA F, LUCCARELLI G, PRETE M et al - *Increased serum levels of beta2m-free HLA class I heavy chain in multiple myeloma*. Brit J Haemat 1999; 106: 987-994
91. PETERSEN SL, WAGNER A, GIMSING P - *Cerebral and meningeal multiple myeloma after autologous stem cell transplantation*. Am J Hemat 1999; 62: 228-233
92. PILARSKI LM, GIANNAKOPOULOS NV, SZCZEPEK AJ et al - *In multiple myeloma, circulating hyperdiploid B cells have clonotypic immunoglobulin heavy chain rearrangements and may mediate spread of disease*. Clin Cancer Res 2000; 6: 585-596
93. PILARSKI LM, HIPPERSON G, SEEBERGER K et al - *Myeloma progenitors in the blood of patients with aggressive or minimal disease: engraftment and self-renewal of primary human myeloma in the bone marrow of NOD SCID mice*. Blood 2000; 95: 1056-1065
94. RAJKUMAR SV, GREIPP PR - *Prognostic factors in multiple myeloma*. Hematol /Oncol Clin N Amer 1999; 13: 1295-1314
95. RAYA SANCHEZ JM - *Mieloma multiple y anemia megaloblastica*. Ann Med Int 1999; 16:655-656
96. RICCARDI A, MORA O, TINELLI C et al - *Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease*. Brit J Cancer 2000; 82: 1254-1260
97. ROBERTSON JD, NAGESH K, JOWITT SN et al - *Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma*. Brit J Cancer 2000; 82: 1261-1265
98. SAKALOVA A, HERRMANN Z, GAZOVA S - *Osteoporosis in multiple myeloma*. Vnitřni Lekarstvi 1998; 44: 649-653
99. SCHOEVAERDTS D, MINEUR P, HENNAUX V et al - *Hypercalcemia, chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: uncommon association*. Acta Clin Belg 1999; 54: 217-219
100. SCHUIH A, DANDRIDGE J, HAYDON P et al - *Encephalopathy complicating high-dose melphalan*. Bone Marr Transpl 1999; 24: 1141-1143
101. SCHULTHEIS B, KRAMER A, WILLER A et al - *Analysis of p73 and p53 gene deletions in multiple myeloma*. Leukemia 1999; 13: 2099-2103
102. SEGEV A, MANOR Y, BERNHEIM J et al - *Light chain myeloma presenting as severe obstructive jaundice due to hepatic amyloidosis*. Eur J Haemat 1999; 63: 364-365
103. SEIDEL C, SUNDAN A, HJORTH M et al - *Serum syndecan-1: a new independent prognostic marker in multiple myeloma*. Blood 2000; 95: 388-392
104. SEIDL RO, WILHELM T, ERNST A - *Metastasierender Oropharynx tumor*. Extramedullares Plasmocytom. HNO 1999; 47: 1070-1071
105. SHAHEEN H, GHANGHROO I, MALIK I - *Clinicopathological features and management of pakistani patients with multiple myeloma*. J Pak Med Ass 1999; 49: 233-237
106. SHAUGHNESSY J, BARLOGIE B - *Chromosome 13 deletion in myeloma*. Curr Top Microbiol Immun 1999; 246: 199-203
107. SHIMIZU M, TSURUMI H, HARA T et al - *Multiple myeloma presenting as massive ascites*. Rinsho Ketsueki 1999; 40: 515-517
108. SIMMONS Z - *Paraproteinemia and neuropathy*. Curr Opp Neurol 1999; 12: 589-595
109. SINGHAL S, MEHTA J, DESIKAN R et al - *Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma*. New Engl J Med 1999; 341: 1565-1571
110. SIROHI B, POWLES R, TRELEAVEN J et al - *The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over*. Bone Marr Transpl 2000; 25: 533-539
111. SJAK-SHIE NN, VESCIO RA, BERENSON JR - *The role of human herpesvirus-8 in the pathogenesis of multiple myeloma*. Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13:1159-1167
112. SJAK-SHIE NN, VESCIO RA, BERENSON JR - *HHV-8 infection and multiple myeloma*. J Leuk Biol 1999; 66: 357-360
113. SUMPTER K, POWLES RL, RAJE N et al - *Oral idarubicin as a single agent therapy in patients with relapsed or resistant multiple myeloma*. Leukemia & Lymphoma 1999; 35: 593-597
114. TAKENAKA T, SHIRAKAWA S, MIKUNI C et al - *Alternating combination chemotherapy COP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) and MP (melphalan, prednisone) in multiple myeloma*. Jap J Clin Oncol 1999; 29: 485-489
115. TANAKA M, TANAKA K, OIZUMI K - *Coexistence of multiple myeloma and chronic myelogenous leukemia*. Int J Hemat 1999; 70: 132-133
116. TASSONE P, FORCINITI S, GALEA E et al - *Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines*. Leukemia 2000, 14: 841-844

117. TINHOFFER I, MARSCHITZ I, HENN T et al - *Expression of functional interleukin-15 receptor and autocrine production of interleukin-15 as mechanisms of tumor propagation in multiple myeloma*. Blood 2000; 95: 610-618
118. TODOLI PARRA JA, CAMPO LOPEZ C, SEGURA HUERTA A et al - *Asociacion de mieloma multiple y neoplasias solidas*. Rev Clin Esp 1999; 199: 725-728
119. TREON SP, SHIMA Y, GROSSBARD ML et al - *Treatment of multiple myeloma by antibody mediated immunotherapy and induction of myeloma selective antigens*. Ann Oncol 2000; 11: 107-111
120. TRIBALTO M, AMADORI S, CUDILLO L et al - *Autologous peripheral blood stem cell transplantation as first line treatment of multiple myeloma*. Haematologica 2000; 85: 52-58
121. TSIARA S, ECONOMOU G, PANTELI A et al - *Coexistence of myelodysplastic syndrome and multiple myeloma*. J Exp Clin Cancer Res 1999; 18: 565-566
122. TURILOVA VI, SMIRNOVA TD, SAMOILOVICH MP et al - *Functional morphology of nuclear organizer regions of chromosomes and of nucleoli in cells of human multiple myeloma cell lines. II. Relationship between immunoglobulin E production and argentophilia of nuclear organizer regions of chromosomes in U 266 cell line*. Tsitologija 1999; 41: 857-863
123. UEDA T, MIZUSHIGE K, KIYOMOTO H et al - *Transesophageal echocardiographic observation of multiple myeloma involving the pericardium*. Jap Circ J 2000; 64: 180-182
124. ULUSAKARYA A, YOUSSEF A, BAYLE C et al - *Plasma cell meningitis after an autograft in a patient with multiple myeloma*. Leukemia & Lymphoma 1999; 34: 633-634
125. VACCARO M, CANNAMO SP, GUARNERI B - *Subcorneal pustular dermatosis and IgA lambda myeloma*. Eur J Dermatol 1999; 9: 644-646



Endocrinopatii determinate de modificări activatoare sau inhibitoare ale receptorilor cuplați cu proteina-G

I.Kun

Receptorii situați la nivelul membranei celulare pot fi clasificați în 3 grupe: receptori cuplați cu proteină-G, cei legați de tirozin-kinază, precum și proteine receptoare cuprinzând canale ionice (receptorii la aminoacizi și cei nicotinici). Receptorii cuplați de proteinele-G sunt foarte răspândiți. Prin acest tip de receptor acționează mulți stimuli fiziologici (vizuali, olfactivi, gustativi etc.), neuromediatorii, hormoni și medicamente. Ei participă în realizarea unor răspunsuri eterogene, posibile în parte datorită structurii variate (20 de forme) a subunității a proteinei-G. Molecula receptoare traversează de 7 ori membrana celulară, prin intermediul căruia se fixează de proteina-G, care se leagă de o unitate catalitică orientată spre interiorul celulei. Tulburările acestui sistem la oricare nivel dintre cele 3 amintite, determină – de obicei prin mutații constitutive activatoare sau inactivatoare – apariția mai multor boli endocrine. Trecerea în revistă a acestora permite formarea unei concepții comune cu privire la etiopatogenia lor subcelulară, făcând posibilă recunoașterea unor cauze similare la o serie de endocrinopatii nelegate aparent între ele.

Cuvinte cheie: endocrinopatii, receptori cuplați de proteina-G, mutații constitutive activatoare și inactivatoare

The cell surface receptors can be divided in 3 groups: G protein-coupled receptors, those related to tyrosine kinase, and proteins surrounding transmembrane ionic channels (e.g. the amino acid neurotransmitter and nicotinic receptors).

The G protein-coupled receptors are very wide-spread. They mediate a large number of physiological stimuli (including vision, olfaction, taste), the actions of many neurotransmitters, hormones and drugs. They can elaborate very heterogenic responses, allowed partly by the structural variety (20 forms) of G protein α -subunits.

These receptors belong to the seven transmembrane helical receptor family and bind to G protein, which contacts a catalytic-unit oriented to the inner part of cells. The disorders of this system at any mentioned level – generally due to activating or inactivating constitutive mutations – can serve as mechanisms of many endocrine diseases. The review of these disorders can lead to realize a common conception regarding the subcellular etiology and pathophysiology of very different endocrinopathies, apparently without similar causes.

Key words: endocrinopathies, G protein-coupled receptors, activating or inactivating constitutive mutations

Receptorul cuplat de proteina-G (GPCR, RCPG) este unul dintre tipurile cele mai răspândite ale receptorilor membranari, prin intermediul căruia acționează o serie de stimuli fiziologici (vizuali, olfactivi, gustativi etc.), neurotransmițători, numeroși hormoni și medicamente.^{4,16}

Catena proteinei receptoare traversează de 7 ori membrana celulară, se fixează de proteina-G, o proteină cu caracter reglator, care se leagă apoi de o unitate catalitică orientată spre interiorul celulei, formată de o enzimă (cel mai frecvent de adenilatciclază) sau de un canal ionic¹⁶ (Figura 1).

Transmiterea semnalelor prin acești receptori este reglată printr-un proces denumit *desensibilizare dependentă de agonist*.⁴ Acest proces este inițiat de fosforilarea receptorilor, realizată de o familie de receptor-kinaze (G protein-coupled receptor kinases – GRKs)^{4,22} și este apoi continuat și controlat de arestine⁴,

^{11,20}, proteine ce determină fixarea, iar apoi eliberarea receptorilor de proteinele-G. Arestinele (4 tipuri de molecule proteice) favorizează decuplarea receptorului de proteina-G precum și internalizarea lui din suprafața celulară prin endocitoză.¹⁴ Prin procesele de decuplare și internalizare se realizează desensibilizarea RCPG, adică astfel se sistează transmiterea semnalelor. Desensibilizarea determină totodată inițierea procesului de restabilire a responsivității receptorului, adică *resensibilizarea*. Complexul RCPG/arestină interacționează în interiorul celulei cu clatrina (în formațiuni denumite clathrin-coated vesicles), ceea ce duce la defosforilarea receptorului și la reciclarea lui în membrana celulară. Dacă arestina nu se decuplează de RCPG, acesta nu se va defosforila și nu va putea reîntra în membrană, prelungindu-se starea de desensibilizare.⁴ În controlul activității RCPG participă și niște proteine transmembranare numite proteine modificatoare ale activității receptoriale (Receptor Activity Modifying Proteins – RAMPs). Coexpresia lor cu anumiți receptori determină formarea unor complexe receptoriale noi.¹³

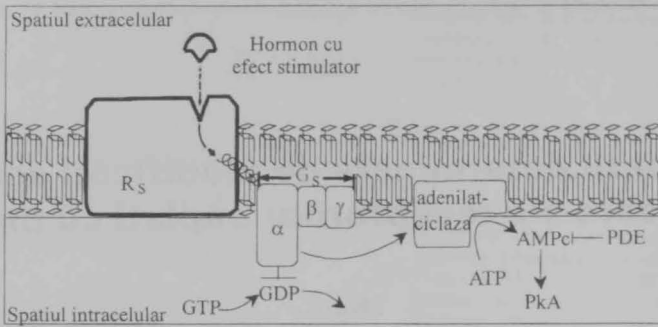


Figura 1. Schema receptorului cuplat de proteina-G. R_s : receptorul hormonal (în stare de stimulare); G_s : proteina-G-stimulatoare, cu subunitățile α , β și γ ; PkA: proteinkinaza-A (activată de AMPc) declanșează răspunsurile celulare; PDE: fosfodiesteraza, inactivând AMPc, suspendă procesele de stimulare.

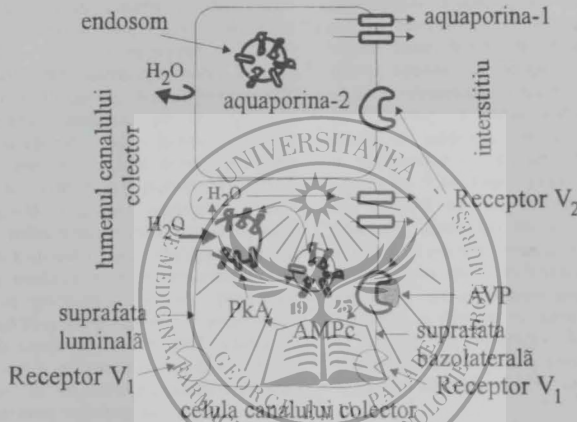


Figura 2. Acțiunea AVP (ADH) asupra celulelor canalelor colectoare renale. Celula superioară, aflată în stare inactivă, conține moleculele transportoare de apă tip aquaporină-2 incluse în endosomi. Sub acțiunea AVP (v. celula inferioară) sunt activați receptorii de tip V_2 și moleculele de aquaporină-2 ajung din endosomi pe suprafața luminală a celulelor (prin intermediul sistemului adenilatciclază-AMPc-PkA). Astfel, din lumenul canalelor colectoare (din urina primară) apa pătrunde în celule, iar de acolo - prin intermediul moleculelor de aquaporină-1 - în interstițiu. După sisterea acțiunii AVP-ului, moleculele de aquaporină-2 reintră în endosomi (circuit membranar). Receptorii V_1 inhibă activitatea receptorilor V_2 , prevenind astfel o anti利尿ză exagerată.

Tulburările acestui sistem - determinate de obicei de mutații genetice - sunt responsabile de apariția mai multor boli endocrine. Poate fi lezat receptorul însuși, sau proteina-G, ori unitatea catalitică, dar în multe cazuri natura și localizarea precisă a leziunii nu este încă elucidată. Mutațiile pot provoca activarea sau inactivarea constitutivă a RCPG.²⁹

Încercăm să trecem în revistă în mod succint principalele endocrinopatii determinate de leziunile menționate, fără să cuprindem toate formele existente. Din categoria acestor boli face parte diabetul insipid nefrogen congenital, determinat de inactivitatea funcțională a receptorilor V_2 , respectiv a moleculelor de aquaporină-2, induse de mutațiile genelor respective^{12,15} (Figura 2). O variantă familială a acestui tip de diabet insipid este determinată de un receptor V_2 fosforilat constitutiv (R136H- V_2 R), desensibilizat astfel

permanent, reținut în asociere cu aretină în vesiculele endocitice. Schimbarea unei părți cu reziduuri serinice în porțiunea C-terminală a acestui receptor duce la reciclarea lui în membrana celulară și la reluarea funcției sale normale.⁴

În patologia tiroidiană, unele forme ale *hipotiroidiei congenitale* sunt determinate de sensibilitatea scăzută a receptorilor la tirostimulină (TSH), indusă de mutațiile inactivatoare ale genelor acestora.¹⁵ Mai rar apar mutații activatoare ale genelor în cauză, ducând la dezvoltarea unei *hipertiroidii congenitale familiale*. Mai nou s-a demonstrat că în *hipertiroidia gestațională* tot mutația receptorului la TSH determină o susceptibilitate sporită față de acțiunea gonadotropinei corionice umane (hCG) care exercită o acțiune tip TSH-like.¹⁵

În *adenoamele tiroidiene autonome*, într-o parte a cazurilor s-au constatat mutații activatoare ale genelor

receptorilor la TSH, iar într-o altă parte la nivelul proteinei-G, subunitatea G_{α} .^{10, 15, 26} Aceste mutații de la nivelul tireocitelor autonome pot declanșa sinteza și secreția sporită a hormonilor tiroidieni, independent de TSH. Carența cronică de iod – probabil prin mecanisme de reglare locală – duce la proliferarea celulelor autonome și implicit la dezvoltarea unui adenom clinic manifest. După datele mai noi, la apariția autonomiei contribuie și alți factori, mai ales factorii de creștere și receptorii acestora. S-a demonstrat^{10, 15} expresia sporită a receptorilor EGF (epidermal growth factor), a FGF-1 și -2 (fibroblast growth factors – factori de creștere a fibroblaștilor), a receptorilor acestora, precum și a receptorilor la IGF-1 (insulin-like growth factor-1). (Figura 3).

Referitor la patologia paratiroidiană, trebuie menționate pseudohipoparatiroidiile (Tabelul I). Ele sunt de două tipuri: în *tipul 1* parathormonul (PTH) exogen nu stimulează sau stimulează doar slab adenilciclaza, astfel producerea AMPc va fi mai redusă. În cadrul acestei forme se disting 3 subtipuri: în subtipul 1.a activitatea proteinei-G este redusă la jumătate, dar este normală în subtipurile 1.b și 1.c. Subtipul 1.a reprezintă forma clasică, descrisă de Albright, dar lipsesc tulburările biochimice caracteristice acestui sindrom. Cu privire la patologia corticosuprarenală, în adenoamele corticosuprenale și în hiperplaziile

(răspunsul AMPc este redus). În acest subtip pot coexista rezistențe și față de alți hormoni (ceea ce poate determina o hipotiroidie sau o insuficiență ovariană), ca și în subtipul 1.c (vezi în continuare). În *subtipul 1.b* activitatea subunității α este normală, totuși producerea de AMPc este redusă, fiind lezată receptorul la PTH. În acest tip aparența clinică a bolnavilor pare să fie normală. În *subtipul 1.c* se constată rezistența față de mai mulți hormoni (ca și în subtipul 1.a), dar nu s-au găsit modificări nici la nivelul proteinei Gs nici la nivelul proteinei Gi.¹⁵ Nu se cunoaște cauza acestei forme, dar se presupune că ar putea să fie legată de leziuni încă nedepistate la nivelele amintite, sau s-ar datora unor tulburări la nivelul unității catalitice a receptorului.

În *pseudohipoparatiroidia tip II*, adenilciclaza renală răspunde la PTH-ul exogen (crește AMP-ul ciclic), dar nu se intensifică fosfaturia. Această perturbare este determinată foarte probabil de tulburări postreceptoriale.

În pseudo-pseudohipoparatiroidie este prezent clinic sindromul de osteodistrofie ereditară de tip Albright, dar lipsesc tulburările biochimice caracteristice acestui sindrom.

Cu privire la patologia corticosuprarenală, în adenoamele corticosuprenale și în hiperplaziile



Figura 3. Efectele mutațiilor receptorului TSH sau ale genei Gs asupra semnalului transmis de receptorul IGF-I. Mutațiile receptorului TSH sau ale genei Gs α stimulează pe trei căi diferite transmiterea semnalului dependent de receptorul IGF-I: 1. intensifică secreția de IGF-I prin expresia sporită de ARNm a IGF-I; 2. scad formarea de IGF-BP (IGF-binding protein), crescând astfel nivelul de IGF-I liber; 3. nivelul crescut al IGF-I liber, rezultat din primele două mecanisme – prin efect autocrin – stimulează intens activitatea receptorului IGF-I, ducând la intensificarea proliferării celulelor tiroidiene (Derwahl și colab., 1998).

Tabelul I. Caracteristicile pseudohipoparatiroidiilor (*PPHP: pseudo-pseudohipoparatiroidie; n: normal; ↓: scăzut; +: prezent; - absent.)

Tip	Răspuns la PTH exogen		Osteodistrofie ereditară tip Albright	Asocierea altor endocrinopatii	Transmitere genetică
	Subunitatea α a proteinei G_s	Răspuns de AMPc			
1.a	↓	↓	+	+	+
1.b	n	↓	-/+	-	+
1.c	n	↓	+	+	?
II.	n	n	-	-	-
PPHP*	n ↓	n	+	+/-	+

bilaterale macronodulare independente de ACTH (AIMBH) s-au constatat mutații activatoare, în special expresii aberante ale receptorilor membranari cuplați de proteina-G.^{2, 3, 5, 9, 17, 21, 25, 27, 36} Varianta cea mai bine cunoscută a acestora în prezent este expresia activatoare a receptorilor GIP (*gastric inhibitory polypeptide*) care duce la *sindrom Cushing "dependent de alimentație"* (Figura 4).^{3, 5, 17, 21, 25, 27}

S-a demonstrat că la acești bolnavi hipersecreția de GIP (care se formează în mucoasa duodenală în urma alimentației) declanșează creșterea secreției de cortizol.^{9, 17, 21, 25, 27} În condițiile in vitro, în fragmentele acestor adenoame extirpate, GIP a fost capabil de a stimula secreția de cortizol, efectul său fiind comparabil cu cel al ACTH. Se știe că receptorul GIP face parte din categoria receptorilor cuplați de proteina-G, ca și receptorul la ACTH. Sub acțiunea cortizolemiei ridicate, prin feedback negativ, este inhibată secreția de ACTH hipofizar.

A fost descrisă și expresia aberantă a receptorilor de LH¹⁸, a celor β -adrenergici¹⁹ și interleukinici³⁶, precum și a receptorilor V_{1a} vasopresinergici.²

În condițiile exprimării ectopice a receptorului β -adrenergic la un bolnav cu AIMBH, Lacroix și colab. (1997) au constatat creșterea cortizolemiei în mai multe situații care duc la stimularea adrenergică (poziție verticală, hipoglicemie insulinică precum și după un test de stres). Un rezultat similar s-a constatat după infuzia izoproterenolului, un stimulator β -adrenergic, iar propranololul, un β -blocant, a redus hipercortizolemia provocată de poziția verticală. Mai mult, în condițiile in vitro, stimularea cu izoproterenol a țesutului tumoral a dus la creșterea activității adenilatciclazei, în timp ce corticosuprarenala unui bolnav suferind de boala Cushing n-a răspuns deloc la această stimulare. În țesutul tumoral s-a demonstrat existența unor situsuri de înșănă asemănătoare cu receptorii β_1 și β_2 .

Se cunoaște de mai mult timp că *vasopresina* stimulează secreția de cortizol în boala Cushing, prin stimularea secreției de ACTH. În sindroamele Cushing de origine corticosuprarenală independente de ACTH, s-a constatat un rezultat similar după vasopresină la 27% dintre bolnavi. Această observație a fost confirmată și în condițiile in vitro, demonstrând în fragmentele tumorale expresia patologic pronunțată a receptorilor V_{1a}.² În aceleași condiții in vitro, un antagonist al receptorilor V_{1a} a inhibat secreția cortizolică provocată de vasopresină. Stimularea secreției de cortizol de către vasopresină a fost constatată nu numai în adenoame, ci și în carcinoame corticosuprarenale și în AIMBH. Trebuie menționat însă faptul că în țesutul corticosuprarenal normal există de asemenea receptori V_{1a} care răspund la stimularea vasopresinică cu intensificarea steroidogenezei.

La nivelul corticosuprarenalelor a fost descrisă prezența ectopică a receptorilor de LH¹⁸ (demonstrată experimental la șoareci transgenici²⁸), iar la bolnavii cu AIMBH administrarea acută de GnRH a dus la creșterea secreției de cortizol.¹⁸

Trebuie să recunoaștem însă că sindroamele Cushing apărute prin tulburările genetice menționate sunt diagnosticate la ora actuală destul de rar.

S-au demonstrat tulburări și la nivelul receptorilor de ACTH ducând la *insuficiență corticosuprarenală*, în cadrul sindromului de *deficiență familială de glucocorticoizi (FGD)*.^{6, 7, 8, 24, 32, 33} Acest sindrom poate fi provocat de cei puțin 3 defecte genetice. La o parte a bolnavilor s-au constatat mutații ale receptorilor de ACTH în suprafața membranelor celulare, la alții în sistemul de transmitere intracelulară, ori tulburări în dezvoltarea corticosuprarenalelor.⁶ La o parte a bolnavilor au fost demonstrate mutații (punctiforme și de tip missense) în gena receptorilor de ACTH.^{6, 31, 32, 33}

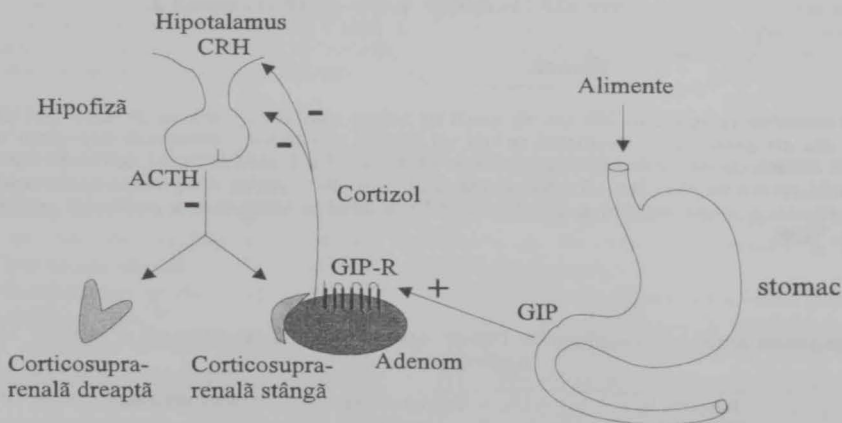


Figura 4. Patomecanismul dezvoltării sindromului Cushing GIP-dependent (GIP-R: receptorul GIP). Sub acțiunea alimentelor ingerate, GIP (gastric inhibitory peptide, gastric insulinotropic polypeptide) eliberat din duoden se fixează de receptorii GIP exprimați patologic la nivelul adenomului corticosuprarenal (corticosuprarenala stângă), rezultând - prin stimularea adenilatciclazei - secreție de cortizol. Creșterea cortizolemiei exercită un efect feedback negativ (-) asupra sistemului hipotalamo-hipofizar, inhibând astfel secreția de ACTH. În mod similar, în adenoamele corticosuprarenale și în AIMBH (ACTH-independent macronodular bilateral adrenal hyperplasia) pot să apară și alte tipuri de receptori aberanți, astfel: receptorul β -adrenergic, V_{1a}, LH, precum și receptorul IL-1 (acesta din urmă nu face parte dintre receptorii cuplați cu proteina-G).

Tabelul II. Tulburări inactivatoare ale receptorului de ACTH și alte cauze genetice ale insuficienței corticosuprenale

Denumirea bolii/sindromului	Manifestările clinice principale	Tulburări receptoriale determinante
	Rezultate de laborator	
Deficiența familială de glucocorticoizi (FGD, familial glucocorticoid deficiency)	Simptomatologia ICSR (hiperpigmentare, hipoglicemie, dar fără pierdere de sare); icter neonatal prelungit, la o parte din cazuri tendință la confuzii și talia mare. Se poate asocia cu boli infecțioase. Cortizolemia scăzută, nu răspunde la testul scurt de ACTH ACTH foarte ridicat. Renină, aldosterona, electroliții între limite normale.	Cel puțin 3 defecte genetice recesive (mutații la nivelul receptorilor de ACTH, la nivel intracelular sau în dezvoltarea CSR) La o parte a bolnavilor s-au demonstrat mutații (punctiforme și missense) în gena receptorilor la ACTH.
Sindromul Allgrove (sindromul trei "A", triple A syndrome)	ICSR (adrenal failure) – se poate dezvolta în deceniul 2, 3 sau mai târziu. Achalazia cardiacă până la atonie gastrică și intestinală. Alacrimia. Hipomineralocorticism (10%). Retardare mintală și alte tulburări neuroase.	Nu s-au demonstrat mutații ale receptorilor la ACTH. Cauza: defect genic la nivelul brațului lung al cromosomului 12 (în apropierea locusului cheralina II).

La acei bolnavi la care era prezentă și mutația receptorului ACTH s-a observat o talie înaltă^{6, 7, 8} (cauza acesteia nu este încă elucidată). Sub aspect clinic s-a constatat hiperpigmentare, hipoglicemie, icter neonatal prelungit și o tendință la crampe musculare, dar fără sindrom de pierdere de sare (zona glomeruloasă era intactă). La acest sindrom se pot asocia boli infecțioase care uneori pot periclita viața copilului. Cortizolul plasmatic este scăzut sau subnormal, dar nu este neapărat absent. ACTH prezintă valori foarte înalte, depășind de mai multe ori nivelul superior normal. În schimb, renina, angiotensina, aldosteronul au valori normale, ca și electroliții (uneori totuși pot să apară anumite modificări).⁹ Testul scurt la ACTH confirmă diagnosticul, răspunsul cortizolic fiind insuficient.^{6, 15}

Acest sindrom trebuie diferențiat de *sindromul Allgrove* sau *sindromul de trei A*, în care insuficiența corticosuprenală (*adrenal failure*) se asociază cu *acalazia cardiacă* și cu *alacrimia*.^{1, 6, 15, 23} Pot coexista sindrom nu se asociază cu mutațiile receptorilor la ACTH, ci este determinat de defecte genice localizate pe brațul lung al cromozomului 12 (12q), lângă locusul keratinei 2.³⁴ De multe ori alacrimia este primul simptom manifest clinic care este probabil prezent de la naștere, dar nu este întotdeauna sesizat. Acalazia cardiacă se poate transforma în atonie gastrică, chiar poate cointerese și intestinale. Rezistența la ACTH este prezentă și în acest sindrom, ceea ce duce la insuficiență corticosuprenală care apare tardiv, în deceniul doi sau trei, sau chiar mai târziu. Celelalte simptome clinice coincid cu cele descrise la forma precedentă, dar într-un procentaj de 10% al cazurilor se poate dezvolta și o insuficiență mineralocorticoidică.⁶

În tabelul II sunt redate tulburările inactivatoare ale receptorului de ACTH și alte cauze genetice care duc la insuficiență corticosuprenală.

Rezistența receptorilor la melanocortina (MC4R) – indusă prin mutații – este implicată mai nou

în determinarea unor forme ale *obezității* apărute la copii.

Sindromul de rezistență la GHRH duce la nanism datorită scăderii secreției de GH.

Rezistența receptorilor la GnRH duce la hipogonadism centrale hipogonadotrope.

Receptorii la gonadotropine pot suferi și ei mutații activatoare și inactivatoare. Astfel, mutațiile activatoare ale subunității G α a proteinei-G induc *dezvoltare sexuală precoce* prin activarea receptorilor LH. Acest fenomen apare în *sindromul McCune-Albright* și în *testotoxicosa familială*. În prima fază a evoluției lor aceste entități provoacă pseudopubertate precoce, care se va transforma după o perioadă în pubertate precoce adevărată.

Sindromul McCune-Albright se caracterizează prin pubertate precoce, displazie fibroasă poliostotică, pete cu aspect de cafea cu lapte și multe alte sindroame endocrine hiperfuncționale. Activarea prin mutație a subunității G α a proteinei-G duce la apariția unor chisturi ovariene funcționale la fete, rezultând secreția hormonilor sexuali și apariția gametogenezei fără intensificarea secreției de gonadotropine.³⁵ Alte manifestări hiperfuncționale autonome endocrine care apar în acest sindrom (de exemplu hiperactivitatea receptorilor la hormoni glandulotropi hipofizari) sunt explicate de asemenea prin activarea subunității G α a proteinei-G. Atunci când vârsta osoasă atinge dezvoltarea fazei pubertare, se instalează secreția de gonadotropine, iar pseudopubertatea precoce inițială se transformă în pubertate adevărată (gonadotropindependentă). Sindromul poate să apară la ambele sexe.

Pseudopubertatea precoce familială masculină (adică așa-numita testotoxicosa familială) este o boală rară, cu o ereditate autosomală dominantă, în care semnele pubertății apar deja la vârsta de 2-3 ani. Boala este caracterizată de hiperplazia celulelor Leydig și de maturizarea celulelor germinale, în absența secreției de LH (nivelele bazale și stimulate de gonadotropine au

Tabelul III. Tulburări activatoare și inactivatoare ale receptorilor de gonadotropine

Denumirea bolii/sindromului	Manifestările clinice principale Rezultate de laborator	Tulburări receptoriale determinante
Receptorul pentru LH: modificări activatoare		
Sindromul McCune-Albright	Pubertate precoce adevărată (în faza inițială, pseudopubertate precoce), displazia fibroasă polioostotică, pete cu aspect de cafea cu lapte, chisturi ovariene funcționale la fete, alte sindroame endocrine hiperfuncționale (ex. hiperactivitatea receptorilor la hormoni glandulotropi hipofizari) Sindromul poate să apară la ambele sexe. Inițial secreția de LH și răspunsul la LHRH este de tip prepubertal, apoi se transformă într-un tip adult.	Activarea subunității G α a proteinei-G
Pseudopubertate precoce familială masculină (testotoxicoză familială)	Semnele pubertății se dezvoltă la vârsta de 2-3 ani (forma inițială: pseudopubertate precoce, forma tardivă: pubertate precoce adevărată). Hiperfuncția gonadală autonomă (hiperplazia celulelor Leydig, maturizarea celulelor germinale). Inițial secreția de LH și răspunsul la LHRH este de tip prepubertal, apoi se transformă într-un tip adult	Mutația activatoare a receptorilor de LH (o variantă a receptorilor cuplați de proteina-G) Se poate asocia cu pseudohipoparatiroidia printr-o mutație inhibitoare (datorită unor diferențe de temperatură)
Receptorul pentru LH: modificări inactivatoare		
Aplazia celulelor Leydig Amenoree primară	Hipogonadism la bărbați Hipogonadism la femei	Mutații inactivatoare Mutații inactivatoare
Receptorul pentru FSH: modificări inactivatoare		
Sindroame de rezistență la FSH	Menopauză precoce cu hipersecreție de FSH – la femei Infertilitate la bărbați	Mutații inactivatoare Mutații inactivatoare

un caracter prepubertar, iar agonistii de LHRH nu inhibă maturizarea și funcția testiculelor). Este determinată de mutația activatoare a receptorilor de LH, o variantă a receptorilor cuplați de proteina-G, rezultând formarea de AMPc.²⁹ Deci, există și în această boală o hiperfuncție gonadală autonomă, ca și în sindromul McCune-Albright, chiar și patomecanismul lor este asemănător. Atingând vârsta pubertară, secreția de LH și răspunsul la LHRH se transformă într-o formă de tip adult, astfel se dezvoltă, în mod secundar, o pubertate precoce dependentă. În tratamentul formei inițiale pot fi utilizate: medroxi-progesteron acetatul, ketoconazolul, spironolactona combinată cu testolactona. Având în vedere că asocierea din urmă poate duce frecvent la dezvoltarea unei pubertăți precoce adevărate, poate fi necesară combinarea unui agonist LHRH pentru inhibarea secreției gonadotropinelor hipofizare. Antiandrogenii mai activi (flutamida, nilutamida), respectiv inhibitorii de aromatază (de ex. letrozolul) sunt mai eficienți.

În unele cazuri, *pseudopubertatea precoce familială masculină* se poate asocia cu *pseudohipoparatiroidia*, adică la un tip de celule apare o mutație activatoare, iar la un alt tip una inhibitoare (pe baza anumitor date experimentale obținute in vitro, se poate presupune că aceste două procese cu sens opus pot fi determinate de diferențele de temperatură a mediului în care se află cele două tipuri de celule).¹⁵ La femei nu există o boală corespunzătoare *pseudopubertății precoce familiale masculine* (probabil datorită faptului că pentru apariția ciclurilor menstruale este necesară și secreția de FSH).

Receptorii la LH pot suferi și mutații inactivatoare, care la bărbați pot duce la aplazia celulelor Leydig. La femei tulburările similare determină amenoree primară.

Cercetările ultimilor ani au demonstrat existența unor mutații inactivatoare la nivelul receptorilor pentru FSH. Acestea duc la *sindroame de rezistență la FSH*, rezultând menopauză precoce, pe lângă o secreție sporită de FSH.

Bolile endocrine induse de tulburările receptorilor la gonadotropine se găsesc sistematizate în tabelul III.

Tulburările receptorilor cuplați cu proteina-G au fost demonstrate și în unele tumori endocrine, a căror geneză poate fi explicată prin mutațiile genelor care codifică proteinele G α și G β . Aceste mutații sunt capabile de a activa subunitatea α a acestor proteine.^{3,20} În astfel de situații ambele tipuri de proteină-G pot fi produsele unor protooncogene (a *gsp*, respectiv a *gip*). Prezența oncogenei *gsp* a fost demonstrată în adenoamele secretante de GH în 30-40% din cazuri.^{20,30} În timp ce în adenoamele secretante de ACTH, precum și în cele clinic nesecretante a fost constatată mai rar. Astfel de mutații au fost găsite și în adenoamele toxice tiroidiene^{15,26}, în carcinoamele tiroidiene diferențiate, precum și în celulele embrionare ale bolnavilor suferinzi de sindrom McCune-Albright. Aceste mutații duc la proliferare și diferențiere celulară patologică prin intensificarea formării de AMPc. Carcinoamele tiroidiene cu prognostic cel mai nefavorabil prezintă o exprimare accentuată a *EGFR* (epidermal growth factor receptor).¹⁵ Menționăm că referatul de față nu poate aprofunda problema relațiilor RCPG cu tumorile endocrine.

BIBLIOGRAFIE

1. ALLGROVE J, CLAYDEN GS, GRANT DB ET AL. - *Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production*. Lancet, 1978, 1:1284-1286
2. ARNALDI G, GASC JM, DE KEYSER Y ET AL.: *Variable expression of the V₁ vasopressin receptor modulates the phenotypic response of steroid-secreting adrenocortical tumours*. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 2029-2035
3. BERTHERAT J, BERTAGNA X - *Aberrant receptor expression as a cause of Cushing's syndrome*. Topical Endocrinology 1999, 12: 6-9
4. CARON MG: *G-protein coupled receptors: mechanisms of regulation and physiological implications*. 11th International Congress of Endocrinology, 29 Oct. - 2 Nov. 2000, Sydney, Australia, Abstract book, IS: 247 (72)
5. CHABRE O, LIAKOS P, VIVIER J ET AL. - *Cushing's syndrome due to a gastric inhibitory polypeptide-dependent adrenal adenoma: insights into hormonal control of adrenocortical tumorigenesis*. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 3134-3143
6. CLARK AJL - *Syndromes of resistance to ACTH action*. Topical Endocrinology 1999, 12: 9-12
7. CLARK AJL, McLoughlin L, Grossman A - *Familial glucocorticoid deficiency caused by a point mutation in the ACTH RECEPTOR*. LANCET, 1993, 341: 461-462
8. CLARK AJL, WEBER A: *Adrenocorticotropin insensitivity syndromes*. Endocr Rev 1998, 19: 828-843
9. DE HERDER WW, HOFLAND LJ, USDIN TB ET AL - *Food-dependent Cushing's syndrome resulting from abundant expression of gastric inhibitory polypeptide receptors in adrenal adenoma cells*. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81: 3168-3172
10. DERWAHL M - *TSH - Receptor-Mutationen in the Pathogenese des autonomen Adenoms, der multifokalen Autonomie und der angeborenen Hyperthyreose*. Z ärztl Fortbild, 93, Suppl 1: 1-4, 1999
11. FERGUSON SSG - *Regulation and cellular trafficking of G protein-coupled receptor/ β -arrestin endocytic complexes*. 9th Meeting and Workshops of the European Neuroendocrine Association, 3-7.VII.1999, Odense, Danemarca Programme and abstracts 1999, WB-1.1. 66
12. FONYÓ A: *Kiválasztás és a szervesetlen anyagok homeosztázisa*. In: Az orvosi élektan tankönyve. Medicina BUDAPEST, 1997, 539-540, 551-552
13. FOORD SM - *The mechanism of action of RAMPs and their physiological role in controlling G protein-coupled receptors*. 9th Meeting and Workshops of the European Neuroendocrine Association, 3-7.VII.1999, Odense, Danemarca Programme and abstracts 1999, WB-4.3, 71
14. KEEN JH, GAIDAROV I, SANTINI F ET AL. - *Mechanisms of downregulation and internalization*. 9th Meeting and Workshops of the European Neuroendocrine Association, 3-7.VII.1999, Odense, Danemarca Programme and abstracts 1999, WB-3.2, 69
15. KUN IZ - *A hormonok. A hypothalamo-hypofizeális rendszer: az arginin-vasopressin; nephrogen vagy renalis diabetes insipidus. A pajzsmirigy autonómiái. A mellékpajzsmirigy: pseudohypoparathyreosis. Genetikai zavarok okozta sajátos Cushing-szindrómák*. In: Klinikai endocrinologia, Erdélyi Múzeum-Egyesület, Kolozsvár, 2000, 25-27, 66-69, 71, 175-180, 249-250 și 286-288
16. KUNOS GY - *A szignáltranszdukció formái, második messengerek*. In: Vizi ESz (ed): Humán farmakológia, Medicina Budapest, 1997, 45-48
17. LACROIX A, BOLTE E, TREMBLAY J ET AL. - *Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion - a new cause of Cushing's syndrome*. N Engl J Med, 1992, 327: 974-980
18. LACROIX A, N'DIAYE N, HAMET P ET AL. - *LH-dependent Cushing's syndrome (CS) in a woman with bilateral macronodular hyperplasia: control of hypercortisolism with leuprolide*. 80th Annual Meeting of Endocrine Society (1998). Abstract OR21-5:80
19. LACROIX A, TREMBLAY J, ROUSSEAU G ET AL. - *Propranolol therapy for ectopic beta-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome*. N Engl J Med 1997, 337: 1429-1434
20. LANDIS CA, MASTERS SB, SPADA A ET AL. - *GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours*. Nature, 1989, 340: 692-696
21. Lebrethon MC, Avallet O, Reznick Y et al. - *Food-dependent Cushing's syndrome: characterization and functional role of Gastric Inhibitory Polypeptide receptor in the adrenal of three patients*. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 4514-4519
22. MAYOR F JR., PENEIA P, RUIZ-GÓMEZ A ET AL. - *G protein-coupled receptor kinases (GRKs) and regulation of GPCR function*. 9th Meeting and Workshops of the European Neuroendocrine Association, 3-7.VII.1999, Odense, Danemarca Programme and abstracts 1999, WB-1.2. 66
23. MOORE PSJ, COUCH RM, PERRY YS, ET AL - *Allgrove syndrome: an autosomal recessive syndrome of ACTH insensitivity, achalasia and alacrimia*. Clin Endocrinol, 1991, 34: 107-114
24. NAVILLE D, BARJHOUX L, JAILLARD C ET AL. - *Demonstration by transfection studies that mutations in the adrenocorticotropin receptor gene are one cause of the hereditary syndrome of glucocorticoid deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81: 1442-1448
25. N'DIAYE N, TREMBLAY J, HAMET P ET AL. - *Adrenocortical overexpression of gastric inhibitory polypeptide receptor underlies food-dependent Cushing's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 2781-2785
26. PARMA J, DUPREZ L, VAN SANDE J ET AL. - *Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas*. Nature, 1993, 365: 649-651
27. REZNICK Y, ALLALI-ZERAH V, CHAYVIALLE JA ET AL. - *Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide*. N Engl J Med, 1992, 327: 981-986
28. RILIANAWATI, PAUKKU T, KERO J ET AL. - *Direct luteinizing hormone action triggers adrenocortical tumorigenesis in castrated mice transgenic for the murine inhibin alpha-subunit promoter/simian virus 40 T-antigen fusion gene*. Mol Endocrinol, 1998, 12: 801-809
29. SHENKER A - *Mutations that cause constitutive activation of G protein-coupled receptors*. 9th Meeting and Workshops of the European Neuroendocrine Association, 3-7.VII.1999, Odense, Danemarca Programme and abstracts 1999, WB-2.3, 68
30. SPADA A, LANIA A, BALLARE E - *G-protein abnormalities in pituitary adenomas*. Mol Cell Endocrinol, 1998, 142:1-14
31. TSGOS C, ARAI K, HUNG W, CHROUSOS GP - *Hereditary isolated glucocorticoid deficiency is associated with abnormalities of the adrenocorticotropin receptor gene*. J Clin Invest, 1993, 92: 2458-2461
32. WEBER A, CLARK AJL: *Mutations of the ACTH receptor gene are only one cause of familial glucocorticoid deficiency*. Hum Mol Genet, 1994, 3: 585-588
33. WEBER A, TOPPARI J, HARVEY RD ET AL - *Adrenocorticotropin receptor gene mutations in familial glucocorticoid deficiency: relationships with clinical features in four families*. J Clin Endocrinol Metab, 1995; 80: 65-71
34. WEBER A, WIENKER TF, JUNG M ET AL. - *Linkage of the gene for the triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type II keratin gene cluster*. Hum Mol Genet, 1996, 5: 2061-2066
35. WEINSTEIN LS, SHENKER A, GEJMAN PV ET AL. - *Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome*. N Engl J Med, 1991, 325: 1688-1695
36. WILLENBERG HS, STRATAKIS CA, MARX C ET AL. - *Aberrant interleukin-1 receptors in a cortisol-secreting adrenal adenoma causing Cushing's syndrome*. N Engl J Med, 1998, 339: 27-31

Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor. III. Medicamente moi

B. Tőkés

Prospectarea rațională a medicamentelor trebuie să înglobeze de la început și considerente metabolice. Abordarea retrometabolică reprezintă o metodologie sistematică nouă în vederea atingerii acestui scop. Au fost elaborate două abordări principale în acest context. Prima: sistemele chimice de livrare care realizează livrarea la țintă a medicamentelor printr-o activare secvențială enzimatică strategică a sistemului inițial inactiv. Pe capătul opus al ciclului de prospectare se află medicamentele moi care sunt astfel proiectate încât să aibă un indice terapeutic înalt, cu un metabolism controlat, după ce și-au îndeplinit rolul lor terapeutic. Una din clasele de medicamente moi cele mai utile o reprezintă "abordarea metabolitului inactiv" la care prospectarea pleacă de la un metabolit inactiv al medicamentului. Prin transformarea strategică a acestuia rezultă un analog izosteric al medicamentului, care va fi apoi dezactivat până la metabolitul inactiv, în compartimentul dorit și cu viteză controlabilă. În general, abordarea retrometabolică reprezintă un ansamblu complex de proceduri în vederea obținerii de medicamente sigure cu eliberare controlată.

Cuvinte cheie: retrometabolism, medicamente moi, optimizare, prospectare de medicamente.

Rational drug design can be accomplished only by incorporating metabolic considerations into the design process from the very beginning. Retrometabolic approaches represent a novel, systematic methodology to reach this goal. Two major approaches were developed. First: the chemical delivery systems (CDS), which allow chemical - enzymatic targeting of drugs via strategic sequential enzymatic activation of inactive CDSs. On the opposite end of the retrometabolic design loop are the soft drugs (SD), which are designed to have highly improved therapeutic indexes by controlling their metabolism, after they achieve their therapeutic role. One of the most successful SD class is the "inactive metabolite approach", where the design starts from an inactive metabolite of a drug. Its strategic manipulation yields an isosteric/isoelectronic drug analog, which is enzymatically deactivated to the very inactive metabolite at the desired compartment and with controlled rate. Overall, retrometabolic approaches represent a complex collection of chemical-enzymatic means for the design of safer drugs and for their controlled release.

Key-words: drug design, retrometabolism, soft drug, optimization.

După cum am văzut²⁶, medicamentele moi (soft drugs, SD) sunt analogi izosterici-izoelectronici activi ai compusului primar și ele se dezactivează printr-un mod predictibil și controlabil după ce își îndeplinesc rolul terapeutic. SD-urile sunt inventate pentru a simplifica profilul de transformare-distribuție-activitate al compusului primar. Activitatea dorită este de obicei locală și SD-urile se aplică sau se administrează în apropierea locului de acțiune. Prin urmare, în multe cazuri SD-urile își produc activitatea farmacologică local, dar distribuția lor de pe acest loc se realizează printr-o dezactivare metabolică promptă, ceea ce previne orice acțiune farmacologică sau toxicitate nedorită.

Conceptul de medicament moale a fost introdus în 1980 de Bodor și Kaminski și de atunci s-au conturat 5 grupe distincte în cadrul lor^{3, 4, 5, 13, 14, 15}:

- (1) analogi moi,
- (2) medicamente bazate pe abordarea metabolitului inactiv,
- (3) agenți endogeni cu eliberare controlată,
- (4) compuși moi activați,
- (5) medicamente bazate pe metaboliți activi.

Cele mai eficiente pentru prospectarea de medicamente sigure și selective s-au dovedit a fi primele două grupe.

ANALOGI MOI

Acești compuși au structuri apropiate cu a medicamentului activ cunoscut și au o grupare sensibilă din punct de vedere metabolic, introdusă în structură, și la care detoxifierea decurge controlabil, într-o singură etapă.

Detoxifierea are loc cât se poate de repede după ce rolul dorit al medicamentului a fost îndeplinit, nepermițându-se nici o altă cale de metabolizare. Principiile de bază ale prospectării analogilor moi sunt următoarele:

(1) Noul compus moale este un analog structural apropiat de compusul primar selectat.

(2) Se introduce în structura moleculară a primarului o grupare susceptibilă metabolizei, preferențial celei hidrolitice.

(3) În cadrul moleculei, gruparea slabă din punct de vedere metabolic este așezată astfel încât proprietățile generale fizice, fizicochimice, sterice și cele complementare ale analogului moale să fie foarte apropiate de cele ale compusului primar.

(4) Metabolismul programat este calea metabolică majoră, preferențial singură, la dezactivarea medicamentului.

(5) Viteza metabolismului programat poate fi controlată prin modificări structurale.

(6) Producții de metabolizare sunt netoxici și nu prezintă nici o activitate biologică semnificativă sau alte activități.

(7) Metabolismul prevăzut nu necesită procese enzimatic care ar conduce la intermediari reactivi.

Respectându-se aceste principii, devine mai ușor controlul livrării, eliminării, în general al factorilor farmacocinetici și farmacodinamici.

Cercetarea analogilor soft a început după descoperirea "sărurilor cuaternare moi". Aceste substanțe suferă ușor o scindare hidrolitică, trecând printr-un intermediar de viață foarte scurtă, prin care se dezactivează formând o aldehidă, o amină și un acid (Figura 1.):

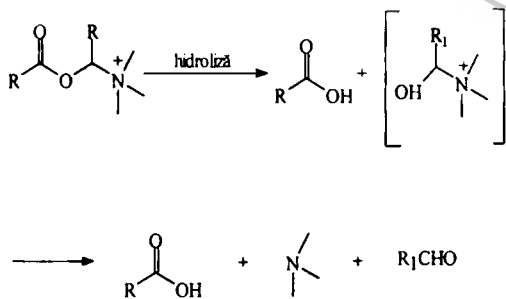


Figura 1. Dezactivarea hidrolitică a sărurilor cuaternare de amoniu

Structura inițială a fost folosită prima dată pentru livrarea medicamentelor de tipul aminelor terțiare, cum sunt pilocarpina² și eritromicina¹². Termenul "moale"(soft) în acest context a fost adoptat pentru a reflecta biodegradabilitatea ușoară a sării de cuaternaramină, în comparație cu sărurile cuaternare "hard", care în general se metabolizează în multiple etape oxidative. Exemplul cel mai simplu al analogilor soft utili este oferit de analogul izosteric al clorurii de

cetilpiridiniu, acesta din urmă fiind cunoscut ca un agent cuaternar antimicrobian "hard", care necesită câteva etape oxidative (în general, β-oxidări) pentru a-și pierde proprietățile superficialactive și antimicrobiene. Cele două structuri sunt foarte asemănătoare (amândouă catenele sunt de câte 16 atomi lungime), prin urmare și proprietățile lor fizico-chimice vor fi foarte apropiate (ex. concentrația micelară critică, CMC); ambele au activități antimicrobiene comparabile, dar analogul soft se dezactivează ușor prin scindare hidrolitică.

De aceea, acest analog este de 40 ori mai puțin toxic decât compusul "hard"¹³ (Figura 2).

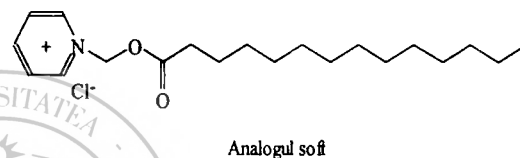
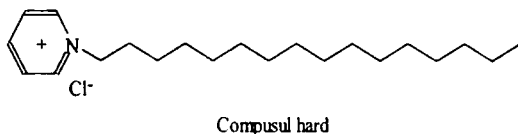


Figura 2. Clorura de cetilpiridiniu și un analog soft posibil.

Alte exemple de prospectare a analogilor "soft", bazate pe săruri cuaternare moi sunt furnizate de agenții anticolinergici și de inhibitori ai colinesterazei "soft"¹⁸. Analogii anticolinergici "soft" au fost prospectați să aibă o activitate locală puternică, dar nu și sistemică. O gamă largă de agenți anticolinergici ca atropina, scopolamina, sărurile lor cuaternare inhibă respirația, dar acești compusi produc multe efecte secundare (retenție urinară, somnolență, midriază ș.a.). Un analog soft local ar putea să reprezinte o soluție viabilă pentru această problemă.

Diferențele structurale dintre anticolinergicele "hard" și "soft" de acest tip sunt relativ mici, dar profunde (Figura 3). Anticolinergicele cunoscute de tipul sărurilor cuaternare de amoniu au 2-3 atomi de carbon care separă centrul cuaternar de funcția esterică. S-a crezut mult timp că această separare este esențială, criteriu pentru o fixare efectivă pe receptor. Analogul soft (c) conține însă doar un singur atom de carbon de separație, permițând o dezactivare hidrolitică facilă.

Au fost sintetizate mai multe combinații de tipul analogului "soft"(c)¹⁸: majoritatea au fost cel puțin de potențialul atropinei. De ex. dacă R₁ : C₆H₅; R₂: ciclopentil; R₃ : H și N⁺ : N-metilpirrolidiniu, compusul prospectat este echipotent cu atropina după diverse teste anticolinergice, in vitro și in vivo, dar are o acțiune de foarte scurtă durată după administrare i.v. datorită dezactivării hidrolitice rapide. Dacă se aplică local prezintă o activitate antisecretorială ridicată fără toxicitate sistemică.

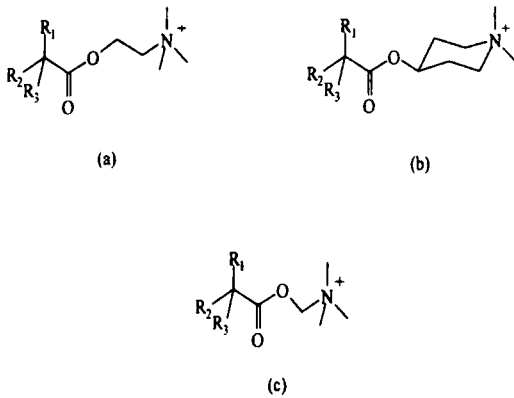


Figura 3. Anticolinergice tradiționale de tipul sărurilor cuaternare de amoniu cu 2-3 atomi de carbon intercalați (a, b), respectiv un analog soft (c) cu un singur carbon de separație.

Din aceste exemple rezultă aplicabilitatea generală a analogilor de tip izosteric, când grupările metilenice vecine sunt substituie cu o funcție esterică sau cea reversă. Această metodă este generală, ea nu se limitează doar la săruri cuaternare. Unele din principiile prospectării izosterice/izoelectronice se aplică și la abordarea metabolitului inactiv.

ABORDAREA METABOLITULUI INACTIV

Este una din cele mai promițătoare și cuprinzătoare metode pentru prospectarea medicamentelor noi și sigure. Obiectivul principal este și aici includerea unui metabolism al speciei active după o desfășurare programată. Strategiile adecvate sunt următoarele:

(1) Prospectarea pornește de la un metabolit inactiv cunoscut al medicamentului considerat compus de bază, primar.

(2) Structurile noi sunt prospectate din metabolitul inactiv primar; ele sunt izosterice și/sau izoelectronice cu medicamentul primar. Aceasta este etapa de activare și cuprinde modificări chimice specifice ale metabolitului inactiv.

(3) Structurile noi sunt prospectate astfel încât metabolismul lor să dea metabolitul inițial inactiv într-o singură etapă, fără alte conversii metabolice (metabolism previzibil).

(4) Legarea specifică și proprietățile de transport, precum și vitezele de metabolism ale noilor medicamente moi sunt controlate de intervenții moleculare în prima etapă de activare (metabolism controlabil).

Trebuie subliniate două aspecte:

- metabolitul inactiv selectat nu trebuie să fie izolat și identificat; se poate prospecta un metabolit inactiv util;

- există două clase de medicamente moi bazate pe metaboliți inactivi: (a) metabolitul inactiv înglobează farmacoforul; (b) nu-l înglobează: modificările enzimatică afectează numai acele părți ale moleculei

care nu sunt legate direct de activitate. Se subînțelege că în cea de a doua clasă sunt mai multe posibilități de modificare a metaboliților inactivi în etapa de activare.

Există multe exemple de medicamente potențiale prospectate prin această abordare, dar principiile pot fi ilustrate prin câteva cazuri generale. Unul din puținele exemple în care aceste principii au fost aplicate accidental pentru prospectarea unor produși nefarmaceutici îl reprezintă binecunoscutul pesticid: diclorodifeniltriclorețan (DDT), împreună cu analogii și metaboliții săi (Figura 4)¹⁴. Paul Mueller a descoperit în 1939 că DDT-ul este un insecticid puternic. În timpul celui de al doilea război mondial a fost demonstrat că DDT-ul poate fi folosit în combaterea tifosului și malariei.

A fost larg utilizat în Statele Unite ca pesticid, până ce a fost interzis, fiind suspectat că poate cauza diferite îmbolnăviri, inclusiv cancer. DDT-ul suferă in vivo unele reacții de dehidrohalogenare oxidativă și oxidare directă transformându-se într-un metabolit acid inactiv, cu o toxicitate redusă și care poate fi excretat ca specie solubilă în apă. Prin urmare, el este un compus primar ideal în abordarea metabolitului inactiv. S-a aflat că etil-, 4,4-diclorbenzilatul este deosebit de activ ca pesticid, dar totodată este mult mai puțin cancerigen ca DDT-ul sau dicofolul. Gruparea esterică funcționează similar cu cea de triclorometil din DDT în restaurarea activității pesticide. Însă clorbenzilatul este mai puțin toxic ca DDT-ul, datorită grupării esterice labile, metabolizabilă rapid într-un acid carboxilic netoxic.

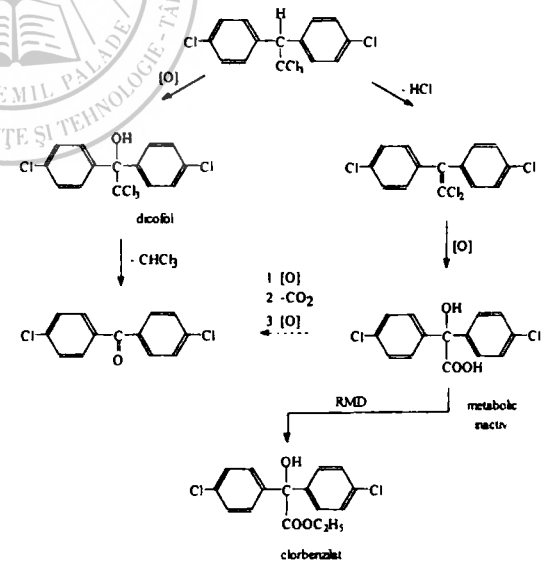


Figura 4. Metabolismul DDT-ului

Un alt exemplu edificator ne este oferit de corticosteroizii antiinflamatori, cunoscuți și prin faptul că prezintă numeroase reacții adverse, ceea ce le limitează aplicabilitatea. Ilustrați prin hidrocortizonă, corticosteroizii suferă variată transformări metabolice,

oxidative și reductive, care conduc la formarea diversilor metaboliți steroidalii. O cale importantă din punct de vedere metabolic este oxidarea catenei de dihidroxiacetonă, ceea ce conduce în final la formarea acidului cortienic. Acidul cortienic este metabolitul major, excretat în urina umană; el nu are activitate corticosteroidă și este în consecință un metabolit primar ideal în cadrul abordării metabolitului inactiv (Figura 5)^{6,7,8}.

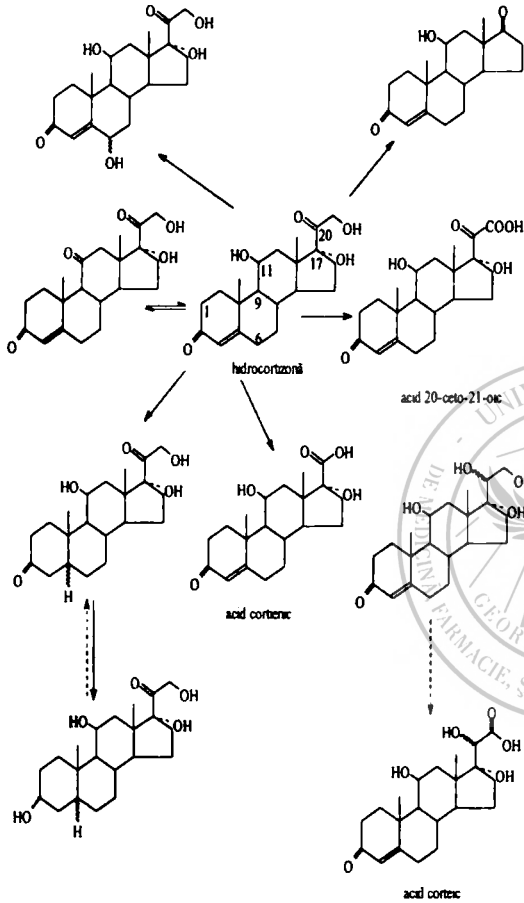


Figura 5. Principalele căi de metabolizare a hidrocortizonei.

Procesul de prospectare poate include direct farmacoforii importanți, aflați în catenele laterale 17 α și 17 β . S-a presupus că substituțiile izosterice/adequate ale grupărilor α -hidroxi și β -carboxi cu esteri sau alte tipuri de funcții pot restabili activitatea corticosteroidală originală fără reintroducerea capacității de a produce reacții adverse.

Modificările în funcțiile 17 α și 17 β , împreună cu cele obișnuite în 6 α , 9 α , 16 α , și 16 β conduc la o sumedenie de analogi mai mult sau mai puțin activi în peste 120 steroizi soft sintetizați. Funcția critică pentru vitate este evident haloesterul din 17 β și substituțiile

eterice din poziția 17 α , care prezintă activitatea cea mai sporită (Figura 6).

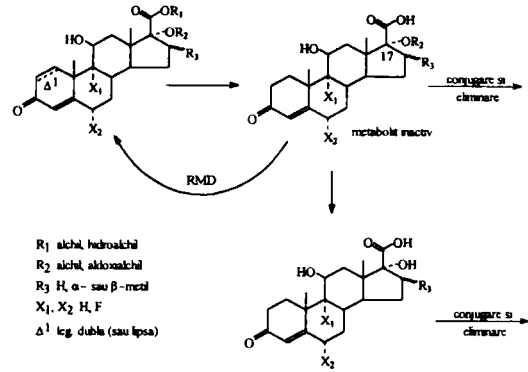


Figura 6. Prospectarea și metabolizarea corticosteroidelor moi.

Una din aceste combinații, etabonatul de loteprednol, recent brevetat derivat din prednizolon ($R_1:CH_2Cl$; $R_2:COOC_2H_5$; $R_3:H$; $X_1, X_2:H$) se consideră drept unicul produs oftalmic antiinflamator și antialergic, fără efectele auxiliare cunoscute pentru steroizi folosiți în oftalmologie^{9,15,17}.

Un alt exemplu rezultat din această strategie se obține prin introducerea unei funcții sensibile din punct de vedere hidrolitic într-o poziție îndepărtată de farmacofor, de pildă la β -blocați. În acest caz este mai multă libertate în privința efectuării modificărilor structurale; prin urmare, transportul și proprietățile metabolice pot fi controlate mai ușor. Farmacoforul principal la antagoniștii β -adrenergici este β -aminoalcooolul. Binecunoscuții β -blocați, metoprololul și atenololul se metabolizează cuprinzând în acest proces farmacoforul, dar totodată și pe poziția para, mai îndepărtată, a ciclului fenolic, rezultând un derivat inactiv al acidului fenilacetic. Esterificând pe acest derivat fenilacetic se obțin β -blocați soft cu diferite viteze de transport și caracteristici metabolice^{11,17}. Dacă pentru o activitate farmacologică dorită transportul prin membrană (lipofilie) și stabilitatea relativă sunt importante, gruparea R din funcția esterică trebuie să fie mai accentuat lipofilică și stabilă. Dintre diferiții β -blocați, derivatul etilic al adamantanolului, numit adaprolol, este candidatul potențial cel mai bun ca agent de antiglaucomă topicală, cu acțiune prelungită și scădere sensibilă a presiunii intraoculare (PIO), hidrolizându-se totodată rapid în sânge. În acest mod se realizează o separare importantă a activității locale de activitatea cardiovasculară, pulmonară sistemică nedorită.

Pe de altă parte, dacă scopul este o acțiune ultrascurtă, sistemică, de ex. a se obține un agent i.v. antiaritmie cu un timp biologic de înjumătățire foarte scurt, în așa fel încât când se atinge nivelul toxic, întreruperea infuziei să conducă la eliminarea rapidă a efectului medicamentului, atunci trebuie folosite

grupări R care conferă funcției esterice o hidroliză rapidă. Esterii sintetizați recent de tipul esterilor metilici, tiometilici, ș.a. au un astfel de efect. Când se administrează i.v., acești compuși se hidrolizează extrem de rapid, față de esterii alchilici obișnuiți²⁷ (Figura 7).

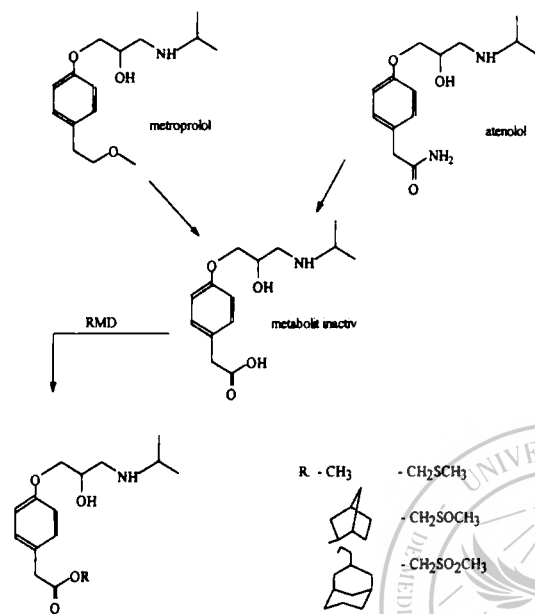


Figura 7. Abordarea metabolitului inactiv la prospectarea β -blocanților.

În sfârșit, flexibilitatea și potențialul prospectării prin medicamente moi se ilustrează clar prin posibilitatea de a avea două clase de anticolinergice moi, net diferite. Una a fost deja descrisă în cap. 1, cealaltă a fost realizată recent de Bodor și colab.¹¹, prin această strategie. Aici compusul de bază este atropina sau scopolamina. Funcția de benzilhidroxil din atropină se poate oxida până la acidul carboxilic corespunzător, un metabolit inactiv ipotetic. Esterificarea acestei funcții carboxilice conduce la anticolinergice soft bazate pe abordarea prin metabolit inert.

Anticolinergice soft de acest tip prezintă activitate intrinsecă bună, având valoarea antispasmodică $pA_2 \sim 7,85$ (cea a atropinei este de 8,29). Însă, activitățile sistemice in vivo sunt mult mai scurte decât la atropina "hard".

Dacă se compară concentrațiile midriatice echivalente ale atropinei și analogului corespunzător cuaternar, se obțin aceleași midriaze maxime, dar aria de sub curbă (midriază în funcție de timp) pentru compusul soft a fost doar 11-19% din cea a atropinei^{21,22}. Aceasta concordă cu dezactivarea hidrolitică ușoară a medicamentului moale. În mod similar, activitatea cardiovasculară a analogului cuaternar s-a dovedit a fi ultrascurtă. Altă ameliorare a fost realizată folosind analogul soft etilesteric al

metiscopolaminei, obținând un efect mult mai puternic, decât cu analogul soft corespunzător al metatropinei. Aceste rezultate justifică aplicabilitatea acestor combinații drept medicamente muscarinice topice sigure. Activitatea sistemică ultrascurtă reprezintă baza folosirii lor cu succes ca SD-targeting (Figura 8).

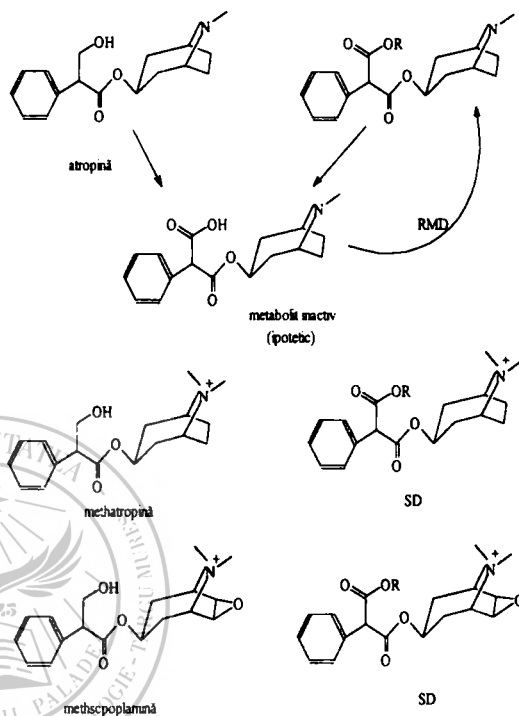


Figura 8. Prospectarea anticolinergicilor soft pe baza metabolitului ipotetic inactiv.

AGENȚI ENDOGENI CU ELIBERARE CONTROLATĂ

Această clasă reprezintă derivați ai hormonilor naturali și ai altor agenți biologic activi cum sunt neurotransmiterii. Acești compuși (ex. hidrocortizona, dopamina) au un mecanism binecunoscut de acțiune, și pot fi considerați ca medicamente moi naturali. Metabolizarea lor este de obicei atât de rapidă și transportul lor atât de specifică, încât pot servi drept bază pentru elaborarea unor medicamente "targeting".

Un exemplu pentru eliberarea la țintă pe cale chimică a hidrocortizonei ca SD natural este următorul: gruparea 3-cetonă-4,5-nesaturată, esențială pentru formarea de legături și activitate, este o țintă bună pentru modificări (Figura 9). Au fost selectați derivații spirotizolidinici¹⁶, deoarece ei pot suferi o scindare biologică la imină, formată după scindarea spontană a legăturii C-S. Spirotiazolidinele hidrocortizonei au fost de 3-4 ori mai potente decât derivații hidrocortizonei la testarea activităților antiinflamatoare topice. În același timp ele livrează

semnificativ mai puțină hidrocortizonă, decât hidrocortizona nemodificată. Aceste rezultate concordă cu formarea unei legături prin intermediul unei punți disulfurice. Deschiderea inelului spirotizolidinic permite fixarea steroidei printr-o punte disulfurică la locul de acțiune, și prin hidroliza ulterioară se eliberează componentul activ, numai local. O comportare asemănătoare a tiazolidinelor progesteronei confirmă această fixare locală, în piele.

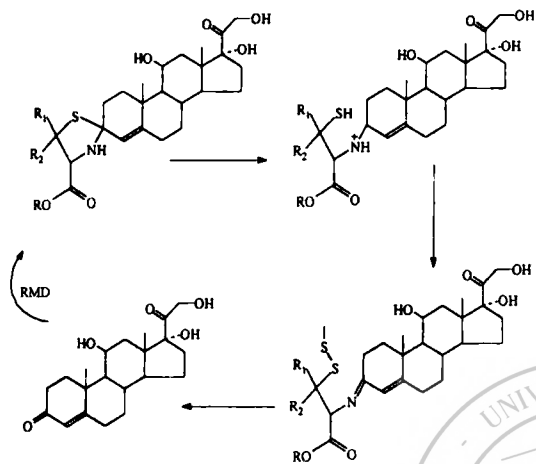


Figura 9. Utilizarea spirotizolidinelor la eliberarea controlată a hidrocortizonei.

COMPUȘI NOI ACTIVĂȚI

Compușii aparținând de această clasă de SD nu sunt analogii medicamentelor cunoscute, dar sunt derivați ai unor combinații chimice netoxice, activate prin introducerea unui farmacofor specific. În cursul acțiunii gruparea introdusă își pierde treptat activitatea, până se regenerează molecula inițială. Un exemplu de compus soft activat furnizează N-cloraminele antimicrobiene, în special cele derivate din esterii și amidele disubstituite ale α -aminoacizilor^{23, 24}, care servesc drept sursă de Cl⁻. Cum se pierde clorul, amina netoxică inițială se regenerează (Figura 10).



Figura 10. Formula generală a esterilor N-haloaminoacizilor și a esterilor inverși ai N-haloaminoalcoolilor corespunzători

Combinațiile cu aceste structuri generale de esterii ai N-haloaminoacizilor (R: alchil, aril), respectiv esterii "inverși" ai N-haloaminoalcoolilor (X, Y: cel puțin unul este Cl) diferă real de compușii antimicrobieni lipofilici, aromatici "hard", cu legături C-Cl.

MEDICAMENTE PE BAZĂ DE METABOLIȚI ACTIVI

Reprezentanții acestei grupe sunt produși metabolici ai medicamentelor care și-au păstrat o activitate semnificativă, de același tip ca și medicamentul inițial. Multe medicamente trec treptat prin degradarea metabolică, producând intermediari și analogi structurali care au frecvent activitate similară cu cea a moleculei originale. Aceste transformări metabolice oxidative generale conduc la compuși cu proprietăți diferite privind legăturile chimice, distribuția și eliminarea lor. Prin urmare, este prezent în orice moment un amestec de componenți activi cu concentrații relative mereu variabile, producând o stare necontrolabilă, siguranța și dozarea efectivă devenind aproape imposibile. După principiile de bază ale prospectării medicamentelor noi, selectarea judicioasă a unui metabolit activ poate conduce la un medicament eficient care va suferi un proces de dezactivare într-o singură etapă, deoarece el se va afla deja în starea de oxidare maximă. Cu alte cuvinte, dacă un medicament suferă o conversie metabolică oxidativă secvențială, cum sunt etapele hidroxialchil \rightarrow oxo \rightarrow carboxil, în care funcția carboxilică este în general forma inactivă, un metabolit dintr-o stare oxidativă precedentă (de preferință, cel imediat precedent față de dezactivare) poate fi cea mai bună alegere pentru un medicament.

Pentru ilustrarea acestor strategii se poate considera bufuralolul, un antagonist β -adrenoceptor, nonselectiv, potent, cu proprietăți parțial β_2 -agoniste. Eficiența lui în tratarea hipertensiunii esențiale se datorește probabil unui echilibru favorabil dintre β -blocaj și vasodilatație β -agonistă mediată (Figura 11).

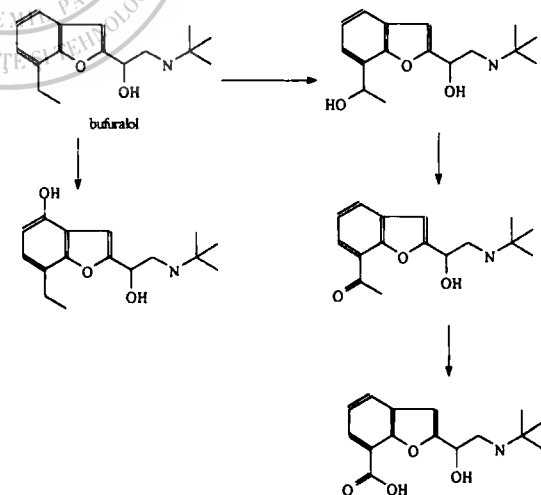


Figura 11. Etapele de metabolizare oxidativă a bufuralolului

Acest medicament suferă în organismul uman un metabolism complex, care înglobează oxidări succesive prin intermediarii hidroxilici și cetonici, încă activi, cu timpi de înjumătățire ai eliminării diferiți, surprinzători mai lungi, ceea ce furnizează un amestec de componenți

activi^{19, 20, 25}. Este vorba nu numai de metabolizarea diferită a celor doi enantiomeri, dar - într-un procentaj mai mic - apar diferențe și din cauza polimorfismului genetic.

Aplicând principiul metabolitului activ, cetona - metabolitul oxidativ cel mai activ - trebuie ales drept medicament⁵, deoarece acesta se dezactivează într-o singură etapă.

BIBLIOGRAFIE

1. ABON-DONIA MB, MENZEL DB - *The metabolism in vivo of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (DDT), 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (DDD) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) and the chick by embryonic injection and dietary ingestion*. Biochem. Pharmacol. 1968, 17:2143-2161.
2. BODOR N - US Patent 4061722, December 6, 1977.
3. BODOR N - *Soft drugs: strategies for designs of safer drugs*. In: *Metabolisme et Conception Medicaments: Quo Vadis?* Proceedings of Symposium at Montpellier, France, 1981, pp. 217-251, Briot M, Cantreels W, Roucouci R (eds.) CLIN MIDY, Montpellier.
4. BODOR N - *Soft drugs: strategies for designs of safer drugs*. In: *Strategy in Drug Research, Proceedings of the 2nd IUPAC-IUPHAR Symposium on Research*, Noordwijkerhont, The Netherlands, pp 137-164, Buisman JAK (ed.) Elsevier, Amsterdam.
5. BODOR N - *The soft drug approach*. Chemtech. 1984, 14:28-38.
6. BODOR N - *Novel approaches to the design of safer drugs by site-specific chemical delivery systems*. In: *advances in Drug Research*. Vol. 13, Testa B (ed.). Academic Press, London, 1985, pp. 255-331.
7. BODOR N - *The application of soft drug approaches to the design safer corticosteroids*. In: *Topical Corticosteroid Therapy: A Novel Approach to Safer Drugs*. Christophers E, Kligman AM, Schöpf E, Stoughton RB (eds.). Raven Press Ltd., New York. 1988, pp. 13-25.
8. BODOR N - *Design of novel Soft Corticosteroids*. In: *Topical Glucocorticosteroids with Increased Benefit - Risk Ratio*, Vol. 21. *Current Problems in Dermatology*. Korting H (ed.). Karger AG, Basel 1993, pp. 11-19.
9. BODOR N, BODOR N, WU WM - *A comparison of intraocular pressure elevating activity of lotoprednol etabonate and dexamethasone in rabbits*. Curr Eye Res 1992, 11:525-530.
10. BODOR N, EL-KOUSSI A, KANO M, KHALIFA M - *Soft drugs 7. β -Blockers for systemic and ophthalmic use*. J Med Chem 1988, 31:1651-1656.
11. BODOR N, EL-KOUSSI A, HAMMER R - *Soft drugs 9. The ultra-short duration of the muscarinolytic activity of a new short-acting "soft" mydriatic agent*. J Biopharm Sci 1990, 1:215-223.
12. BODOR N, FREIBERG L - US Patent 4262765, April 28, 1981.
13. BODOR N, KAMINSKI JJ, SELK S - *Soft drugs 1. Labile gaternary ammonium salts as soft antimicrobials*. J Med Chem 1980, 23:469-474.
14. BODOR N, KAMINSKI JJ - *Soft drugs 2. Soft alkylating compounds as potential antitumor agents*. J Med Chem 1980, 23:566-569.
15. BODOR N, MURAKAMI T, WU WM - *Soft drugs 18. Oral and rectal delivery of lotoprednol etabonate, a novel soft corticosteroid, in rats, for safer treatment of gastrointestinal inflammation*. Pharm Res 1995, 12:69-874.
16. BODOR N, SLOAN KB, LITTLE RJ, SELK SH, CALDWELL L - *Soft drugs 4. 3-Spirothiazolidines of hydrocortisone and its derivatives*. Int J Pharm 1982, 10:307-321.
17. BODOR N, VISOR G - *Formation of adrenaline in the irisclinary body from adrenolone diesters*. Exp Eye Res 1984, 38:621-626.
18. BODOR N, WOODS R, RASPER C, KEARNEY P, KAMINSKI JJ - *Soft drugs 3. A new class of anticholinergic agents*. J Med Chem 1980, 23:474-480.
19. FRANCIS RJ, EAST PB, McLAREN SJ, LARMAN J - *Determination of bufuralol and its metabolites in plasma by mass fragmentography and by gas chromatography with electron capture detection*. Biomed Mass Spectrom 1976, 3:281-285.
20. HAMILTON TC, CHAPMAN V - *Intrinsic sympathomimetic activity of β -adrenoceptor blocking drugs at cardiac and vascular β -adrenoceptors*. Life Sci 1978, 23:813-820.
21. HAMMER R, AMIN K, GUNES Z, BROUILLETTE G, BODOR N - *Novel soft anticholinergic agents*. Drug Des Deliv 1988, 2:207-219.
22. HAMMER R, WU WM, SASTRY JS, BODOR N - *Short acting soft mydriatics*. Curr. Eye Res. 1991, 10:565-570.
23. KAMINSKI JJ, BODOR N, HIGUCHI T - *N-Halo derivatives III. Satbilization of nitrogen chlorine bond in N-chloro-amino acid derivatives*. J Pharm Sci 1976, 65:553-557.
24. KAMINSKI JJ, BODOR N, HIGUCHI T - *N-Halo derivatives IV. Synthesis of low chlorine potential soft N-chloramine systems*. J Pharm Sci 1976, 65:1733-1737.
25. MACHIN PJ, HURST DN, OSBOND JM - *β -adrenoceptor activity of the stereoisomers of the bufuralol alcohol and ketone metabolites*. J Med Chem 1985, 28:1648-1651.
26. TÖKÉS B - *Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor II. Sisteme chimice de livrare*, Revista de Medicină și Farmacie - Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle, 1999, 45:277-282.
27. YANG H, WU WM, BODOR N - *Soft drugs 20. Design, synthesis and evaluation of ultrashort acting beta-blockers*. Pharm Res 1995, 12:329-336.

Rolul sinuzitelor maxilare în producerea și întreținerea crizelor de astm bronșic la copii

Ramona Dana Andrei¹, C. Rusnac²

Asocierea dintre astmul bronșic și sinuzită la copii a fost recunoscută cu mai mult de un secol în urmă. Din anii 1980 multe studii au demonstrat că astmul sever, agravat prin coexistența sinuzitei, s-a ameliorat simțitor prin tratamentul medical sau chirurgical al sinuzitei. Deoarece mecanismul de legătură dintre sinuzită și astm nu este încă pe deplin cunoscut, au fost propuse mai multe ipoteze, pentru fiecare existând argumente pro și contra. Studiile recente au pus în evidență prezența limfocitelor activate și a eozinofilelor la copii cu astm bronșic. Pe de altă parte, biopsia sinusală, la pacienți cu sinuzite cronice hipertrofice pune în evidență numărul mare de eozinofile și nivelele crescute de factor stimulator al coloniilor granulocite-macrofage, interleukina-3 și interleukina-5. Toate acestea sugerează că sinuzita poate induce astm bronșic prin stimularea producției de eozinofile și prin aceastea de peptidoleukotriene (LTC₄ și LTD₄) precum și alte elemente cu rol în producerea astmului bronșic.

Cuvinte cheie: astm, eozinofil, citokine

The association between asthma and sinusitis was recognized more than a century ago. Since 1980, several studies have demonstrated that severe asthma improved after coexisting sinusitis was effectively treated either medically or surgically.

Because the mechanism relating sinusitis to asthma is not known, several theories have been suggested. There are data to support each of these hypotheses, and any or all of them may be operative. In view of recent demonstrations of activated lymphocytes and eosinophils in asthmatic airways, it is intriguing that biopsies of chronic hypertrophic sinusitis have revealed increased numbers of eosinophils and increased levels of granulocyte-macrophage colony stimulating factor, interleukin-3, and interleukin-5 compared to control tissue.

These findings suggest that sinusitis might induce asthma by stimulating eosinophil production and activation and thereby supplying peptidoleukotrienes and other asthmagenic eosinophil products.

Key words: asthma, eosinophil, cytokine

Căile respiratorii superioare (nasul și sinusurile paranazale) și căile respiratorii inferioare (arborele traheo-bronșic) sunt strâns legate între ele, nu numai din punct de vedere anatomic și funcțional, dar și ca mod de a reacționa la agresiunile din mediul înconjurător.

Bolile pulmonare se asociază frecvent rinitelor și rinossinuzitelor și adesea otorinolaringologul și pneumologul pediatru sunt puși în fața aceleiași etiopatogenii reflectate în afectarea ambelor segmente ale tractului respirator.

Mulți autori susțin că sinuzitele pot să exacerbeze simptomatologia bolnavilor suferinzi de astm bronșic.^{15,16} 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.^{10,14,20}

Asocierea dintre astmă și sinuzită a fost recunoscută cu mai mult de un secol în urmă. În anii 1920-1930 o atenție deosebită s-a acordat evoluției paralele dintre astm și sinuzită, iar în ultimii 20 ani subiectul a fost din nou în centrul atenției pediatrilor și otorinolaringologilor.⁹

În 1969, Kaufman și Wright⁷ au expus mucoasa nasală și nasofaringiană a 10 pacienți fără afecțiuni pulmonare la particule silicate și au observat creșterea semnificativă a rezistenței căilor respiratorii, determinată prin metoda plestimografică. Acest efect a fost abolit de atropină. O altă evidență clară a relației directe dintre căile respiratorii superioare și inferioare în răspunsul la stimuli interni a fost demonstrată folosind alergene inhalatorii la pacienți cu rinită alergică și astm alergic, cele două grupuri de pacienți având un comportament asemănător.¹²

Rachelefsky și colaboratorii¹³ au raportat un lot de 48 copii cu astm și sinuzită, la care astmul s-a ameliorat simțitor când sinuzita a fost efectiv tratată cu antibiotice și decongestionante.

¹Clinica ORL, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș,
²Clinica Pediatrie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență:
Dr. Ramona Dana Andrei, str. Aleea Săvinești nr. 5/11, Târgu-Mureș

Slavin¹⁷ a urmărit un grup de 33 pacienți cu sinuzită și astm bronșic, dintre care 5 pacienți nu primeau tratament corticosteroid, 10 pacienți prezentau frecvente crize de astm, iar 18 pacienți beneficiau de tratament continuu cu steroizi 20 mg/d. Întregul grup de pacienți a beneficiat de tratament medical intensiv cu decongestionante nasale și tratament antibiotic maxim o lună. Doi dintre acești pacienți au răspuns la tratamentul medical administrat, doi au necesitat antrostomie intranasală, trei pacienți procedeul Caldwell-Luc bilateral, iar 26 pacienți au fost tratați prin sfenoetmoidectomie intranasală bilaterală.

La un procent de 85% din grupul studiat s-a observat o ameliorare subiectivă în evoluția astmului bronșic, iar la 15 pacienți din cei 18 care au beneficiat de tratament continuu cu steroizi, s-a redus doza administrată de la 20 mg/d la 3 mg/d. Toate acestea demonstrează că la copii și nu numai, controlul efectiv al sinuzitei poate determina o marcantă ameliorare a astmului bronșic.^{11,13}

Rolul precis al sinuzitelor în patogeniza astmului bronșic este incomplet elucidat. Nici mecanismele fiziopatologice prin care sinuzitele pot agrava astmul bronșic nu sunt clare. Cele mai invocate teorii care încearcă să elucideze acest lucru sunt:

1. apariția secrețiilor sinusale infectate în căile aeriene inferioare în timpul somnului;
2. intensificarea stimulării vagale în sinusul infectat produce direct bronhospasm;
3. uscarea excesivă a mucoasei căilor respiratorii inferioare prin respirație bucală datorită obstrucției nasale;
4. beta blocajul parțial indus de toxinele microbiene;
5. producția în sinusul afectat de citokine și mediatori ai bronhoconstricției.

Conform primului mecanism, mai sus amintit, s-a arătat că secrețiile nasofaringiene ajung în căile respiratorii inferioare și plămâni în 50% a cazurilor la subiecți normali și 70% a pacienților bolnavi, datorită relaxării epiglotei în timpul somnului.⁵ Oricum, în contradicție cu drenajul purulent sinusal postnasal, sputa celor mai mulți pacienți asmatici este sterilă, iar radiografia pulmonară a pacienților asmatici cu sinuzită nu sugerează pneumonie sau pneumonită.

Totodată ar putea fi o eventuală stimulare vagală, determinată de sinusul infectat, dar nici acest mecanism nu este pe deplin explicat.

Mucoasa căilor respiratorii inferioare poate fi uscată excesiv la pacienții cu sinuzită și astm bronșic; totuși o umidificare a acesteia aduce doar o ameliorare moderată a simptomatologiei, deci nici acest mecanism propus anterior nu aduce explicații suficiente.

Szentivany¹⁸ a demonstrat teoria beta blocajului adrenergic în astmul bronșic care arată că hipersensibilitatea musculaturii bronșice la astmatici s-ar datora diminuării reactivității acestei musculaturii 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 bronhodilație, 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.

Biopsia bronhială și lavajul bronhoalveolar la astmatici pune în evidență limfocitele T CD4+ activate, eozinofile activate (EOSs) și neutrofile, alături de mastocite și macrofage alveolare. Mastocitele activate de complexul antigen-anticorp (IgE) sau de mediatori solubili (formil-methionil-leucil-fenilalanină, f-MLP) nu numai că eliberează histamină, un important bronhoconstrictor, ci produc și eliberează cele mai puternice prostaglandine (PGs), în special PGD₂.^{1,2,6,8}

EOS este o celulă produsă în măduva osoasă care intră în circulație și are o durată de viață de aproximativ 3 zile. Este programată să sufere o dezintegrare în mod gradat numită apoptoză, în principal prin distrucția nucleului de către enzime (endonucleaze). EOS este rapid distrusă prin influența adrenocorticosteroidilor. Când EOS întâlnește factorul stimulator de colonii granulocite-macrofage (GM-CSF), interleukina 3 (IL-3) sau interleukina 5 (IL-5) apoptoza este inhibată, celula devine steroid rezistentă și EOS devine activată. Ea devine hipodensă, este pregătită pentru citotoxicitatea celulară anticorp-dependență și ea va elibera cantități crescute de mediatori, ca răspuns la stimulare.

Receptorul de pe eozinofil (VLA-4) este capabil să interacționeze cu molecula endotelială de adeziune numită molecula de adeziune a celulei vasculare (VCAM-1) din țesutul sinusal sau pulmonar.

Mastocitele, bazofilele și eozinofilele sunt singurele celule derivate din măduvă, pe care le găsim în țesutul pulmonar și care pot transforma acidul arahidonic propriu în cisteinil-leucotriene (LTC₄), care sunt transformate în LTD₄ și apoi în LTE₄.¹

Toate aceste leucotriene (LTs) sunt substanțe ale anafilaxiei (SRS-A) de 1000 de ori mai puternice ca bronhoconstrictori decât histamina.

Administrarea de inhibitori LT la pacienți asmatici reduce obstrucția căilor respiratorii, ceea ce demonstrează că producția cronică de leucotiene este până la urmă responsabilă de bronhoconstricție la astmatici. Este evident de asemenea că LTE₄ determină hiperiritabilitatea căilor respiratorii.

Un recent studiu a arătat că dintr-un grup de pacienți cu astm acut, 85% din 110 pacienți au prezentat o modificare radiologică a unuia sau mai multor sinusuri paranasale.

Tot un raport recent arată aspectele imunohistologice în sinuzita cronică hiperplastică⁴. Biopsia din mucoasa sinusală a fost făcută la 12 pacienți, 6 băieți și 6 fete. Dintre aceștia 11 au fost asmatici și 5 pacienți alergici. S-a observat un infiltrat inflamator predominant cu eozinofile la 10 din cei 12 pacienți.

Nu s-a observat nici o diferență între țesutul normal și cel inflammat, în conținutul de limfocite CD3+ sau CD4+, neutrofile elastază-pozitive sau macrofage CD68+.

Țesuturile cu sinuzită au prezentat o creștere semnificativă de GM-CSF și IL-3, față de țesutul sănătos. S-a observat o corelație între numărul eozinofilelor activate EOSs și celulele trimise de ARN-mesager pentru GM-CSF și IL-3. Concentrația IL-5 a fost semnificativ mărită în țesuturile pacienților alergici.

Luate împreună, observațiile de mai sus ne arată o corelație strânsă între prezența sinuzitei și astmului bronșic. Când sinuzita este efectiv tratată, astmul concomitent pare a fi bine controlat.^{11,12}

Limfocitele TCD4+ activate sunt prezente în ambele țesuturi, pulmonar și sinusal, afectate ale astmaticului, ca și eozinofilele activate.^{3,4}

Țesutul sinusal afectat conține ARN - m pentru GM-CSF și IL-3 și oricare dintre produsele lor este capabil să activeze EOSs.¹⁴ Prin observarea eozinofiliei periferice corelată cu sinuzita¹⁰ reiese că EOSs activate în țesuturile sinusale inflamate, se îndreaptă spre căile respiratorii inferioare unde ele contribuie la obstrucția căilor aeriene prin producția de leukotriene. Pe de altă parte limfocitele T CD4+ activate în țesutul sinusal afectat își pot găsi calea spre plămâni și să determine un răspuns inflamator.¹⁹ Citokinele eliberate din țesuturile sinusului afectat, stimulează eozinofilele circulante EOSs care la fel pot ajunge în țesutul pulmonar.

Este posibil ca în viitorul apropiat să se precizeze definitiv care dintre cele două țesuturi (pulmonar sau sinusal) este mai întâi afectat de inflamație și apoi să se demonstreze mecanismul celular responsabil de asocierea foarte frecventă dintre sinuzită și astmul bronșic la copii.

BIBLIOGRAFIE

1. AUSTEN KF - *Interactions of cells, cytokines, and mediators in bronchial asthma*. Allergy Journal 1994, 15:183-187.
2. AZZAWI M, BRADLEY B, JEFFERY PK et al - *Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma*. Am J Resp Dis 1990, 142: 1410-3.
3. CORRIGAN CJ, KAY AB - *CD-4 T-lymphocyte activation in acute severe asthma. Relationship to disease severity and atopic status*. Am J Resp Dis 1990, 141:970-977.
4. HANILOS DL, LEUNG DYM, WOOD R et al - *Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3*. Journal Allergy Clinical Immunology 1993, 92: 39-48.
5. HUXLEY EJ, VIROSLOV J, GRAY WR et al - *Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness*. Am J Med 1978, 64: 564-568.
6. JEFFERY PK, WALDLAW AJ, NELSON FC et al - *Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity*. Am J Resp Dis 1989, 140: 1745-53.
7. KAUFMAN J, WRIGHT GW - *The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man*. Am J Resp Dis 1969, 100: 626-630.
8. KAY AB - *Asthma and inflammation*. Journal Allergy Clinical Immunology 1991, 87: 893-910.
9. MINOR MW, LOCKEY RF - *Sinusitis and asthma*. South Medical Journal 1987, 80: 1141-7.
10. NEWMAN LJ, PLATTS-MILLS TAE, PHILLIPS D et al - *Chronic sinusitis: relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia*. JAMA 1994, 271: 363-367.
11. NISHIOKA GJ, COOK PR, DAVIS WE et al - *Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma*. Otolaryngology Head Neck Surgery 1994, 110: 494-500.
12. PERMUTT S, ROSENTHAL RR, NORMAN PS et al - *Bronchial challenge in ragweed sensitive patients*. In: Austen KF, Lichtenstein LM, editors Asthma: physiology, immunopharmacology, and treatment. New York, New York: Academic Press, 1977: 265-281.
13. RACHELEFSKY GS, KATZ RM, SIEGEL SC. - *Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children*. Pediatrics 1984, 73: 526-529.
14. ROSSI OV, LAHDE S, LAITINEN J et al - *Contribution of chest and paranasal sinus radiographs to the management of asthma*. Interne Archives Allergy Immunology 1994, 105: 96-100.
15. ROTHENBERG ME, PETERSEN J, STEVENS RL et al - *IL-5 dependent conversion of normodense human eosinophils to the hypodense phenotype uses 3T3 fibroblasts forenhanced viability, accelerated hypodensity and sustained antibody-dependent cytotoxicity*. J Immunol 1989, 143: 2311-2316.
16. SILBERSTEIN DS, OWEN WF, GASSON JC et al - *Enhancement of human eosinophil cytotoxicity and leukotriene synthesis by biosynthetic (recombinant) granulocyte-macrophage colony stimulating factor*. J Immunol 1986, 137: 3290-4.
17. SLAVIN RG - *Relationship of nasal disease and sinusitis to asthma*. American Allergy 1982, 49: 76-80.
18. SZENTIVANY A. - *The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma*. Journal Allergy 1968, 42: 203-232.
19. WALKER C, VIRHOW JC, BRUJINZEEL PLB, BLASER K. - *T cell subsets and their soluble products regulate eosinophilia in allergic and non allergic asthma*. J Immunol 1991, 146: 1829-1835
20. WEISS JW, DRAZEN JM, MCFADDEN ER JR et al - *Comparative bronchoconstrictor effects of histamine, leukotriene C, and leukotriene D in normal human volunteers*. Trans Association American Physicians 1982, 95: 30-35.

Calcificarea materialelor biologice stabilizate, utilizate în înlocuiri valvulare cardiace

D. Iorga¹, H. Suciu¹, C. Chivu¹, C. Eșanu², Odetă Zeceș²

Calcificarea ocupă un spectru larg în patologia cardiovasculară, limitând timpul de funcționalitate și producând pe termen lung disfuncția bioprotezelor valvulare cardiace.

Cercetările actuale au ca obiectiv elucidarea dezvoltării acestui proces biochimic și în același timp găsirea unor mijloace optime de prevenție și terapie.

Bolile valvulare cardiace cauzate de procesul de calcificare sunt variate și ocupă din punct de vedere clinic un loc important în patologice: stenoza aortică, stenoza și insuficiența mitrală.

Calcificarea se consideră a fi cauza majoră a disfuncției bioprotezelor din pericard și valvelor aortice porcine stabilizate în glutaraldehidă (GA).

Se consideră că pretratarea bioprotezelor valvulare cu compuși chimici de tipul extractelor de fosfolipide, difosfonaților și etanhidroxidifosfonaților poate inhiba calcificarea tisulară.

Calcificarea tisulară poate fi accelerată "in vivo" cu ajutorul implantelor subcutanate de biomateriale (la animale mici) ceea ce facilitează elucidarea patofiziologiei calcificării bioprotezelor valvulare și a ipotezelor pentru prevenirea și inhibarea calcificării.

Cuvinte cheie: calcificare, biomateriale, stabilizare, bioproteze valvulare

Calcification occupies a large spectrum in cardiovascular pathology, limiting the functional time and inducing cardiac valvular bioprosthesis disfunction at long time.

Recent research aims at clarifying the development of this biochemical process and at the same time at finding optimal means for prevention and therapy.

Cardiac leaflets caused by the calcification process are various and occupy, from a clinical point of view, an important place in pathology: aortic stenosis, stenosis and mitral failure.

Calcification is considered to be the major cause of malfunction of bovine pericardium bioprosthesis and glutaraldehyde (GA) stabilized porcine aortic valves.

Chemical treatment of valvular bioprosthesis with chemical compounds such as: phospholipidic extracts, diphosphonates and ethanhydroxidiphosphonates are able to control the tissue calcification process.

Tissue calcification can be accelerated "in vivo" with subcutaneous implants (in the case of small animals) of biomaterials which facilitates the determination of pathophysiology of valvular bioprosthesis calcification and the hypothesis for calcification prevention and inhibition.

Key words: calcification, biomaterials, stabilization, valvular bioprosthesis

Calcificarea ocupă un spectru larg în patologia cardiovasculară, limitând timpul de funcționalitate și ca urmare producând disfuncția bioprotezelor valvulare cardiace. Cercetările actuale au demarat pentru a elucida dezvoltarea acestui proces biochimic și în același timp găsirea terapiei optime de prevenție¹⁵.

Biomaterialele care au la bază țesuturi biologice sunt în mod particular supuse proceselor degenerative, atât prin intervenția unor enzime hidrolitice (colagenaze), cât și prin procesul de calcificare¹⁶.

Calcificarea tisulară, asociindu-se atât cu celule devitalizate cât și cu fibrele de collagen¹⁴ se consideră a fi un proces multifactorial^{1,10}.

Patologia moleculară a procesului de calcificare în țesuturi conjunctive presupune cunoașterea mecanismelor prin care au loc depuneri de săruri insolubile, pe două structuri biochimice distincte: a) veziculele matriciale și resturile de membrane celulare ce se pot forma din celulele conjunctive degenerate și b) fibrele de collagen.

Legătura dintre cele două structuri nu este clară, dar se consideră că în țesuturile conjunctive, primele semne de calcificare apar asociate cu structurile veziculare și membranare, iar ulterior are loc calcificarea collagenului. Studii pe diferite modele experimentale au demonstrat faptul că aceste componente pot calcifica și independent (fibroblaste izolate în cultură și membrane de collagen acelulare). Mecanismele moleculare ale calcificării patologice nu sunt diferite de cele ale calcificării normale (os, cartilajiu); mai curând diferă tipul de țesut care calcifică (biomateriale derivate din țesuturi conjunctive, artere,

¹Centrul de Boli Cardiovasculare, Clinica de Chirurgie Cardiovasculară Târgu-Mureș
Departamentul de Cercetare

²Student, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș
Adresa pentru corespondență: D. Iorga - Centrul de Boli Cardiovasculare, Clinica de Chirurgie Cardiovasculară Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 50, cod 4300, România

discuri intervertebrale etc.) și amplitudinea acestui proces ireversibil⁴.

În general, factorii determinanți ai mineralizării sunt corelați cu metabolismul, structura și chimia implantului. De asemenea, mineralizarea biomaterialelor este în general legată de o intensă deformare mecanică și flexibilitate a implantului.

Localizarea și extinderea procesului de calcificare este foarte bine examinată prin radiografie, spectroscopie de absorbție atomică, microscopie înaltă (utilizează colorația von Kossa pentru fosfat de calciu), microscopie cu transmisie electronică, microscopie electronică de scanare precum și analize cu raze X cu energii de dispersie.

Pretratarea cu GA facilitează clar mineralizarea țesutului biologic, dar procesul biochimic de care depinde cross-linkarea celulelor și colagenului nu se cunoaște încă.

Prezența GA reziduale în biomaterialul pericardic a fost considerată una din cauzele principale de generare a unor reacții citotoxice și de fibrozare¹¹ respectiv de inițiere a calcificării⁵. Studii recente au arătat că neutralizarea cu ajutorul aminoacizilor poate reduce cantitatea de GA reziduală din țesut.

Una din alternativele la stabilizarea chimică cu GA a materialelor biologice ar fi tratarea acestora cu alcool izopropilic ceea ce ar conduce la o scădere a incidenței sau a gradului de calcificare¹⁴. Creșterea durabilității tisulare a fost obținută prin dezvoltarea unor procese chimice ce includ: cross-linkajul și inhibitorii calcificării, dar obținerea unei durate de viață mai mare de 10 ani pentru acești înlocuitori valvulari rămâne a fi elucidată în viitor.

Bioprotezele aortice porcine și din pericard bovin, stabilizate în GA sunt în prezent frecvent utilizate în tratamentul chirurgical al bolilor valvulare cardiace și au o biodisponibilitate și biocompatibilitate foarte bună dar totodată și tendința de a se degenera și calcifica.

Degenerarea tisulară primară datorată calcificării intrinseci valvulare este cauza frecventă a disfuncției bioprotezelor valvulare aortice porcine, (necesitând reintervenții) și poate produce chiar decese (20 – 25%) în cazul adulților, la 7-10 ani postoperator, cu o frecvență mai mare în cazul copiilor.

Urmărirea timp de 10 ani de la implantare arată că un procent de 20 – 30% din valvele aortice porcine implantate în poziție aortică sau mitrală prezintă insuficiență primară. Incidența deteriorării valvulare scade la 4-5 ani de la urmărirea la adulți, fiind marcat accelerată la copiii, adolescenții și adulții tineri (insuficiența bioprotezelor cauzată de calcificare nu poate fi prevenită în prezent).

Trăsăturile morfologice, cinetice și gradul acumulării de mineral în pericardul bovin stabilizat în GA sunt similare cu ale valvei aortice porcine. În cazul bioprotezelor pericardice, depozitele de calciu apar sub forma unor noduli care evoluează, și ulterior se dispun sub forma unor adevărate plăci de dimensiuni mari.

Din punct de vedere patogenetic regurgitarea, secundară formării nodulilor de calcificare este o cauză

frecventă de insuficiență; stenoza pură datorată calcificării valvulelor este de asemenea frecventă.

Macroscopic, calcificarea bioprotezelor începe din aria de flexiune a valvulelor, unde deformarea este maximă. Depozitele de calciu din bioprotezele valvulare sunt localizate la nivelul comisurilor și la nivel bazal, acestea reprezentând situsurile de solicitare mecanică maximă, asocierea cauzală dintre stres și calcificare fiind cunoscută în procesele fiziologice care se petrec în os și cartilajiu.

Studiile recente relevă faptul că valvele calcificate și incompetente au un conținut mediu de calciu de 113 μg/mg și pot fi urmărite în medie 87 de luni.

Totodată s-a constatat că multe bioproteze sunt necalcificate chiar după 10 ani de funcționare.

Datele demonstrate de variate modele care implică extinderea procesului de mineralizare tisulară sunt determinate de diferiți factori care includ: vârsta, (nu și statusul imunologic) stabilizarea chimică cu GA ce induce cross-linkarea și deformarea mecanică a țesutului.

Implantele subcutanate de materiale biologice colagenice la șobolani tineri, sunt utilizate pentru a induce o calcificare accentuată in vivo, având ca obiectiv investigarea factorilor patofiziologici implicați în procesul de degenerare a valvelor cardiace confecționate din țesuturi biologice (procesul de degenerare fiind indus de calcificare), cât și efectele stabilizării cu GA asupra calcificării tisulare.

Se urmărește să se facă o prevenire completă a mineralizării și chiar o inhibiție a acesteia, ceea ce va avea un impact important asupra prognosticului pacientului.

În prezent, tot mai multe descoperiri clinice și experimentale crează noi mijloace de prevenire a calcificării bioprotezelor valvulare cardiace.

Aceste descoperiri științifice pot avea aplicabilitate directă în prevenirea calcificării biomaterialelor cardiovasculare. Atât designul cât și confecționarea bioprotezelor au ca obiectiv creșterea durabilității și rezistenței acestora la calcificare.

În viitor, evenimentele precoce legate de calcificare pot fi direct apreciate pentru prevenirea mineralizării.

Folosind modele experimentale pe animale, au fost testate diferite tehnici de a inhiba sau limita instalarea și dezvoltarea proceselor degenerative descrise mai sus.

Micșorarea stresului la care este supus biomaterialul a fost studiată prin aplicarea unor variate designuri ale suportului valvular (cu profil redus și inel flexibil), iar recent a fost descrisă o valvă fără suport (greafa liberă de pericard stabilizat cu GA 0,7% în tampon de bicarbonat și magneziu) în poziție mitrală, cu performanțe hemodinamice remarcabile, implantată la 18 pacienți.

Țesutul pericardic satbilizat în soluție de GA 0,7%, cu tampon de bicarbonat și magneziu, timp de 5-10 minute, a fost testat prin implantare subcutanată la animale mici. După explantare, calcificarea tisulară a fost minimă, iar conținutul total de calciu a fost

comparabil cu cel din tehnica standard (GA 0,7% în tampon fosfat pH7,4, timp de 5-10 minute). Postoperator, în perioada de urmărire de 70 de luni, nu a fost detectată nici o calcificare valvulară⁴.

Pentru prevenirea intervenției proteazelor în degenerarea biomaterialelor au fost testate diferite amestecuri de inhibitori de proteaze, cu rezultate bune pe modelele experimentale¹⁷. Folosirea unor agenți de stabilizare ce nu conțin aldehide a fost testată, dar nu există încă confirmarea clinică a eficacității acestui tratament¹³.

Inhibarea calcificării a fost studiată pe multiple planuri: încercări de a extrage fosfolipidele din biomaterial folosind diferiți agenți chimici ca: sodium dodecyl sulphate sau TritonX100², imobilizarea în țesut a unor compuși ce pot opri proliferarea precipitării hidroxiapatitei⁹, precum Al³⁺ sau Fe³⁺, incubarea în acid aminooleic a țesutului fixat⁶, folosirea unor inhibitori de fosfataze⁷, administrarea unor inhibitori ai formării acidului gamacarboxiglutamic¹², ș.a.

Strategiile alternative aduc în discuție inhibitorii specifici ai calcificării biomaterialelor pretratate chimic. S-a constatat că mineralizarea valvelor aortice porcine implantate subcutanat la șobolanii în creștere poate fi inhibată sistematic de administrarea difosfonaților.

Compușii difosfonați pot fi potențiali inhibitori ai calcificării, prin inhibarea formării cristalelor de fosfat de calciu și sunt utilizați în terapia bolilor metabolismului osos, putând avea severe și ireversibile efecte adverse în metabolismul calciului din oase.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDERSON HC – *Calcific diseases; a concept*. Arch Pathol. Lab. Med, 1983, 107:341-348
2. ARBUSTINI E, JONES M, MOSES RD et al – *Modification by the Hancock T6 process of calcification of bioprosthetic cardiac valves implanted in sheep*. Am J Cardiol, 1984, 53:1388-1396.
3. COURTNEY JM, LAMBA NMK – *Biomaterials for blood contacting applications*. Biomaterials, 1994, 15:737-741
4. DEAC R, SIMIONESCU D, DEAC D – *New evolution in mitral physiology and surgery; mitral stenosis pericardial valve*. Annals of Thoracic Surgery, 1995, 60:S433-S438.
5. GRABENWOGER M, SIDER J, WOLNER E – *Impact of glutaraldehyde on calcification of pericardial bioprosthetic heart valve material*. Annals of Thoracic Surgery, 1996, 62:772-775.
6. HALL JD, WHITLARK J, HORSLEY S et al. – *Antimineralization of bioprostheses: an improved amino-oleic acid technique*. American Society for Artificial Internal Organs Meeting, New Orleans, 1993, p.93.
7. HIRST D, SCHOEN FJ, LEVY RJ – *Effect of metallic ions and diphosphonates in inhibition of pericardial bioprosthetic tissue calcification and associated alkaline phosphatase activity*. Biomaterials, 1993, 14, 371-377
8. KIM KM – *Apoptosis and calcification*. Scanning Microscopy International, 1995, 9: 1137-1178.
9. LEVY RJ, SCHOEN FJ, FLOWERS WB et al – *Initiation of mineralization in bioprosthetic heart valves: studies of alkaline phosphatase activity and its inhibitions by AlCl₃ or FeCl₃ preincubations*. Journal of Biomedical Materials Research, 1991, 25:905-935
10. ORRENIUS S, MCCONKEY DJ, JONES DP et al – *Calcium activated mechanisms in toxicity and programmed cell death*. ISI Atlas of Science-Pharmacology, 1988, 319-324
11. PETITE H, DUVAL JL, FREI V – *Cytocompatibility of calf pericardium treated by glutaraldehyde and by acyl azide methods in an organotypic culture model*. Biomaterials, 1995, 16:1003-1008.
12. PIERCE WS, DONACHY JH, ROSENBERG G – *Calcification inside artificial hearts: inhibition by warfarin sodium*. Science, 1980, 208: 601-603.
13. SHEN SH, SHUNG HW, TU R et al – *Characterisation of a polyepoxy compound fixed porcine heart valve bioprostheses*. Journal of Applied Biomaterials, 1994, 5:159-162.
14. SCHOEN FJ, FERNANDEZ J, GONZALES-LAVIN L et al – *Causes of failure and pathologic findings in surgically removed Ionescu-Shiley standard bovine pericardial valve bioprostheses; emphasis on progressive structural deterioration*. Circulation, 1987, 76:618-627
15. SCHOEN FJ, HARASAKI H, KIM KM – *Biomaterial-associated calcification: pathology, mechanisms and strategies for prevention*. Journal Biomedical Materials Research. Applied Biomaterials, 1988, 22:11-36.
16. SIMIONESCU D, SIMIONESCU AGNETA, DEAC R – *Biomaterialele și matricea extracelulară*. Sesiunea SNBC, 1995, vol.rez.31,51
17. SIMIONESCU D, DEAC R, SIMIONESCU AGNETA – *Inhibition of extracellular-matrix degrading proteases in pericardial-derived cardiovascular bioprostheses*. Journal of Materials Science, 1994, 5:748-751.
18. VEMURA H, YAGINARA T, KAWASHIMA Y – *Intrapulmonary reconstruction of pulmonary arteries using heterologous pericard roll*. Annals of Thoracic Surgery, 1995, 59:1464-1470

Dispepsia funcțională - probleme actuale de diagnostic și tratament

Terezia Crăciun Mureșan, Diana Pop Petre, A. Alecu

Dispepsia se definește ca durere sau disconfort localizate la nivelul etajului abdominal superior, simptome grupate în sindroame și datorate afectării tubului digestiv. Dacă simptomele au o durată mai mare de câteva săptămâni dispepsia este considerată cronică. Prevalența sindroamelor dispeptice în populația generală este de 15-50%, din care aproximativ 25% sunt de natură organică, restul fiind funcționale. Dintre pacienții cu simptome dispeptice doar o minoritate se adresează medicului de familie, cei cu o preocupare accentuată față de prezența acuzelor subiective. În strategia diagnostică a dispepsiei pe primul plan se situează diferențierea naturii organice sau funcționale a bolii, în acest sens simptomatologia fiind fără valoare predictivă, impunându-se explorarea paraclinică. Studiile demonstrează că endoscopia digestivă superioară urmată de instituirea tratamentului medicamentos este preferabilă prescrierii tratamentului orb, deși această strategie este mai costisitoare. Dar, în aceste condiții există posibilitatea reducerii semnificative a consumului de medicamente, a consultațiilor medicale și a zilelor de incapacitate temporară de muncă. Recomandările privind strategia de diagnostic și tratament a dispepsiei funcționale sunt rezumate în algoritmul prezentat.

Cuvinte cheie: dispepsia funcțională, diagnostic, tratament, medicina de familie.

The dyspepsia is defined as a pain or discomfort in the upper abdomen, symptoms that are grouped in syndromes and due to the digestive tract affections. If the symptoms are older than a few weeks the dyspepsia is considered chronic. The prevalence of the dyspeptic syndromes in the general population is 15-50%, of which approximately 25% are organic and the others are functional. Only a minority of the patients with dyspeptic symptoms ask for the family doctor, the ones with an intense preoccupation for their symptoms. In the diagnostic strategy of the dyspepsia the most important is the differentiation between the organic or functional nature of the disease, the symptoms having no without predictive value, the paraclinic assessment being necessary. The studies demonstrate that the superior digestive endoscopy followed by the drug treatment is preferred than the blind drug treatment, even if this strategy is more expensive. But in these conditions there is the possibility to decrease the drug consumption, the number of medical consults and the days with work incapacity. The recommendations concerning the diagnostic and treatment strategy of the functional dyspepsia are summarized in the algorithm.

Key words: Functional dyspepsia, diagnostic, treatment, family medicine

Prin dispepsie înțelegem orice simptom episodic sau persistent care îl face pe medic să se gândească la tractul digestiv superior. În general simptomele persistă câteva săptămâni sau luni până sunt etichetate "sindrom dispeptic", dar cronicitatea nu este o caracteristică obligatorie a dispepsiei¹. Definiția actuală unanim acceptată pe plan internațional a dispepsiei funcționale este aceea de durere cronică sau recurentă și disconfort localizate la nivelul etajului abdominal superior, simptome datorate afectării tubului digestiv². Sindroamele dispeptice funcționale nu prezintă cauze organice decelabile prin examen clinic și explorări paraclinice. Nu fac parte dintre aceste sindroame tulburările funcționale esofagiene (spasmul esofagian difuz și achalazia), diskineziile biliare și tulburările funcționale intestinale (intestinul iritabil)¹.

În prezent dispepsiile funcționale sunt clasificate în patru grupe clinice (Roma 1994):

1. *Dispepsia reflux like*, cu simptome retrosternale (pirozis și regurgitare acidă) și de etaj abdominal superior

2. *Dispepsia ulcer like*, cu simptome de ulcer (durere epigastrică localizată, ritmată de orarul alimentar, durere cu debut a jeun calmată de ingestia de alimente, antiacide sau antisecretorii, durere periodică cu remisiuni și recăderi, care uneori trezește pacientul din somn, atribuită alterării funcției secretorii a stomacului cu absența modificărilor endoscopice organice)

3. *Dispepsia dismotilitate like*, cu simptome sugestive pentru stază gastrică (disconfort și plenitudine în etajul abdominal superior, adesea accentuate de alimentație, sațietate precoce, greață, eructații, vărsături recurente și balonare în etajul abdominal superior),

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

Adresa de corespondență: Dr. Terezia Mureșan, Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

simptome atribuite alterării funcției motorii a stomacului.

4. *Dispepsia neclasificabilă*, cu simptome care nu pot fi încadrate în nici una dintre formele anterioare de dispepsie.^{5,6,11}

Prevalența simptomelor dispeptice în populația generală variază în limite largi, 15-50%, din care aproximativ 75% sunt dispepsii funcționale. Ea este mai frecventă la adultul tânăr, dar se regăsește și la vârstnici. Dintre pacienții cu acuze dispeptice doar o minoritate se adresează medicului, restul considerându-se sănătoși. Explicația se găsește în comportamentul maladiv, caracteristică de personalitate dobândită în copilărie, care constă dintr-o preocupare accentuată față de prezența simptomelor, ceea ce determină solicitarea ajutorului medical.

Criteriile de diagnostic ale dispepsiei funcționale sunt (Roma 1994):

1. durerea sau disconfortul în abdomenul superior minimum 3 luni
2. absența oricărui semn clinic, biochimic, endoscopic și ultrasonografic de boală organică

În strategia diagnostică a acestei afecțiuni pe primul plan se situează diferențierea dintre natura organică sau funcțională a dispepsiei. Simptomatologia nu are valoare predictivă pentru o anumită etiologie, impunându-se explorarea paraclinică¹¹. Bateria de explorări cuprinde: teste hematologice, teste biochimice, examen coproparazitologic, pasaj baritat, ecografie abdominală și determinarea acidității gastrice (provocate sau nocturne). În ceea ce privește endoscopia digestivă superioară, în funcție de condițiile sociale, economice și legislative, există două posibilități decizionale:

1. Practicarea de la început a endoscopiei digestive superioare la toți pacienții

2. Practicarea endoscopiei digestive superioare numai după patru săptămâni de tratament de probă (la pacienți tineri, sub 45 de ani, și fără factori de risc pentru o boală malignă)

În absența evidențierii unor cauze organice ale dispepsiei se impune efectuarea explorărilor paraclinice pentru relevarea tulburărilor funcționale, accesibile în prezent doar unui număr mic de pacienți în clinici supraspecializate:

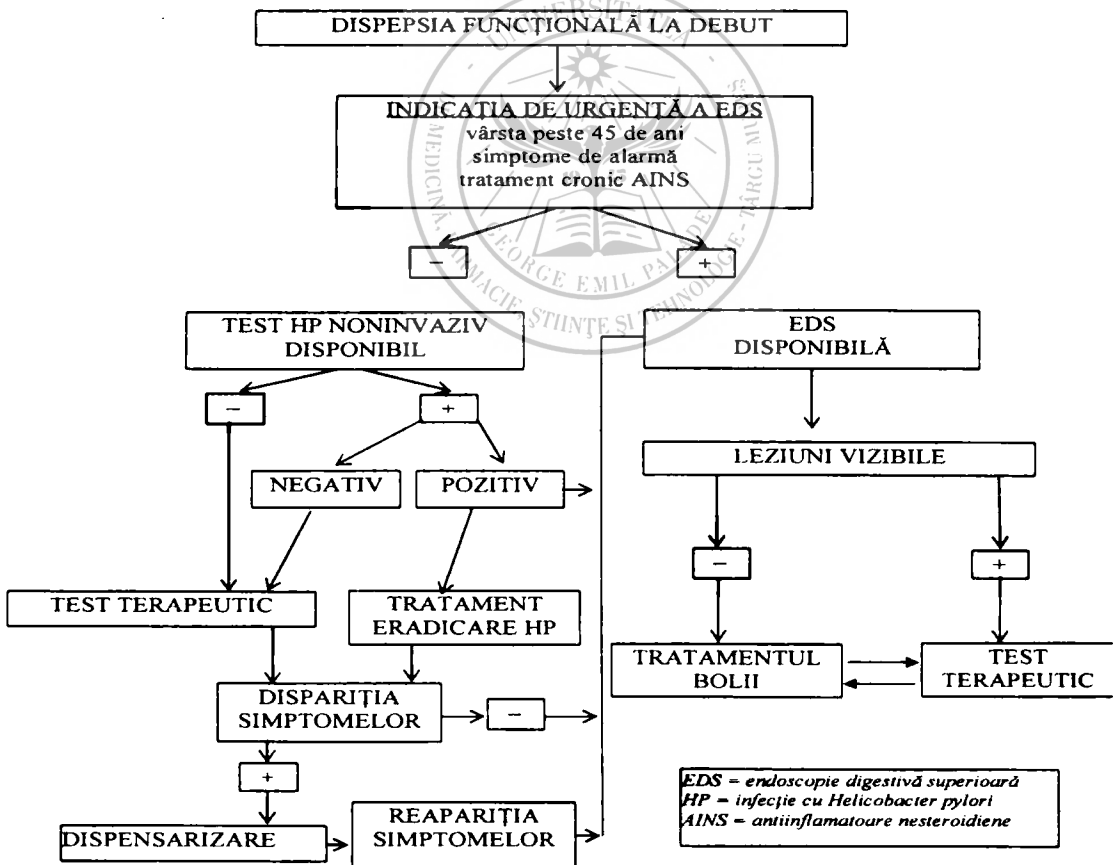


Figura 1. Algoritm de diagnostic și tratament al dispepsiei funcționale în medicina de familie Legendă: EDS= endoscopie digestivă superioară, HP = infecție cu Helicobacter pylori, AINS = antiinflamatoare nesteroidiene

3. pH-metria esofagiană
4. manometria esofagiană
5. scintigrafia gastrică cu ^{99m}Tc (studiul timpului de evacuare a stomacului)
6. ecografia Doppler (studiul evacuării gastrice și a pasajului transpiloric)
7. barostatul (studiul pragului sensibilității gastrice la distensie)
8. electrogastrografia
9. impedanța gastrică
10. chestionarul psihologic (Minnesota).

Aceste explorări paraclinice reușesc să obiectiveze cauza funcțională a dispepsiei. În general ele sunt indicate și minuțios efectuate la pacienții peste vârsta de 45 de ani, cu simptome severe, cu suspiciunea de boală organică, de neoplasm sau de rezistență la tratament.

Diagnosticul diferențial al dispepsiei funcționale se face cu:

11. boala de reflux gastroesofagian
12. sindromul intestinului iritabil
13. tulburările funcționale din diabetul zaharat
14. tulburările funcționale din bolile neurologice
15. tulburările funcționale din colagenoze
16. miopatii
17. sindroamele paraneoplazice
18. aerofagia

În majoritatea lor pacienții dispeptici sunt diagnosticați și tratați la nivelul asistenței medicale primare, unde se simte necesitatea unei metode diagnostice și terapeutice simple și eficiente, corespunzătoare din punct de vedere financiar¹⁴. Dar, medicii de familie care trebuie să stabilească diagnosticul și să trateze dispepsia funcțională sunt confrunțați cu mai multe întrebări:

1. Este corect diagnosticul de dispepsie funcțională în absența examenului endoscopic?
2. Este indicat examenul endoscopic la pacienții cu dispepsie funcțională în absența altor modificări patologice importante?
3. Este utilă efectuarea testelor de detectare a infecției cu *Helicobacter pylori*?

Strategia diagnostică și terapeutică a dispepsiei funcționale este individualizată, momentele decizionale fiind rezumate în algoritmul din figura 1.^{3,7,10}

Se recomandă efectuarea endoscopiei digestive superioare la pacienții cu dispepsie recent debutată, cu vârsta peste 45 de ani, cu simptome alarmante și la pacienții care consumă frecvent sau cronic antiinflamatoare nesteroidiene⁸. Dacă efectuarea endoscopiei digestive superioare de urgență nu este indicată se recurge la testul noninvasiv de determinare a infecției cu *Helicobacter pylori*. Dacă acest test nu este disponibil, medicul de familie va prescrie empiric un tratament medicamentos care reduce secreția acidă, existând însă riscul de polipragmazie sau de administrare a unui tratament incorect. La pacienții cu test negativ pentru infecția cu *Helicobacter pylori* este justificată o probă terapeutică cu antiacide și

prokinetice. Dacă pacientul este pozitiv pentru infecția cu *Helicobacter pylori* și listele de așteptare ale cabinetelor de endoscopie sunt lungi, nefiind posibilă programarea imediată a pacientului se recomandă un tratament de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori*^{4,12}. Astfel, numărul de endoscopii digestive superioare se va reduce, deoarece doar pacienții cu rezistență la tratament sau cei cu recidivă a simptomelor vor necesita această investigație.

Studiile au demonstrat că endoscopia digestivă superioară imediată urmată de instituirea tratamentului medicamentos este preferabilă tratamentului orb, dar această strategie este mult mai costisitoare. În aceste condiții este posibilă însă o reducere semnificativă a consumului de medicamente, a consultațiilor medicale și a zilelor de concediu medical.

BIBLIOGRAFIE

1. AGREUS L, SVARSDUDD K, NYREN O et al - *Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time*. *Gastroenterology* 1995, 109:671-680
2. AGREUS L, TALLEY N - *Challenges in managing dyspepsia in general practice*. *BMJ* 1997, 315:1284-1288
3. BYTZER P, MOLLER HANSEN J, HAVELUND T et al - *Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient: the value of clinical judgement*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996, 8:359-363
4. GILVARY J, BUCKLEY MJM, BEATIE S et al - *Eradication of Helicobacter pylori affects symptoms in non-ulcer dyspepsia*. *Scand J Gastroenterol* 1997, 32:53-540
5. HEADING RC - *Upper gastrointestinal symptoms in general practice: a multicenter UK study*. *J Drug Dev Clin Pract* 1995, 7:109-117
6. KANG JY, HO KY, YEOH KG et al - *Chronic upper abdominal pain due to duodenal ulcer and other functional causes: its localization and nocturnal occurrence*. *J Gastroenterol Hepatol* 1996, 11:515-519
7. LASSEN AT, BYTZER P, SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL OB: *Helicobacter pylori testing or prompt endoscopy for dyspeptic patients in primary strategies. A randomized control trial of two management strategies*. *Scand J Gastroenterol* 1997, 32 (suppl.224) F93
8. MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, OMORIAN C et al - *Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht consensus report*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997, 9:1-2
9. PASCU O - *Gastroenterologie*. Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca 1999
10. PATEL P, KHU USI S, MENDALL MA et al - *Prospective screening of dyspeptic patients by Helicobacter pylori serology*. *Lancet* 1995, 346:1315-1318
11. SANDVIK AK, BRENNAN E et al - *The predictive value of history in dyspepsia*. *Scand J Gastroenterol* 1990, 25:689-697
12. SHEN BS, LIN CY, SHIESH SC et al - *Long-term outcome of triple therapy in Helicobacter pylori - related non-ulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment*. *Am J Gastroenterol* 1996, 91:441-447
13. TALLEY NJ, COLIN-JONES D, KOCH M et al - *Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnoses and management*. *Gastroenterology Int* 1991, 4:145-160
14. WHITTAKER MJ, BRUN J, CARRELY F - *Controversy and consensus in the management of upper gastrointestinal disease in primary care*. *Int J Clin Pract* 1997, 51:239-243

Infecția cu *Helicobacter pylori* și cancerul gastric

Diana Pop Petre, Tereza Crăciun Mureșan, Rodica Rediș, Dana Herța

Legătura dintre infecția cu *Helicobacter pylori* și cancerul gastric preocupă intens lumea cercetătorilor, numeroasele studii publicate în ultimii ani încercând să clarifice relația dintre acest microorganism și carcinogeneza gastrică. Eforturile gastroenterologilor s-au concentrat asupra studiilor epidemiologice, studiilor anatomopatologice, reproducerea bolii la animale de experiență și screening populațional. Cercetările epidemiologice demonstrează asocierea dintre infecția cu *Helicobacter pylori* și cancerul gastric. Studiile anatomopatologice, care au investigat relația dintre infecția cu *Helicobacter pylori*, cancerul gastric și gastrita cronică, confirmă puternica asociere dintre infecția cu această bacterie și carcinogeneza gastrică. modelele experimentale pe animale studiate de către trei echipe de cercetători japonezi demonstrează că infecția îndelungată cu *Helicobacter pylori* poate duce la apariția adenocarcinomului gastric la rozătoarele mongole. Studii privind scăderea riscului de cancer gastric după eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* nu au fost efectuate până în prezent, fiind necesare în viitor screening-uri populaționale pentru a confirma și cuantifica rolul jucat de acest microorganism în cancerul gastric. În concluzie infecția cu *Helicobacter pylori* este un factor de risc pentru cancerul gastric, deci odată descoperită trebuie tratată.

Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori*, cancerul gastric, risc

The connection between Helicobacter pylori infection and gastric cancer is an important issue in the research community, the great number of studies reported over the last years trying to shed some light on the relation between Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. Epidemiological studies, histopathological studies, populational screening and animal models were assessed. Epidemiological research shows an association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer and so do histopathological studies that focus on Helicobacter pylori infection, gastric cancer and chronic gastritis. Animal models used by three separate research groups from Japan show that chronic Helicobacter pylori infection may lead to gastric adenocarcinoma in Mongolian gerbils. The decrease of gastric cancer risk after the eradication of Helicobacter pylori has studied yet and populational screening is necessary in order to confirm and quantify the role of this microorganism in gastric carcinogenesis. In conclusion, Helicobacter pylori infection is a risk factor for gastric cancer, therefore whenever discovered, it must be treated.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastric cancer, risk

Cu toate progresele pe care medicina contemporană le-a cunoscut în ultimele decenii, cancerul gastric rămâne un domeniu în care ipotezele se succed cu rapiditate, iar morbiditatea și mortalitatea prin această boală rămân încă ridicate. Cercetările privind etiopatogeneza cancerului gastric au ca obiectiv principal identificarea factorilor de risc. Odată cu descoperirea *Helicobacter pylori*, în carcinogeneza gastrică apare o nouă ipoteză patogenetică, bacteria fiind considerată veriga inițială ce declanșează un lanț patogenetic complex, ce are ca leziune finală cancerul gastric.⁵

Relația dintre infecția cu *Helicobacter pylori* și cancerul gastric preocupă intens lumea gastroenterologilor, numeroasele studii publicate în ultimii ani încercând să clarifice relația dintre infecția cu acest microorganism și carcinogeneza gastrică. Eforturile cercetătorilor s-au focalizat spre studii epidemiologice, studii anatomopatologice, modele experimentale cu reproducerea bolii la animale și screening populațional.

Majoritatea studiilor epidemiologice demonstrează asocierea dintre infecția cu *Helicobacter pylori* și cancerul gastric.^{3,2} Deoarece prevalența cancerului gastric variază în funcție de zonele geografice, ipoteza factorilor de mediu nu poate fi exclusă. Dar prezența *Helicobacter pylori* în procesele inflamatoare cronice ale stomacului a determinat orientarea cercetărilor și în direcția rolului jucat de această bacterie în carcinogeneza. Astfel s-a studiat incidența infecției cu

⁵Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresă pentru corespondență: Diana Pop Petre, Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38, 4300 Târgu-Mureș

Helicobacter pylori la copiii din zonele geografice cu prevalență mare a cancerului gastric, studiile sugerând că infecția cronică, din copilărie, poate fi responsabilă de incidența crescută a bolii.

De asemenea, cercetările epidemiologice au demonstrat că, deși incidența adenocarcinomului gastric noncardial a scăzut constant, în paralel cu scăderea prevalenței infecției cu *Helicobacter pylori*, rata adenocarcinomului de esofag și cardiac a crescut foarte mult în ultimele decenii în țările industrializate. Rolul infecției cu *Helicobacter pylori* în apariția acestor tumori cu incidențe divergente a fost studiat în Statele Unite, fără a se putea însă stabili dacă eradicarea infecției poate fi asociată cu creșterea prevalenței adenocarcinomului de esofag și cardiac în țările industrializate.

În prezent se știe că modificările epiteliului gastric, inițial necanceroase, preced cu mulți ani leziunea finală, cancerul gastric. Gastrita cronică atrofică, consecința infecției cronice cu *Helicobacter pylori*, este considerată leziune precanceroasă.¹⁰ Lucrările lui Sipponen P. și colab. au arătat că gastrita este factorul de risc recunoscut al cancerului gastric. Incidența gastritei cronice crește odată cu vârsta și este în relație cu factorii socio-economici. Populațiile cu igienă insuficientă prezintă un procent ridicat al infecției cu *Helicobacter pylori*, o incidență crescută a gastritei, o apariție timpurie a acesteia și o prevalență crescută a cancerului gastric. *Helicobacter pylori* este un factor de risc pentru dezvoltarea atât a cancerului gastric de tip intestinal, cât și a celui de tip difuz. Toate cercetările actuale demonstrează că bacteria este implicată ca factor de risc în cancerul gastric localizat la nivelul corpului și antrului gastric, incidența infecției cu *Helicobacter pylori* ajungând până la 80%. De asemenea, rezultatele studiilor autorilor japonezi Kamoto K. și colaboratorii, care au investigat relația dintre infecția cu *Helicobacter pylori*, cancerul gastric și gastrita cronică confirmă puternica asociere dintre infecția cu această bacterie și cancerul gastric.⁶

Metaplazia intestinală asociată gastritei cronice atrofice reprezintă o etapă intermediară spre neoplazie, precedând displazia epitelială. Prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* la bolnavii cu metaplazie intestinală poate ajunge până la 92%.^{8,11,13} Miehle S. și colab. au studiat severitatea infecției cu *Helicobacter pylori* la nivelul corpului gastric la pacienți cu cancer gastric și au constatat că este semnificativ mai severă decât la lotul martor, *Helicobacter pylori* pozitiv. De asemenea, atrofia și metaplazia intestinală au fost găsite mai frecvent în antrul gastric la bolnavii cu cancer gastric. Autorii concluzionează că atât infecția cu *Helicobacter pylori*, cât și metaplazia intestinală sunt legate de riscul apariției cancerului gastric.⁷

Displazia, stare patologică situată între hiperplazie și neoplazie, este o leziune precanceroasă, incidența infecției cu *Helicobacter pylori* variind între 73,3-100%.¹ Relația displaziei cu *Helicobacter pylori* este argumentată prin faptul că eradicarea infecției duce la o

scădere semnificativă a atipiilor celulare. Aceasta sugerează implicarea bacteriei în etiogeneza displaziei și posibilitatea reversibilității leziunilor prin tratamentul antibacterian.

Modelele experimentale pe animale au fost studiate de către trei echipe diferite de cercetători japonezi, care au încercat să stabilească o relație între infecția cu *Helicobacter pylori* și cancerul gastric la rozătoare mongole. Toate cele trei studii au concluzionat că infecția îndelungată cu *Helicobacter pylori* poate induce adenocarcinom la acest model experimental animal.^{4,9,12}

Procentul cu care eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* scade riscul de cancer gastric este necunoscut, ridicând problema necesității unui screening populațional. Fendrick A.M. și colaboratorii au concluzionat că un screening populațional pentru depistarea infecției cu *Helicobacter pylori* are un potențial benefic pentru sănătate la un preț de cost rezonabil. Totuși studiile controlate sunt necesare pentru a confirma și cuantifica impactul eradicării *Helicobacter pylori* asupra riscului de cancer gastric.³

Este clar că bacteria nu poate explica singură patogeniza cancerului gastric și pentru apariția leziunii maligne sunt necesari și alți factori. Astfel, etiopatogeneza cancerului gastric este bineînțeles multifactorială, incluzând factori genetici, factori carcinogeni, dar din cauza rolului *Helicobacter pylori* în apariția gastritei cronice el trebuie privit ca un factor de risc important în apariția cancerului gastric. Dacă ar exista o corelație directă între bacterie și cancerul gastric, succesivitatea leziunilor ar fi: gastrită cronică superficială, gastrită cronică atrofică, metaplazie intestinală, displazie și cancer gastric, evenimente care evoluează pe parcursul mai multor ani. Astfel *Helicobacter pylori* ar iniția cascada de leziuni ale mucoasei gastrice, care au ca finalitate transformarea malignă.

Deși până în prezent în literatura de specialitate s-au raportat date contradictorii privind relația dintre infecția cu *Helicobacter pylori* și cancerul gastric, studiile efectuate în ultimii doi ani au concluzionat că infecția cu această bacterie constituie un factor de risc pentru carcinogeneza, fără însă să se răspundă la întrebarea dacă *Helicobacter pylori* este factor etiologic în cancerul gastric, subiect ce rămâne de cercetat în viitor.

În concluzie, infecția cu *Helicobacter pylori* este un factor de risc pentru cancerul gastric, grupurile populaționale cu risc necesitând un examen screening pentru depistarea infecției, iar evidențierea bacteriei trebuie să fie urmată de inițierea unui tratament antibacterian.

BIBLIOGRAFIE

1. BLOCK P, CRAANEN ME, OFFERHAUS GJ ET AL - *Molecular alterations in early gastric carcinomas. No apparent correlation with Helicobacter pylori status*, Am J Clin Pathol, 1999, 111:241-247

2. CHOW WH, BLASER MJ, BLOT WJ ET AL - *An inverse relation between cagA+ strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma*, Cancer res, 1998, 55:588-590
3. FENDRICK AM, CHERNEW ME, HIRTH RA ET AL - *Clinical and economic effects of population-based Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer*, Arch Intern Med, 1999, 159:142-148
4. HONDA S, FUJIOKA T, TOKIEDA M ET AL - *Development of Helicobacter pylori induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils*, Cancer res, 1998, 58:4255-4259
5. HUANG JQ, SRIDHAR S, CHEN Y ET AL - *Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer*, Gastroenterology 1998, 114:1169-1179
6. KOMOTO K, HARUMA K, KAMADA T ET AL - *Helicobacter pylori infection and gastric neoplasia: correlation with histological gastritis and tumour histology*, Am J Gastroenterol, 1998, 93:1271-1276
7. MIEHLKE S, HACCELSBERGER A, MEINING A ET AL - *Sever expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer patients infected with Helicobacter pylori*, Br J Cancer, 1998, 78:263-266
8. SAFATLE-RIBEIRO AV, RIBEIRO UJR, CLARKE MR ET AL - *Relationship between persistence of Helicobacter pylori and displasia, intestinal metaplasia, atrophy, inflammation and cell proliferation following partial gastrectomy*, Dig Dis Sci 1999, 44:243-252
9. SUGIYAMA A, MARUTA F, IKENKO T ET AL - *Helicobacter pylori infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil*, CancerRes, 1998, 58: 2067-2069
10. WHITING JL, HALLISSEY MT, FIELDING JW, DUNN J - *Screening for gastric cancer by Helicobacter pylori serology: a retrospective study*, Br J Surg, 1998, 85:408-411
11. WANG CH, WU MS, WANG HH ET AL - *Helicobacter pylori infection age on the development of intestinal metaplasia - a multiple logistic regression analysis*. Hepatogastroenterology, 1998, 45:2234-2237
12. WATANABE T, TADA M, NAGAI H ET AL - *Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils*, Gastroenterology, 1998, 115:642-648
13. WU MS, SHUN CT, LEE WC ET AL - *Gastric cancer risk in relation to Helicobacter pylori infection and subtypes of intestinal metaplasia*, Br J Cancer, 1998, 78:125-128



Probleme de diagnostic și tratament în dezaxarea aparatului extensor al genunchiului

T.S. Pop¹, Ö. Nagy¹, O.M. Russu²

Până spre sfârșitul anilor '60 durerea din regiunea anterioară a genunchiului a fost atribuită exclusiv condromalaciei rotuliene, considerată de cele mai multe ori ca fiind idiopatică. În prezent se știe că această durere este determinată frecvent de lezarea cartilajului articular rotulian și de hiperpresiunea pe retinaculul peripatelar, modificări secundare unei dezaxări a aparatului extensor al genunchiului. În cadrul acestui sistem, bolnavii sunt înregistrați ca fiind: fără leziuni ale cartilajului, cu leziuni moderate sau artroză, în asocieri cu subluxație a rotulei, înclinare, subluxație și înclinare sau absența dezaxării aparatului extensor. În dezaxările asociate cu leziuni cartilajinoase moderate, secționarea retinaculului extern duce la dispariția durerii în majoritatea cazurilor, iar în formele avansate este indicată transpoziția anterioară sau antero-medială a tuberozității tibiale. Cuvinte cheie: sindrom femuro-patelar, condromalacie rotuliană, dezaxare rotuliană

Until the late 1960's, pain in the anterior aspect of the knee was usually attributed to chondromalacia patellae, often believed to be idiopathic. Today we know that such a pain is frequently determined by damage to the articular cartilage of the patella and strain on the peripatellar retinaculum, due to abnormal patellar alignment. In this system, patients are noted to have no articular lesions, softening of the cartilage or arthrosis, associated with patellar subluxation, tilt, subluxation and tilt or tilt alone without evidence of malalignment. In patellar alignment disorders associated with mild cartilaginous lesions, lateral retinacular release is likely to give consistent relief in most of the cases, and in more advanced forms the anterior or anteromedial transfer of the tibial tubercle may be necessary.

Key words: patellofemoral syndrome, chondromalacia patellae, patellar malalignment.

Asocierea dintre durere și crepitația cartilajului rotulian este binecunoscută, Budinger¹ fiind unul dintre primii care a descris ramolirea și fibrilarea cartilajului la acest nivel, iar Outerbridge⁶ susține că acestea sunt determinate de presiunea ciclică exercitată pe fațeta medială a rotulei de marginea condilului femural intern. Ulterior, sindromul femuro-patelar a fost asociat cu dezaxarea aparatului extensor al genunchiului. Astfel, Hughston⁹ consideră că în urma subluxațiilor repetate apare uzura cartilajului rotulian prin contactul repetat cu condilul femural extern. Ficat și colab.⁴ au descris biomecanica sindromului de hiperpresiune externă, în care un retinacul extern retractat duce la instalarea unei presiuni excesive pe rotulă, cu bascularea acesteia și instalarea condromalaciei. Fulkerson și colab.⁷ au evidențiat degenerarea filetelor nervoase din retinaculul retractat, una din sursele de durere în cadrul acestui sindrom.

O mare parte a cercetărilor s-au axat pe rolul hiperpresiunii de contact și au urmărit reducerea acesteia, fie pe arii localizate, fie pe întreaga suprafață articulară.^{2,4,10,13,17} Printre numeroasele variabile considerate ca factori cauzali ai bolii, prezența unui unghi Q crescute pare să joace un rol hotărâtor. Unghiul Q este definit clinic prin intersecția axului ligamentului rotulian cu linia care unește centrul rotulei cu spina iliacă anterioară superioară; valoarea normală este de circa 15° cu genunchiul în extensie și scade în timpul flexiei (Figura 1). Insall¹⁰ a descris existența unui unghi Q mare și a unei *patela alta* drept cauze ale subluxației și luxației recidivante.

O dificultate în stabilirea etiologiei și obiectivelor terapeutice din condromalacie este dată de lipsa unor măsurători directe ale presiunilor de contact femuro-patelar, în acest sens existând puține date cu privire la valorile de bază ale acestor presiuni sau de cuantificare a efectelor diferitelor procedee de realiniere. Totodată, controversele privind tratamentul acestei afecțiuni își au originea în parte în diferitele concepții patogenice.

Cotta³ descrie 137 tehnici chirurgicale de rezolvare a instabilității femuro-patelar, factor

¹Disciplina de Ortopedie-traumatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
²Clinica de Ortopedie-traumatologie Târgu-Mureș
Adresă pentru corespondență: Pop Tudor Sorin, Clinica de Ortopedie-Traumatologie, Str. Mihai Viteazul, Nr. 31, 4300 Târgu-Mureș

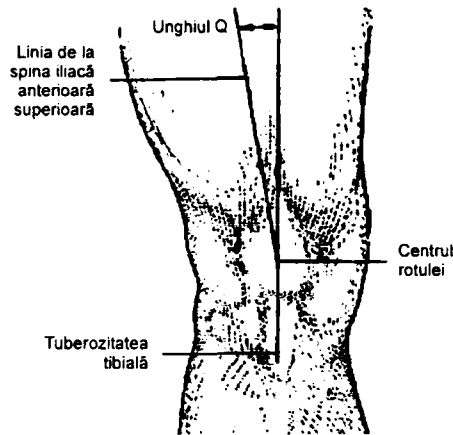


Figura 1. Metoda de determinare a unghiului Q (vezi textul). (După Insall¹⁰)

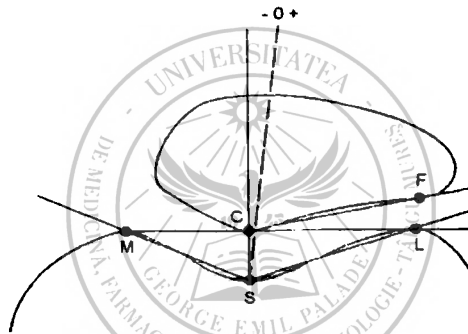


Figura 2. Măsurarea congruenței femuro-rotulien. M – condilul medial; L – condilul lateral; S – șanțul trohlear; C – creasta rotulei; SC – linia care unește centrul trohleei cu creasta rotulei; SO – bisectoarea trohleei femurale; CF – tangenta la fațeta laterală; ML – tangenta la condili; CSO – unghiul de congruență, normal sub 16°; FCL – unghiul femuro-rotulian, normal cu deschidere laterală. (După Merchant și colab.¹⁵)

etiologic primordial al condromalaciei. Majoritatea acestor procedee intră în grupul realiniamentelor proximale sau distale și urmăresc reducerea unghiului Q.

EVALUAREA ALINIAMENTULUI APARATULUI EXTENSOR

Clasic, evaluarea dezaxării femuro-patelaire s-a concentrat pe antecedentele de instabilitate rotuliană și de determinare a unghiului Q, dar precizarea exactă a extinderii disfuncției impune luarea în considerare și a altor aspecte. Debutul insidios al durerii sau localizarea bilaterală, în asocieră cu luxații recidivante, sugerează o dezaxare cu evoluție lungă, deoarece traumatismele directe nu duc la pierderea unui aliniament normal.

Examenul local trebuie efectuat cu atenție pentru a determina dacă durerea este legată de crepitații sau își are originea în retinacul, tendonul rotulian sau sinovială. În primul caz, durerea apare la manevrele de

mobilizare și apăsare a rotulei pe trohlee („patellar grind test”), fiind determinată de degenerarea cartilajului și iritația osului subcondral și la tentativa de subluxare prin deplasarea laterală manuală a rotulei („apprehension test”). Prezența crepitațiilor și a revărsatului articular sugerează un proces artrozic. Nu întotdeauna este posibilă o diferențiere între artrozele secundare dezaxării de cele post-traumatice și nu în toate cazurile durerea se datorează crepitațiilor. Mulți pacienți prezintă crepitații fără durere, iar alții durere fără semne de condromalacie. Retracția retinaculului extern este însoțită de apariția sensibilității dureroase în urma presiunilor repetate la acest nivel și trebuie diferențiată de durerea de origine articulară.

Flexia și extensia activă a genunchiului pot evidenția deplasări notabile ale rotulei în sens medio-lateral, normal aceasta fiind angajată în trohlea femurală la un unghi de flexie de 30-40°. Mobilizarea

rotulei din trohlee în timpul flexiei sugerează o poziție excentrică față de cea normală, iar imposibilitatea de ridicare în plan orizontal a fațetei laterale indică retracția retinaculului extern („patellar tilt test“). De obicei se constată atrofia cvadricepsului de partea afectată.

Radiografiile standard pot arăta semne de osteoscleroză sau artroză, dar oferă puține informații privind aliniamentul femuro-patelar.¹⁸ Maquet¹⁴ consideră că o reorientare a trabeculelor osoase ale fațetei laterale a rotulei (pe incidența axială), indică un sindrom de hiperpresiune externă, modificări evidente doar în stadiile avansate. Merchant și colab.¹⁵ au arătat că unghiul de congruență (măsurat pe incidența axială, cu genunchiul în flexie de 45°) care definește relația dintre creasta verticală a rotulei și bisectoarea trohleei femurale, trebuie să fie sub 16° pentru a se încadra în limite normale. Laurin și colab.¹² au definit unghiul femuro-rotulian, format de tangentele la fațeta laterală a rotulei și marginea anterioară a condililor femurali, care în mod normal este deschis extern. Primul unghi este un indice al subluxației, care nu evaluează înclinarea rotulei, în schimb cel de al doilea este un indicator al înclinării dar nu și al subluxației (Figura 2).

Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară au perfecționat capacitatea de apreciere a articulației femuro-patulare, prin obținerea unor imagini precise și reproductibile, care permit evaluarea unui aliniament normal sau a unei dezaxări.

Artroscopia nu este necesară pentru diagnosticarea modificărilor specifice ale dezaxării, dar permite cuantificarea leziunilor degenerative și selecția unui procedeu chirurgical optim.

În leziunile de grad 1 (ramolirea cartilajului) sau 2 (fibrilare <1,3 cm) în asociere cu înclinarea sau subluxația rotulei, eliberarea laterală prin secționarea retinaculului duce la dispariția durerii, efect incert în cazurile cu leziuni de grad 3 (fibrilare >1,3 cm) sau 4 (denudarea osului), când se indică transpoziția anterioară sau antero-medială a

tuberozității tibiale, prin care se reduce încărcarea pe o suprafață articulară deficitară.^{5,17}

În dezaxările mecanismului extensor nu este necesară abraziunea rotulei, chiar și pe cale artroscopice. O excepție o reprezintă cazurile cu exudate repetate, determinate de fibrilația și ruperea cartilajului, în care fragmentele libere și eliberarea masivă de proteoglicani determină apariția fenomenelor inflamatorii și secreția de enzime la nivelul sinovialei.

TIPURI DE DEZAXARE FEMURO-ROTULIANĂ

Radiografiile axiale ale rotulei pot evidenția caracteristicile specifice ale dezaxării mecanismului extensor, nefiind necesare alte incidențe; în caz contrar este utilă examinarea prin tomografie computerizată sau rezonanță magnetică nucleară.

Înclinarea sau bascularea rotulei se realizează prin tracțiunea posterioară a marginii externe astfel încât fațeta adiacentă se plasează aproape paralel cu tangenta la marginea posterioară a condililor femurali.⁵ Bascularea spre lateral poate exista fără o evidență de subluxație, iar modificările de presiune determină rapid o artroză femuro-patelară la care se asociază frecvent dureri la nivelul retinaculului, care este scurtat adaptativ.⁴

Subluxația este deplasarea parțială spre lateral sau medial a rotulei, în afara poziției sale de centraj în trohlee. Cele fără înclinare se manifestă mai mult prin instabilitate decât durere, se complică mai des cu luxații, iar artroza secundară este mai puțin evidentă.^{6,19}

Când *înclinarea* și *subluxația* coexistă apare o redistribuire a presiunilor de contact, cu instalarea precoce a durerii, instabilității și luxațiilor repetate.

După Fulkerson și Shea⁶ dezaxarea femuro-rotuliană poate fi divizată în unul din cele 4 tipuri, luând totodată în considerare și leziunile asociate (Tabelul I).

TRATAMENT

Tratamentul conservator trebuie să cuprindă un program de recuperare bine structurat, care constă în: mobilizarea retinaculului și a bandelei iliotibiale prin masaj profund cu dislocare pasivă a rotulei, tonifierea cvadricepsului în special a fibrelor oblice ale vastului medial, genunchieră elastică, medicație antiinflamatorie și limitarea activității fizice.

Crepitațiile cartilagineoase și colecțiile lichidiene recurente sugerează evoluția procesului degenerativ, cu șanse reduse de a răspunde favorabil la tratamentul fizic. Alte cauze intraarticulare pentru crepitații cum sunt leziunile meniscale, sinovita, osteocondrita disecantă sau corpii liberi intraarticulării, impun inițierea unui tratament adecvat.

Tratamentul chirurgical este indicat după stabilirea tipului de dezaxare, majoritatea procedeele fiind din categoria celor de realiniere. Acestea sunt utile doar în cazurile cu dezaxare femuro-rotuliană, deoarece s-a demonstrat că după eliberarea laterală a unei rotule normal aliniată redistribuirea stresului este nesemnificativă.^{6,19}

Tabelul I.

Tipul	Dezaxarea femuro-rotuliană și leziunile asociate
I-A	Subluxație, fără leziuni articulare;
I-B	Subluxație și condromalacie minimă (grad 1, 2);
I-C	Subluxație și artroză (grad 3, 4);
II-A	Subluxație și înclinarea rotulei, fără leziuni articulare;
II-B	Subluxație, înclinarea rotulei și condromalacie minimă
II-C	Subluxație, înclinarea rotulei și artroză;
III-A	Înclinarea rotulei, fără leziuni articulare;
III-B	Înclinarea rotulei și condromalacie minimă;
III-C	Înclinarea rotulei și osteoartroză;
IV-A	Absența dezaxării, fără condromalacie,
IV-B	Absența dezaxării și condromalacie minimă;
IV-C	Absența dezaxării și osteoartroză.

a) Subluxația și luxația rotulei

Subluxația rotulei (tipurile I-A, I-B și I-C) determină durere, instabilitate și uneori luxații recidivante. Eliberarea laterală prin secționarea retinaculului extern poate ameliora poziția acesteia, dar nu permite obținerea unei corecții totale.⁵ În caz este necesară transpoziția tuberozității tibiale, în special când subluxația este mai severă, așa cum se întâmplă în cazurile cu displazie a trohleei.⁶

Deși în subluxațiile fără înclinare există un grad redus de lezare a suprafeței articulare, în timp se instalează o dezaxare de tip I-C, care impune o corecție precoce a poziției instabile. De asemenea, în luxațiile recidivante este importantă restabilirea aliniamentului normal, deoarece dislocarea lezează în particular articulația femuro-patelară. În tipurile I-C, cu artroza fațetei laterale, transpoziția antero-medială a tuberozității tibiale permite realinierea mecanismului extensor și protejarea de încărcare a suprafeței lezate.

b) Înclinarea și subluxația rotulei

Patogeneza distrucției articulare este mai clară dacă se realizează o diferențiere între înclinare și subluxație. Combinarea acestora determină un risc crescut de lezare a fațetei laterale (în special datorită înclinării), alături de instabilitate și luxații recidivante.

Pentru înclinarea și subluxația rotulei asociate leziunilor cartilajinoase minime (II-A, II-B), este suficientă eliberarea laterală în majoritatea cazurilor. Plastia retinaculului intern sau procedeul Trillat pot fi necesare în controlul subluxațiilor mai severe.^{2,5,6}

Tipurile II-C vor beneficia de pe urma transpoziției antero-mediale a tuberozității tibiale, dacă leziunile interesează fațeta externă sau porțiunea distală a celei interne.⁶ Secționarea retinaculului lateral poate ameliora simptomatologia în unele cazuri de artroză, deși reapariția durerii este frecventă atunci când există leziuni extinse ale fațetei externe.

c) Înclinarea rotulei

Înclinarea laterală a rotulei (cu sau fără subluxație) duce la apariția unui sindrom de hiperpresiune externă cu artroză secundară, prin scurtarea progresivă a retinaculului și concomitent creșterea presiunii pe fațeta laterală în timpul flexiei. Modificările degenerative constau în leziuni cartilajinoase în porțiunea centrală sau distală a fațetei mediale, datorate probabil încărcării și nutriției deficitare a acestor zone. Scurtarea retinaculului este însoțită de durere, histopatologic fiind evidențiate leziuni nervoase la acest nivel.⁷ Colapsul cartilajului de pe fațeta externă determină reducerea tensiunii.

Secționarea retinaculului extern asigură redistribuirea forțelor în articulație, cu rezultate foarte bune în tipurile III-A și III-B. Selecția se face pe baza tomografiei computerizate, care oferă dovada obiectivă a înclinării rotulei.⁵ În leziunile III-C se asociază cu transpoziția antero-medială a tuberozității tibiale, în special dacă există eroziuni extinse ale fațetei laterale.

d) Artroza femuro-patelară

Dezaxarea femuro-rotuliană duce la alterarea proprietăților mecanice ale cartilajului cu apariția leziunilor

cartilajinoase și în final a artrozei. Hiperpresiunea externă erodează cartilajul producând durere și crepitații, iar fațeta internă suferă de asemenea un proces de degenerare datorită deficitului de presiune. Efuziunile sinoviale repetate apar ca răspuns la distrucția cartilajului și contribuie în plus la slăbirea acestuia.

În leziunile moderate (grad 1, 2) secționarea precoce a retinaculului extern asigură redistribuirea stresului de contact în articulație și întârzie procesul de degenerare, prin corectarea înclinării. Odată cu progresia distrucției (grad 3, 4), durerea cu originea în retinacul poate să dispară ca urmare a pierderii cartilajului de pe fațeta externă, prin „efectul de alungire“ al retinaculului și reducere a tensiunii. Datorită acestor leziuni, eliberarea laterală ca metodă unică nu poate suprima durerea și dezaxarea, fiind indicate alte metode de corecție.

În trecut se efectua deseori patectomia ale cărei efecte secundare au fost subliniate de Kelly și Insall.¹¹

Aceasta este rareori indicată în dezaxările femuro-rotuliene, cu excepția cazurilor la care cartilajul restant este insuficient pentru a prelua presiunile de contact.

Avansarea cu 15 mm a tuberozității tibiale după procedeul Maquet oferă o reducere substanțială a presiunilor de contact, cu dispariția simptomelor.¹⁴ Procedeul a fost abandonat de unii chirurghi datorită inconvenientelor legate de obținerea greifei osoase din creasta iliacă, a necrozei tegumentare, a lipsei de consolidare și a sindromului de compartiment anterior. Transpoziția antero-medială a tuberozității este o alternativă viabilă procedului Maquet, deoarece combină eliberarea laterală cu decompresia fațetei externe, prin deplasarea medială și anterioară a mecanismului extensor.^{6,19} Această tehnică permite o avansare maximă de 17 mm, nu necesită utilizarea grefelor și complicațiile sunt rare.

CONCLUZII

Diagnosticul sindromului femuro-rotulian depinde de examinarea fizică a articulației, completată cu examenul radiografic. Cele mai bune rezultate terapeutice se obțin când se precizează tipul de dezaxare, sunt identificate leziunile cartilajinoase, iar procedeul chirurgical realizează reducerea presiunilor de contact.

Când tratamentul conservator este inefficient, secționarea retinaculului extern poate ameliora subluxația rotulei, în special dacă se asociază cu înclinarea acesteia.

În subluxațiile severe sau luxațiile recidivante este necesară plastia retinaculului intern sau transpoziția antero-internă a tuberozității tibiale.

Înclinarea rotulei se ameliorează după procedeul de eliberare laterală, iar în cazurile cu artroză este necesară transpoziția anterioară sau antero-medială a tuberozității tibiale.

Artroscopia ajută la cuantificarea leziunilor articulare și selecția tehnicilor operatorii.

Eliberarea laterală de rutină și debridarea suprafeței rotuliene trebuie evitate la cei cu un aliniament femuro-patelar normal.

BIBLIOGRAFIE

1. BUDINGER K - *Über Abloesung von Gelenkteilen und verwandte Prozesse*, Deutsche Zeitschr Chir, 1906, 84:311-365
2. CONLAN T, GARTH WP, LEMONS JE - *Evaluation of the medial soft-tissue restraints of the extensor mechanism of the knee*, J Bone Joint Surg, 1993, 75:682-693
3. COTTA H - *Zur Therapie der habituellen Patellarluxation*, Arch Orthop Unfall Chir, 1959, 51:265-271
4. FICAT P, FICAT C, BAILLEUX A - *Syndrôme d'hyperpression externe de la rotule (SHPE). Son interet pour la connaissance de l'arthrose*, Rev Chir Orthop, 1975, 61:39-59
5. FULKERSON J, SCHUTZER SF, RAMSBY G, ET AL - *Computerized tomography of the patellofemoral joint before and after lateral release of realignment*, Arthroscopy, 1987, 3:19-24
6. FULKERSON JP, SHEA KP - *Disorders of patellofemoral alignment*, J Bone Joint Surg, 1990, 72:1424-1429
7. FULKERSON JP, TENNANT R, JAVIN JS, ET AL - *Histologic evidence of retinacular nerve injury associated with patellofemoral malalignment*, Clin Orthop, 1985, 197:196-205
8. HUBERTI HH, HAYES WC - *Patellofemoral contact pressures. The influence of Q-angle and tendofemoral contact*, J Bone Joint Surg, 1984, 66:715-724
9. HUGHSTON JC - *Subluxation of the patella*, J Bone Joint Surg, 1968, 50:1003-1026
10. INSALL J - *Chondromalacia patellae. Patellar malalignment syndrome*, Orthop Clin North America, 1979, 10:117-127
11. KELLY MA, INSALL JN - *Patellectomy*, Clin North America, 1986, 17:289-295
12. LAURIN CA, LEVESQUE HP, DUSSAULT R, ET AL - *The abnormal lateral patellofemoral angle. A diagnostic roentgenographic sign of recurrent patellar subluxation*, J Bone Joint Surg, 1978, 60:55-60
13. MAQUET P - *Considerations biomecanique de l'arthrose du genou. Un traitement biomecanique de l'arthrose femuro-patellaire. L'advacement du tendon rotulien*, Rev Rheum, 1963, 30:779-783
14. MAQUET P - *Advancement of the tibial tuberosity*, Clin Orthop, 1976, 115:225-230
15. MERCHANT AC, MERCER RL, JACOBSEN RH, ET AL - *Roentgenographic analysis of patellofemoral congruence*, J Bone Joint Surg, 1974, 56:1391-1396
16. OUTERBRIDGE RE - *The etiology of chondromalacia patellae*, J Bone Joint Surg, 1961, 43:752-757
17. SCUDERI G, CUOMO F, SCOTT WN - *Lateral release and proximal realignment for patellar subluxation and dislocation. A long-term follow-up*, J Bone Joint Surg, 1988, 70:856-861
18. TEITGE RA, FAERBER W, DESMADRYL P, ET AL - *Stress radiographs of the patellofemoral joint*, J Bone Joint Surg, 1996, 78:193-203
19. TOMATSU T, IMAI N, HANADA T - *Simplification of the Elmslie-Trillat procedure for patellofemoral malalignment*, International Orthop, 1996, 20:211-215



Principiile generale ale profilaxiei și tratamentului în infecția de focar amigdalian

S.M. Sabău

Complicațiile nesupurative, "la distanță", ale amigdalitelor continuă să existe, și ele sunt în bună parte datorate streptococului beta-hemolitic de grup A. Cu toate că au fost "expuși" la penicilină timp de cinci decenii, streptococii de grup A continuă să fie sensibili la acest antibiotic; totuși în ultimii ani se raportează în literatură diferite rate de eșec bacteriologic la penicilină. Pentru aceste cazuri există alternative terapeutice acceptabile care sunt prezentate în articol. De asemenea există antibiotice și chimioterapice mult folosite care nu sunt acceptabile pentru această patologie. Experiența chimică demonstrează că în reumatismul articular acut și nefrita acută, riscul recăderilor poate fi redus prin amigdalectomie. Cuvinte cheie: infecție de focar, streptococ beta-hemolitic de grup A, antibioterapie, amigdalectomie

Disseminated or distant nonsuppurative complications of tonsillitis still exist, and they are mostly secondary to group A beta-hemolytic streptococci. Despite five decades of intensive exposure to penicillin, group A Streptococci remain sensitive to this agent, but in the last years various rates of bacteriologic failure have been reported. For these cases there are acceptable alternatives which are discussed in this paper. Also there are certain antimicrobial agents which are not satisfactory for this pathology. In acute rheumatic fever and in acute nephritis there is clinical evidence that the risk of further attacks can be lessened by tonsillectomy.

Key words: focal infection, group A beta-hemolytic streptococcus, antibiotherapy, tonsillectomy

Strategia terapeutică în cazul unei infecții de focar se bazează în primul rând pe eradicarea focarului infecțios care este inițiatorul mecanismelor fiziopatologice ce duc în final la boli de focar.

În cazul infecției de focar amigdalian se poate vorbi și de măsuri profilactice care pot preîntâmpina instalarea determinărilor patologice „la distanță”. Profilaxia primară vizează în primul rând evitarea infecțiilor faringo-amigdaliene, frecvența acestora fiind direct proporțională cu riscul apariției patologiei focal-infecțioase. Tot o măsură profilactică este și tratamentul corect al anginelor odată instalate. Următoarele aspecte generale pot contribui la reducerea numărului de infecții faringo-amigdaliene:

- Îmbunătățirea continuă a nivelului de trai. În acest sens factori favorizanți ai instalării anginelor pot fi: alimentația necorespunzătoare calitativ și cantitativ, condiții de locuit necorespunzătoare (număr mare de persoane, temperatura scăzută, condiții de igienă precară etc.), îmbrăcăminte necorespunzătoare în anotimpul rece, accesibilitate redusă la serviciile medicale etc.

- Asigurarea unei respirații nazale corespunzătoare, cunoscut fiind faptul că respirația bucală este factor

important în instalarea anginelor. Acest lucru se realizează prin:

- îndepărtarea focarelor infecțioase nazosinusale și adenoidiene;
- rezolvarea chirurgicală a obstrucțiilor mecanice de la nivelul foselor nazale;
- reeducarea respiratorilor bucali la respirație nazală;

- Igiena bucală corespunzătoare incluzând aici și asanarea focarelor dentare duce la reducerea numărului de bacterii patogene în cavitatea bucală, bacterii care pot să producă infectarea amigdalei sau pot să acționeze sinergic, amplificând virulența unei infecții amigdalene și favorizând cronicizarea ei.

- Evitarea fumatului, fiind cunoscut faptul că fumul de țigară are efecte directe iritative asupra mucoaselor prin gudroane și totodată perturbă mijloacele de apărare ale organismului (scade concentrația serică a IgG, IgA, IgM și reduce capacitatea de adeziune și fagocitoză a celulelor macrofage).^{1,4}

- Creșterea nespecifică a rezistenței organismului la infecții prin exerciții fizice, cură helio-marină, odihnă corespunzătoare etc.

- Măsuri de protecție împotriva infecțiilor respiratorii pentru personalul medical și pentru funcționarii publici care sunt în contact zilnic cu un număr mare de persoane.

-Renunțarea la obiceiuri greșite cum este consumul zilnic a unor cantități mari de lichide reci sau înghețată care scad rezistența locală la nivelul mucoasei faringiene.

-Corectarea deficiențelor imune și metabolice.

Tratarea corectă a anginelor acute este esențială în profilaxia infecției de focar, iar pentru un tratament corect și eficient este necesară cunoașterea exactă a etiologiei. Din acest punct de vedere, problema esențială este stabilirea prezenței sau absenței streptococului beta-hemolitic de grup A la nivel faringo-amigdalian, cunoscută fiind prezența lui frecvent în infecțiile faringo-amigdalene și implicarea lui majoră în patologia focală.

Testele de identificare rapidă a streptococului din exudatul faringian (bazate pe evidențierea unei reacții antigen-anticorpi) permit confirmarea sau infirmarea prezenței lui într-o angină acută în 10-15 minute.^{1,7} Culturile microbiene din exudat și antibiograma pentru germeni patogeni orientează și mai bine tratamentul unei angine acute, dar necesită un interval de timp mai lung până la obținerea rezultatelor.

Într-o angină acută cu caractere tipice de infecție bacteriană este necesară antibioterapia care are ca obiective următoarele: prevenirea instalării complicațiilor poststreptococice (RAA, glomerulonefrită, etc.), evitarea diseminării streptococului piogen de grupa A în anturajul pacientului, diminuarea riscului complicațiilor supurative loco-regionale, reabilitarea cât mai rapidă a pacientului pe plan funcțional și general.

Până la aflarea rezultatelor bacteriologice și a antibiogramei într-o angină cu caractere tipice de infecție bacteriană, tratamentul antibiotic trebuie început cu penicilină datorită sensibilității constante a streptococului la acest antibiotic. În caz de alergie la penicilină, majoritatea autorilor recomandă eritromicina sau alte macrolide care au o difuziune foarte bună în țesutul amigdalian.^{1,10,13,18} Macrolidele noi ca azitromicina și claritromicina au o eficacitate mai mare decât eritromicina și sunt bine tolerate digestiv.

Medicația antibiotică trebuie administrată minimum 8 zile, iar în ultima zi se recomandă administrarea unui flacon de penicilină-depozit (benzatin penicilină - Moldamin) cu scopul de a menține mai mult timp un nivel de penicilinemie care poate preveni o reinfecție. Eșecul bacteriologic al penicilinei este frecvent raportat, putând ajunge în prezent până la 20-40%^{2,4,6,9} față de 2-10% la începutul anilor 1970¹⁵. Pentru aceste eșecuri se pot găsi numeroase explicații: difuziune tisulară slabă, rezistența anumitor sușe, portaj cronic, reinfecție precoce, inactivarea penicilinei de către betalactamazele germenilor buco-faringieni, etc. Oricum în prezent există multe antibiotice care au activitate superioară penicilinei în tratarea anginelor acute (cu sau fără streptococ de grupa A) iar locul penicilino-terapiei în această patologie este mult discutat pe baza unor studii comparative de eficiență terapeutică. În cazul în care afecțiunea nu evoluează favorabil sub tratament cu

penicilină sau în cazul când examenul bacteriologic depistează un germen rezistent (de exemplu stafilococ) se recurge la un alt antibiotic, dacă se poate, conform antibiogramei.

În afară de macrolide, cefalosporinele constituie o alternativă foarte eficientă în tratamentul anginelor, prezentând însă dezavantajul costului ridicat. Rezultate foarte bune în tratamentul anginelor acute streptococice ale copilului am obținut cu cefibuten (Cedax),¹⁶ eficiența acestei cefalosporine fiind probată și de alți autori care au obținut vindecări în 98% din cazurile cu streptococ.¹⁷ Prezintă avantajele administrării orale într-o singură doză pe zi și tolerabilitate generală și gastrointestinală foarte bună.

Antibioterapie reduce riscul instalării RAA dacă a fost începută în primele 9 zile de la debutul simptomatologiei unei angine acute.¹ Nu trebuie uitat faptul că cel puțin o treime din cazurile de febră reumatică apar după infecții streptococice asimptomatice care pot fi documentate retrospectiv prin metode serologice sau prin culturi microbiene.

În afară de antibioterapie sunt necesare antiinflamatoare, antitermice și antialgice. Repausul la pat favorizează vindecarea, iar regimul alimentar trebuie să conțină multe lichide pentru protecția rinichiului. În evoluția unei angine streptococice trebuie urmărit examenul de urină din 3 în 3 zile pentru a depista rapid posibile complicații renale.

Clindamicina este recomandată de unii autori în tratamentul anginelor cu streptococ¹⁸ și mai ales în faringo-amigdalite streptococice recidivante tratate inefficient cu penicilină.¹¹

Multe episoade recurente de angină se datorează tratamentului antibiotic incorect; astfel este inacceptabilă folosirea tetraciclinei sau a trimetoprim-sulfametoxazol (Biseptol) într-o angină cu streptococ piogen de grup A.¹⁴

În cazurile cu amigdalite recurente frecvente când după multiple tratamente antibiotice nu se obține reducerea ratei recurenței iar penicilino-terapia se dovedește inefficientă trebuie să ținem cont de complexitatea florei microbiene descoperite în interiorul amigdalelor cu inflamații repetate și de numărul mare de bacterii producătoare de betalactamază dintre care multe anaerobe. Ținând cont de aceste condiții microbiologice, de structura morfofuncțională a amigdalei palatine și de modificările histologice pe care le suferă în urma inflamațiilor repetate la pacienții cu recidive frecvente ale amigdalitelor recomandăm în cazul utilizării penicilinei asocierea ei cu metronidazolul, combinație cu care și alți autori au obținut rezultate bune.¹⁰ Combinația amoxicilină-acid clavulanic (Augmentin) pare a fi cea mai eficientă terapie antibacteriană în amigdalitele recurente.^{3,4,15} Datorită spectrului antibacterian larg și inhibării betalactamazelor este o alternativă terapeutică la pacienții cu amigdalită cronică cu frecvente acutizări care refuză amigdalectomia.

Oricare ar fi antibioticul folosit în tratarea amigdalitelor acute recidivante după o evoluție

îndelungată a inflamației se poate ajunge la situația în care modificările histologice ale parenchimului amigdalian (în primul rând fibroza marcată post-inflamatorie) să facă ineficientă terapia antimicrobiană datorită dificultății antibioticului de a penetra în concentrație suficientă focarele fibrozate care găzduiesc germeni cu rezistență crescută. În aceste situații este recomandată și justificată amigdalectomia. Ca o alternativă la amigdalectomie Ovcharenko încearcă o metodă de curățare a criptelor în amigdalita cronică cu un antiseptic introdus în țesutul amigdalian cu ajutorul ultrasunetelor de frecvență joasă (fonoforeză).¹²

În ultimii 30 de ani s-a constatat o reducere constantă a numărului de amigdalectomii în special la copii, acest lucru datorându-se în bună parte folosirii sistematice a penicilinei cu reducerea numărului de complicații poststreptococice. O altă cauză a reducerii numărului de amigdalectomii a fost negarea conceptului infecției de focar.

S-a ajuns în prezent la situația când numeroși pacienți (în special copii) cu simptomatologie de amigdalită cronică cu numeroase acutizări sunt sfătuiți de medicul curant să nu-și extirpe amigdalele pentru a nu deprima apărarea imună. Astfel acești pacienți sunt tratați cu antibiotice "la nesfârșit", conduită care are ca rezultat selectarea unei flore microbiene rezistente la majoritatea antibioticelor, crescând riscul instalării patologiei focal-infecțioase. Reducerea numărului de amigdalectomii și creșterea rezistenței microbiene pot fi cauzele principale care au dus la o recrudescență a RAA în ultimii ani chiar și în țări cu un standard de viață ridicat.

La copii cu amigdalite repetate au fost detectate în țesutul amigdalian citokine inflamatorii intracelulare, iar starea inflamatorie a infecțiilor faringiene s-a dovedit a fi în mod semnificativ corelată cu nivele inflamatorii crescute ale citokinelor în serul pacienților, citokine care pot contribui la evoluția infecțiilor faringiene și la infiltrarea celulelor inflamatorii. Astfel Deutsch consideră că o cauză a infecțiilor faringo-amigdalene prelungite și repetate poate fi prezența persistentă a citokinelor inflamatorii. Ținând cont de aceste constatări se pare că o medicație anti-citokine (anticorpi anti-citokine sau anti-receptori ai citokinelor, sau antagoniști ai citokinelor) poate fi o alternativă la tratamentul infecțiilor faringiene sau un tratament adjuvant în această patologie.

Dacă s-a ajuns în faza complicațiilor "la distanță" sarcina specialistului ORL este eradicarea chirurgicală a focarului amigdalian efectuată după anumite principii în strînsă colaborare cu specialistul care se ocupă de tratamentul bolii de focar apărute (pediatru, internist, nefrolog, reumatolog etc).

Principiile generale după care se face amigdalectomia în această situație sunt:

- intervenția se practică numai într-o fază de acalmie evolutivă a bolii;
- protecție antibiotică pre și post operatorie încă 7 zile;
- antiinflamatoare nesteroidice (diclofenac,

indometacin) se adaugă după 7 zile post operator;

- "scavengeri" de radicali toxici ai oxigenului (tocoferol, acid ascorbic) post operator;

Formele clinice de infecție streptococică incriminate cel mai frecvent în RAA sunt amigdalita acută pentru primul puseu și amigdalita cronică focală cu acutizări episodice pentru recidive. Tratamentul crizei acute de RAA presupune penicilino-terapie timp de 10 zile sub diferite scheme de administrare și corticoterapie timp de 2 săptămâni în doză de 2 mg/Kg corp/zi. Când corticoizii sunt contraindicați se administrează salicilați în doză de 100 mg/Kg/zi. Dacă nu apar semne de atingere cardiacă corticoterapia se continuă pînă la 8-10 săptămâni cu reducerea treptată a dozei zilnice. În caz de atingere cardiacă tratamentul durează 12-14 săptămâni. Coreea se tratează simptomatic cu fenobarbital. Alimentația pacientului în timpul tratamentului puseului acut trebuie să fie desodată, hipolipidică, hiperglicidică, normoproteică cu multe lichide.

Profilaxia secundară la care apelăm după vindecarea crizei acute de RAA implică utilizarea benzatin-penicilinei în doză de 1.200.000 U.I. administrată intramuscular o dată la trei săptămâni pînă la vârsta de 20 de ani cu condiția să existe un interval liber de 5 ani de la ultimul puseu acut și să nu existe atingere cardiacă. În caz de atingere cardiacă această profilaxie este menținută toată viața. La purtătorii valvulopatiilor reumatismale se face profilaxia endocarditei bacteriene prin protecție antibiotică în timpul oricărei infecții intercurrente, a oricărei intervenții chirurgicale, investigații sîngerânde sau explorări urologice.

Eradicarea focarului amigdalian se face la 6 săptămâni de la "stingerea" puseului acut (cu negativarea proteinei C reactive) sub protecția antibiotică, evitînd traumatismul chirurgical excesiv.

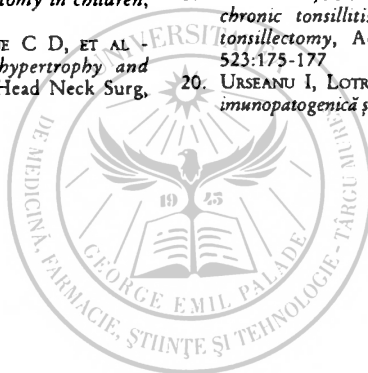
Și în glomerulonefrita acută postinfecțioasă amigdalectomia este obligatorie și trebuie făcută într-o fază de acalmie evolutivă (dovedită clinic și biologic) la minimum 6 săptămâni de la stabilizare sub protecție antibiotică bactericidă (penicilină). Postoperator la câteva zile se adaugă antiinflamatoare nesteroidice (indometacin, diclofenac). Imunomodulatele pot fi utilizate după eradicarea focarelor infecțioase în formele cu tendință la cronicizare; se folosesc ciclofosfamidă, azatioprina și metotrexatul²⁰. Vitaminele C și E folosite postoperator neutralizează radicalii toxici ai oxigenului. Respectînd această conduită sunt evitate complicațiile postoperatorii generale determinate de activarea bolii de fond. Și la pacienții cu glomerulonefrită de tip IgA și amigdalită cronică, amigdalectomia este benefică iar rata de remisie postoperatorie a proteinuriei este invers proporțională cu gradul afectării renale și cu dimensiunile amigdalelor.¹⁹

Printr-un tratament conservator adecvat cu ajutorul antibioterapiei și a corticoterapiei numeroase boli de focar se pot ameliora și pot deveni asimptomatice. Focarul amigdalian este inactivat

(blocat, dar nu vindecat) prin aceste tratamente și într-un organism sensibilizat comportă un risc crescut la recidive a căror prognostic este mai grav decât în cazul îmbolnăvirii inițiale.

BIBLIOGRAFIE

1. AYACHE D, FOULQUIER S, COHEN M, ELBAZ R - *Angines aiguës*, Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 1997, 8:20-500
2. BROOK I - *Penicillin failure and copathogenicity in streptococcal pharyngotonsillitis*, J Fam Pract 1994, 38:175-179
3. BURUIANA M, MUSTĂȚEA N - *Compendiu de urgențe ORL - Pediatrie*, Editura Tehnică, București, 1994:9-17
4. COLMAN BH - *Hall & Colman's Diseases of the nose, throat and ear, and head and neck*, Churchill Livingstone Edinburgh 1992:95-102
5. DEUTSCH E, KAUFMAN M, NISMAN B ET AL - *Cytokine evaluation in throat infections*, Ann Oto Rhinol Laryngol, 1998, 107:713-716
6. GERBER M.A., MARKOWITZ M - *Management of streptococcal pharyngitis reconsidered*, Ped Infect Dis J, 1985, 4:56-64
7. GRIMAUX B, CADRE B, BOURDINIÈRE J - *Complications generales des infections pharyngées*, Editions Techniques - Encycl Med Chir (Paris - France), Oto-rhino-laryngologie, 1993, 9:20-515
8. HINTON AE, HERDMAN RC, MARTIN-HIRCH D ET AL - *Parental cigarette smoking and tonsillectomy in children*, Clin Otolaryngol, 1993, 18:178-180
9. KIELMOVITCH JH, KELETI G, BLUESTONE C D, ET AL - *Microbiology of obstructive tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis*, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1989, 115:721-724
10. MARTINEZ MY, MACIAS RA, MUNOZ BELLIDO JL ET AL - *Posibilidades terapéuticas en la amigdalitis recurrente infantil*, Acta Otorinolaryngol Esp, 1994, 45:433-436
11. ORRLING A, STJERNQUIST-DESATNIK A, SCHALEN C - *Clindamycin in recurrent group A streptococcal pharyngotonsillitis - an alternative to tonsillectomy?* Acta Otolaryngol, 1997, 117:618-622
12. OVCHARENKO VJ, KORSKOVA NV - *Effectiveness of low-frequency ultrasound in the treatment of chronic tonsillitis*, Vestnik Otorhinolaryngology, 1995, 1:40-42
13. PARADISE JL - *Etiology and management of pharyngitis and pharyngotonsillitis in children: a current review*, Ann Otol Rhinol Laryngol, 1992, 101:51-57
14. PERRIN PH, MAYOT D, BENE NC - *Pharyngites chroniques et amygdalites* - Editions Techniques - Encycl Med Chir (Paris), Oto-rhino-laryngologie, 1990, 8:12
15. PICHICHERO ME - *Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment*, Ann Emerg Med, 1995, 25:404-406
16. SABĂU S, DRAȘOVEANU C, OLTEAN B, ET AL - *Cedax în tratamentul infecțiilor respiratorii înalte ale copilului*, Revista de Medicină și Farmacie, UMF Târgu-Mureș, 1996, 42:139
17. SARAFOLEANU D, SARAFOLEANU C - *Compendiu ORL*, Editura National, București, 1997:217-418
18. TEELE DW - *Sore throat in childhood: diagnosis and management* - In *Bluestone's Pediatric Otolaryngology*, WB Saunders Co Philadelphia, 1983:898-902
19. TOMIOKA S, MIYOSHI K, TABATA K, ET AL - *Clinical study of chronic tonsillitis with Ig A nephropathy treated by tonsillectomy*, Acta Otolaryngol Suppl, Stockh, 1996, 523:175-177
20. URSEANU I, LOTREANU V - *Infecția de focar - reevaluare imunopatogenică și clinică*, Editura ALL, București, 1994:1-79



Efectele biologice ale radiațiilor ionizante la nivel celular și molecular

Mariana Tilincă¹, Anca Sin¹, Ramona Ureche², Monica Dănilă², Zsuzsanna Darko³,
Cornelia Mesaroș¹

Radiațiile ionizante sunt un factor permanent al mediului înconjurător acționând atât sanogen cât și patogen asupra organismului uman.

Efectele biologice la nivel celular și molecular sunt cu atât mai pronunțate cu cât energia radiației este mai mare.

Sursele principale de iradiere sunt cea naturală (82%) și cea artificială (18%), cea mai periculoasă fiind cea naturală prin creșterea riscului de mutații biologice.

Lucrarea oglindește principalele modificări celulare și moleculare induse prin expunerea la radiații ionizante.

Cuvinte cheie: radiații ionizante.

Ionizing radiation are a permanent factor of environment, acting either in positive or negative ways on human body.

Biological effects on cellular and molecular levels are stronger with the power of radiation. The main sources of radiations are natural and artificial, the natural one being more dangerous by increasing the risk of biological mutations.

This study shows the most important cellular and molecular changes induced by ionizing radiations exposure.

Key words: ionizing radiations

Problema radiațiilor a suscitat în ultimele decenii interesul și activitatea de cercetare a unui mare număr de specialiști: biofizicieni, radiologi, radiochimisti, geneticieni, biologi, specialiști în medicină nucleară și medicină de protecție contra radiațiilor.

Radiațiile reprezintă un factor permanent al mediului înconjurător acționând atât sanogen cât și patogen. Ele intră în relație cu organismul uman sub diferite aspecte dependente în primul rând de energia purtată.

În linii generale, efectele biologice sunt cu atât mai pronunțate cu cât energia radiației este mai mare.

Fenomenul radiației reprezintă eliberarea energiei din atomi.

Radiațiile ionizante sunt radiații care au proprietatea de a ioniza materia asupra căreia acționează, datorită energilor mari eliberate la locul de acțiune.

În această grupă de radiații sunt cuprinse atât radiațiile electromagnetice formate din fotoni: radiații X și radiații γ , cât și radiațiile corpusculare în care intră

radiația α formată din 2 protoni și 2 neutroni, încărcată pozitiv, radiația β formată din fluxul de electroni cu încărcare negativă, precum și fluxurile de protoni cu încărcare pozitivă și fluxurile de neutroni⁴.

Procesul de cunoaștere a modului de acțiune a radiațiilor ionizante, proces ce are încă numeroase lacune, a făcut progrese importante în special în ultimele trei decenii grație cooperării conjugate a cercetărilor din domeniul medicinei, biologiei, fizicii și chimiei. S-a coborât treptat domeniul de cercetare, de la nivelul organismului țesuturilor și celulelor, până la cel al modificărilor subcelulare și moleculare-recunoscute ca ultime responsabile de efectul iradierii.

Iradieră naturală (82% din totalul de radiații) se datorește unor surse terestre, care pot realiza iradiere externă, radiațiile γ terestre sau o iradiere internă produsă de unii radionuclizi naturali din mediu care pătrund în organismul uman, precum și unor surse extraterestre reprezentate de radiația cosmică. Radiația cosmică are în primul rând origine solară, mai puțin origine galactică și este constituită din radiații solare, raze X și particule grele. Iradierea terestră, externă, provocată de radiația γ se datorește unor radionuclizi naturali cu viață lungă ⁴⁰K, ²³²Th, ²³⁸U, viața acestora corespunzând vârstei geologice a pământului, precum și altor nuclizi cu vechime mai mică: ²²⁸Ra, ²²⁶Ra și de

¹Disciplina Biologie Celulară și Moleculară, Universitatea de Medicină și Farmaci Târgu-Mureș

²Disciplina Igienă, Universitatea de Medicină și Farmaci Târgu-Mureș

³Diracția de Sănătate Publică Județul Mureș

Adresa pentru corespondență: Asist. univ. Mariana Tilincă, Disciplina Biologie Celulară și Moleculară, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu 38, 4300 Tg. Mureș

producții lor de dezintegrare. Iradierea naturală internă apare datorită pătrunderii în organismul uman prin ingestie a elementelor radioactive provenite din sol așezate în apă și alimente - ^{226}Ra , ^{40}K , ^{210}Po , ^{210}Pb , ^{137}Cs , ^{90}Sr sau prin inhalare a gazelor radioactive, radium și thoron, eliminate din sol în aerul atmosferic, precum și a ^3H , ^{14}C proveniți din iradierea cu iradiții cosmice a gazelor constituente ale atmosferei^{3,6}.

Iradierea artificială (18% din totalul de radiații) este produsă de utilizarea de către om a radiațiilor ionizante fiind reprezentată de surse medicale (aparatură Roentgen), minele de uraniu, centrale nucleare, reziduuri radioactive, industria de armament nuclear, cercetarea științifică, senzori radioactivi cosmici și industriali, aparatură electronică.

Radiațiile naturale sunt mult mai periculoase, prin creșterea riscului de mutații biologice, decât cele recepționate în cursul operațiunilor din industria nucleară în condițiile respectării normelor de protecție.

Radioactivitatea naturală are o valoare de circa 200 miliremi/an și reprezintă variații regionale între 11 - 400 miliremi/an.

Întregul nostru ecosistem este situat într-un nivel scăzut de radiații care include chiar și organismul uman prin dezintegrarea radioactivă a potasiului din mușchi. Radioactivitatea corpului uman reprezintă 11% din nivelul total al radioactivității din natură. Corpul adultului conține 40 Bq de ^{40}K , elimină raze β și γ . Adultul ingeră zilnic prin hrană 130 Bq ioni de kalium^{7,8}.

Efectele biologice ale radiațiilor ionizante sunt datorate transferului de energie. Dacă această energie este superioară energiei de legătură a electronului, acesta va fi expulzat de pe orbită și se produce o ionizare, iar dacă este inferioară, electronul este plasat pe o orbită superioară și atomul respectiv este excitat.

Evenimentele inițiale sunt ionizările sau excitațiile provocate prin interacțiunea radiațiilor cu atomii și moleculele. Aceste modificări fizice antrenează efecte fizico-chimice, apoi chimice, determinând în final un efect biologic. Diversele etape ale acestei acțiuni biologice au intervale de timp foarte diferite, foarte scurte pentru etapele fizico-chimice și mult mai îndelungate pentru efectele biologice¹.

Efectul ionizant necesită energii mari (circa 30 eV pentru fiecare perche de ioni formată) pentru a smulge electroni de pe orbitele periferice ale atomilor. Atomii ionizați au o comportare chimică mult diferită de cei neionizați. O singură ionizare în miile de atomi existenți într-o macromoleculă poate duce la modificarea sau chiar alterarea substanței respective. Din acest motiv se consideră că efectul radiațiilor ionizante este întotdeauna nociv, respectiv se cunoaște numai efectul patogen și nu se poate vorbi de efect sanogen⁶.

La nivel celular au loc modificări metabolice, al căror efect se reflectă la scara întregului organism. Nu se cunoaște însă cu exactitate dacă aceste tulburări metabolice coincid cu leziunile celulare sau sunt

anterioare acestora. Deși se cunosc modificările morfologice produse de iradiere la nivel celular, mecanismele intime responsabile de aceste modificări nu sunt decât parțial cunoscute și explicate.

Celulele componente ale organismului diferă mult între ele, în ceea ce privește capacitatea de a supraviețui iradierii. Cele mai multe modificări sunt în linii generale asemănătoare, diferențele depinzând pe lângă tipul celular și de vârsta celulei iradiată, de doza de iradiere și de timpul scurs de la iradiere⁷.

Celulele cu ritm de diviziune rapid sunt cele mai sensibile la acțiunea radiațiilor ionizante. În urma cercetărilor experimentale s-a putut stabili scara sensibilității celulare la mamifere și om (după Berdjis, 1971, modificată):

a) Celule foarte radiosensibile: celulele organelor limfatice și timusului, celulele măduvei hematoformatoare, epitelului gastrointestinal, germinal (testicul), ovar, și celulele țesuturilor embrionare;

b) Celule moderat radiosensibile: celulele organelor de simț, ale pielii, endoteliului vascular, glandelor salivare, rinichiului, ficatului, plămânului, celulele cartilajului și oaselor în creștere;

c) Celule puțin radiosensibile: celulele sistemului nervos central, glandelor endocrine exceptând gonadele, celulele țesutului conjunctiv cu fibre elastice și de colagen, celulele miocardice;

d) Celulele radiorezistente: celulele musculare, osoase, fibroblaști și fibrocitele^{10,11}.

Practic toate componentele structurale ale celulei: membrana, citoplasma și nucleul suferă modificări urmare iradierii.

Modificări membranare. Iradierea acționează la nivelul membranei celulare, asupra permeabilității acesteia și induce un lanț de reacții incomplet cunoscut prin intermediul degradării fosfolipidelor prin peroxidare lipidică. Dozele mari de radiații produc leziuni ale membranei celulare de tipul rupturilor membranare, când în spațiile intercelulare se observă expansiuni citoplasmice. La doze mici membranele celulare nu sunt rupte, dar alte structuri din interiorul celulei prezintă leziuni severe, în special mitocondriile și reticulul endoplasmic.

Modificarea permeabilității membranare postiradiere determină aspectul edematos al celulelor iradiate. Iradierea hematiilor produce modificări de permeabilitate pentru K^+ , Na^+ și pentru unele substanțe (Sutherland și colab., 1968). Această alternanță a permeabilității pare a fi realizată prin intermediul acțiunii asupra grupărilor SH din membrană.

Modificări citoplasmice. Citoplasma și organele intracitoplasmice suferă modificări importante după iradiere. Perinuclear precum și în alte zone din citoplasmă apar numeroase vezicule cu formă și mărime diferite, fie cu conținut aparent amorf, fie goale. Acestea din urmă conțin uneori un material lipidic dens.

Citoplasma pare edemantată, spumoasă ori granuloasă, în funcție de gradul de alterare. Localizarea la nivel subcelular a vacuolelor cunoaște variații

importante în funcție de tipul de celulă lezată. Mitocondriile lezate sunt moderat edemațiate, membranele interioare se rup, iar unele mitocondrii apar lipsite de conținut. Alterările cuprind și elementele componente ale reticulului endoplasmic, aparatul Golgi și centrozomii. Aceste modificări nu sunt strict caracteristice pentru iradiere, ele putând fi întâlnite și în alte stări patologice^{9,11}.

Modificări nucleare. Post iradiere, modificările morfologice ale nucleului constau în: mărirea volumului, producerea de vacuole, fragmentarea, expulzarea unor porțiuni din interiorul său, ștergerea structurii cromatinene, modificarea proprietăților tinctoriale. Mărirea volumului pare a fi o consecință a modificărilor de permeabilitate nucleară care, permițând creșterea conținutului în lichide, conduc la edemațierea nucleului și în același timp modificarea proprietăților sale fizico-chimice. Studii la microscopul electronic arată invaginări profunde ale membranei nucleare în interiorul carioplasmei, care pot explica aspectele de fragmentare nucleară, ca și expulzarea unor fragmente în citoplasmă vizibile la microscopul optic.

Modificările observabile ale nucleolilor afectează în special forma. Aceștia devin fie mai denși cu aspect inelar, fie cu fragmentări interioare.

Modificări moleculare. Principala țintă a radiației în celulă o constituie molecula de ADN. Aceasta poate fi lezată direct de electroni sau indirect de radicalii liberi formați prin radioliza apei sub influența fotonilor. Se constată leziuni de baze sau de glucide, de punți sau rupturi de lanțuri: rupturi simple ale unui singur lanț de ADN sau rupturi duble ale ambelor lanțuri de ADN.

De regulă, o doză de iradiere de 1 Gy induce 40 de leziuni duble ale lanțului, 500-1000 leziuni simple, 1000-2000 leziuni de baze și punți.

Ciclul celular se desfășoară în patru faze: faza G1 care survine după mitoză, faza S de sinteză în care are loc replicarea ADN-ului; faza G2 și faza M, mitoză. Celulele care nu se divid se găsesc în faza G0.

Radiosensibilitatea este maximă în faza G2 și M și este minimă în faza S. Iradierea provoacă o încetinire a sintezei de ADN, o prelungire a fazei S și o blocare temporară a celulelor în G2 cu întârzierea mitozei și sincronizare celulară.

Modificările la nivelul cromozomilor devin evidente în cursul mitozei următoare iradierii. Se disting trei tipuri de aberații: aberații cromozomiale când leziunea interesează ambele cromatide, aberații cromatidiene când numai una din cele două cromatide este lezată și subcromatidiene când leziunea se limitează la o subunitate a uneia din cromatide².

În culturile sincronizate s-a putut stabili că în fiecare stadiu celular predomină un anumit tip de anomalie. Modificările subcromatidiene apar în metafază ca zone acromatice fără întreruperea integrității cromatidei lezate, a căror lungime nu depășește lățimea cromatidei. Ele sunt datorate rupturii unui singur lanț de polinucleotide din molecula de ADN a cromatidei.

Când ambele lanțuri ale moleculei de ADN din cromatidă sunt rupte, se realizează ruptura cromatidiană, în care fragmentul cromatidian rezultat este separat de cromatida lezată. Dacă apar două cromatide rupte provenind de la doi cromozomi, există posibilitatea recombinării extremităților rupte prin intraschimb sau interschimb cromatidian, determinând imagini atipice în mitoză.

Aberațiile tip cromozomial sunt consecința ruperii ambelor lanțuri de polinucleotide ale ADN, înainte de faza S a ciclului celular. Rupturile pot fi produse fie direct prin iradiere, fie ca urmare a unei defecțiuni a mecanismului de reparare a leziunilor unui singur lanț. Se pare că o nuclează recent izolată contribuie la transformarea leziunilor unui singur lanț în leziune interesând ambele lanțuri¹¹.

Prin iradiere, organismul este lovit de o cantitate mare de energie concentrată, ceea ce are drept consecință apariția unor leziuni care pot merge până la distrugerea pietrelor de construcție vitale (ADN). Când o radiație cu energie înaltă (particule α) pătrunde într-o celulă vie, ea poate sfărâma atomii și moleculele din calea ei. Astfel, o moleculă de apă poate fi spartă de către o moleculă încărcată pozitiv. Încărcătura de particule α scoate din molecula de apă un electron formând ionii. Molecula de apă, neutră la început, va fi încărcată pozitiv, destabilizând relația sa cu moleculele vecine¹².

Prezența oxigenului este indispensabilă în acțiunea biologică a radiațiilor ionizante. Radicalii liberi cu o durată de viață extrem de scurtă se formează prin schimburi de particule odată cu traversarea materiei. Aceștia determină manifestări biochimice la nivelul celulelor țintă, cu formarea în prezența oxigenului, a peroxidilor responsabili de leziunile ADN-ului, care nu mai pot fi total reparate. Eficacitatea acestui proces este maximă dacă oxigenul este prezent în momentul iradierii. În absența oxigenului celulele sunt mai puțin sensibile la radiații. Doza necesară pentru distrugerea unei celule în hipoxie este de 2,5-3 ori mai mare decât cea necesară pentru distrugerea aceleiași celule bine oxigenate. Acest efect denumit efectul oxigenului este foarte important în radioterapie. La fel, o celulă tumorală hipoxică este mai puțin sensibilă la iradiere decât o celulă tumorală bine oxigenată.

Majoritatea țesuturilor sănătoase sunt lezate de o doză inferioară celei necesară pentru sterilizarea unei tumori^{9,9}.

Leziunile determinate de radiații, numite radioleziuni, pot antrena moartea celulară atât a celulelor normale cât și a celulelor canceroase. Totodată, radioleziunile pot fi reparate în anumite condiții prin enzime conținute în celulă și pot împiedica astfel moartea celulară. Aceste sisteme enzimactice foarte performante în celulele sănătoase au eficiență redusă în celulele tumorale.

Diferența între comportamentul unei celule normale în care leziunile se repară și a unei celule tumorale în care repararea radioleziunilor se face

defectuos, permite utilizarea radiațiilor ionizante, în inducerea, în mod selectiv, a morții celulelor canceroase și menținerea celulelor normale. Acest fenomen poartă denumirea de efect diferențial.

Leziunile letale sunt ireparabile și afectează funcțiile vitale ale celulei, în timp ce leziunile subletale sunt reparabile. Leziunile celulare cu potențial letal produc moartea celulei după o diviziune rapidă, dar pot fi reparate dacă condițiile survenite post iradiere sunt favorabile.

Moartea celulară imediată este rară și se poate produce după o iradiere cu o doză foarte mare, dacă leziunile ADN-ului sunt letale, ori prin intermediul fenomenului de apoptoză.

Odată iradiată, celula încearcă să se dividă după una sau mai multe mitoze; aceasta reprezintă fenomenul de moarte mitotică.

Apoptoza este o moarte celulară programată, activă, care face parte dintr-un proces normal de dezvoltare celulară.

Apoptoza radioindusă este încă insuficient cunoscută, dar se cunoaște că este legată direct de funcționarea normală a genei P53. Radiațiile ionizante activează anumite gene denumite radioinductibile, care antrenează în mod neelucidat celula în ciclul de apoptoză⁴.

Molecula de ADN alterată de radiații, dar nu și distrusă, se poate reproduce anormal timp de ani de zile, dând naștere la un moment dat celulelor canceroase și eventual tumorilor.

Razele X determină adesea rupturi monocatenare sau bicatenare ale dublului helix ADN, ceea ce duce la pierderea de baze.

Razele γ acționează pe atomii de hidrogen din moleculele de apă, ducând la eliberarea de electroni și fixarea acestora pe molecula ADN, ceea ce va provoca mutații la nivelul genelor și cromozomilor.

În 1992, Kadim și colab., cercetând efectele biologice ale radiațiilor ionizante de tip α asupra sistemului hematopoietic la șoarece, au evidențiat apariția foarte frecventă a aberațiilor în celulele progene și a instabilității cromozomiale, care ar putea avea implicații importante în transformarea leucemică a celulelor¹².

Iradierea cu raze X a unui mediu de cultură în care apoi se înșămânțează o cultură de organisme vii va determina apariția de mutante bacteriene, deoarece modificările chimice survenite în substructul nutritiv și anume apariția peroxidului determină ulterior fenomenul mutațional în organismul viu al celulei bacteriene.

Rontgenpatologia mitozei cuprinde următoarele anomalii: lipirea cromozomilor în prometafază, metafază și anafază, tulburări în funcțiile fusului nuclear, oprirea fragmeoplastelor în telofază, alungirea timpului de mitoză, scăderea frecvenței de diviziune¹.

Principalele efecte secundare ale radiațiilor ionizante sunt efectele stocastice și efectele deterministe.

Efectele stocastice sau probabile sunt în esență efecte carcinogene, de tipul cancerelor secundare survenite pe termen lung, riscul de apariție fiind legat de volumul iradierii și de chimioterapia asociată.

Efectele deterministe apar după o singură doză de radiații, severitatea lor fiind dependentă de mărimea dozei. Efectele tisulare aparute se răsfrâng asupra organismului, determinând manifestări clinice imediate.

Efectele deterministe pot fi precoce sau tardive. Efectele precoce, tranzitorii și reversibile survin în primele 6 luni, iar efectele tardive, definitive, apar după 6 luni de la expunere și pot fi observate chiar și după o perioadă de 10 ani. Nu există o relație directă între efectele acute și sechelele datorate efectelor tardive.

Intensitatea efectelor radiațiilor ionizante este legată de proporția celulelor sănătoase distruse. Celulele care supraviețuiesc pot compensa aceste efecte, dacă celulele sușă sunt capabile de proliferare.

În concluzie, studiul și descifrarea mecanismului de acțiune a radiațiilor ionizante care determină modificările nefaste la nivel celular și molecular are o importanță deosebită întrucât acestea se reflectă la nivelul macroorganismului determinând stări patologice predominant ireversibile, existând riscul apariției bolii acute sau cronice de iradiere precum și a dezvoltării procesului de cancerogeneză, incomplet elucidat până în prezent.

BIBLIOGRAFIE

1. ABADIA G, GIMEZ C - *Effects rayonnements ionisants*, Eneyrd. Med. Chir. Paris 16-510A-10, Ed Techniques, 1994, 2-10
2. ADAM D, CRISTINA ADAM, CARMEN FRUNZULICA - *Tumorile și genetica*, Medicina modernă, 1999, 5:632-637
3. CHIRICUȚA I - *Factori fizici cu acțiune cancerigenă*, *Cancerul și mediul ambiant*, Ed. Materiale de documentare și îndrumare metodologică - Cluj Napoca, 1980, 350-360
4. COSSET J.M - *Radiotherapie, notions radiobiologiques, principaux effets secondaires*, Impact Med., 1996, 429-438
5. MARIE C FAVROT - *La cellule cancéreuse*, Rev Pract, Paris, 1997, 47, 1029-1036
6. GHILEZAN N - *Metode de tratament - radioterapia*, *Oncologie Generală*, Ed. Medicală, București, 1992, 245-254
7. ISRAIL ANCA MIHAELA - *Agenții mutageni*, *Biologie moleculară, prezent și perspective*, Ed. Humanitas, Ed. Humanitas, București, 2000, 140-151
8. MĂNESCU S, TANĂSESCU GH, DUMITRACHE S et al - *Igiena radiațiilor*, *Igiena*, Ed. Medicală, București, 1996, 175-190
9. MORNEX F, LARTIGAN E, COSSET JM - *Radiotherapie*, La Rev pract, 1997, 47, 1123-1128
10. PAIȘ V - *Organizarea structurală generală a celulelor canceroase și markeri de diagnostic în patologia tumorală*, *Biologie și patologie celulară și moleculară*, Ed. Romtel, București, 1995, 223-228
11. SARAGEA M - *Fiziopatologia bolii de iradiere*, *Tratat de fiziopatologie*, Ed. Academiei, 1985, 332-363
12. VIJAYACUMAR I et al - *Advances in radiation oncology*, Lancet, 1997, 39:1-3
13. VOICULEȚ N, LILIANA PUIU - *Cancerul*, *Biologia Moleculară a celulei*, Ed. BIC ALL, București, 1997, 346-350

Particularități structurale, funcționale și patologice ale țesuturilor limfoide din mucoasa gastrointestinală

M. Turcu¹, Camelia Croitoru², C.Creangă³, G.Simu¹

Importanța țesuturilor limfice asociate mucoaselor gastrointestinale aparținând cadrului general al MALT, este subliniată de rolul lor în apărarea organismului împotriva infecțiilor microbiene ce este explicat prin subtilități de organizare a imunității celulare și umorale la acest nivel. Recunoașterea proliferărilor limfoide monoclonale de tip limfomatos ce se pot întâlni la acest nivel, la care își aduc aportul tehnicile noi de imunohistochimie și histoenzimologie, subliniază încă o dată rolul acestor structuri limfoide.

Cuvinte cheie: țesuturi limfice asociate mucoaselor gastrointestinale

The importance of gastrointestinal mucosa lymphoid associated tissue which are a part of MALT, is outlined by their role in antiinfectious diseases explained by subtle cellular and umoral immune properties encountered in these tissues. It also important to recognize the lymphomatous monoclonal proliferations can take place at this site, immunohistochemical and histoenzimological techniques bringing new data.

Key words: gutt associated lymphoid tissue.

Studii recente utilizând metodele moderne ale laboratorului de anatomie patologică au pus în evidență o serie de particularități structurale, funcționale și patologice ale țesuturilor limfice din mucoasa gastrointestinală, numite și țesuturi GALT, după acronimul sintagmei engleze *gutt associated lymphoid tissue*. Ele se evidențiază prin importanța lor funcțională și patologică chiar și în cadrul mai general al țesuturilor limfice din structurile mucoaselor, denumite MALT (mucosa associated lymphoid tissue)⁶. Importanța țesuturilor limfice gastrointestinale, în comparație cu țesuturi limfice din alte mucoase, este subliniată de deosebita lor importanță în apărarea organismului împotriva infecției microbiene favorizată de septicitatea conținutului intestinal, exprimată prin subtilități de organizare a imunității celulare și umorale la acest nivel, cât și prin frecvența și diversitatea complicațiilor limfomatoase care apar la acest nivel. În sfârșit, în mucoasa gastrointestinală se observă în mod curent apariția de *proliferați limfoide monoclonale de tip limfomatos, putând regresa* în urma unui tratament adecvat.

PARTICULARITĂȚI STRUCTURALE ALE ȚESUTURILOR LIMFICE GASTROINTESTINALE

În mod normal, mucoasa gastrică nu conține în corionul său aglomerări de limfocite sub forma unor foliculi limfatici. Aceștia apar doar în legătură cu procese inflamatoare cronice, generate în special de infecția cu *Helicobacter pylori* și pot căpăta amploarea unor hiperplazii limfoide, simulând limfoame (pseudolimfoame gastrice). În schimb, în intestinul subțire, pe măsura apropierii de valvula ileocecală și a creșterii septicității conținutului, celulele limfoide încep să se organizeze sub formă de foliculi, de cele mai multe ori prevăzuți cu centri germinali. Localizați la început în corion, în porțiunile distale ale ileonului pătrund în submucoasă și se aglomerează sub forma plăcilor Peyer. Ei se întâlnesc constant și în mucoasa și submucoasa apendicelui sau a colonului. Ca și în alte structuri limfice, foliculii sunt constituiți din limfocite B, în zonele interfoliculare, în special în apropierea epitelului și uneori, aparent, chiar intraepitelial, observându-se și limfocite T.

Studii mai recente, imunomicroscopice și electronooptice au demonstrat că aceste limfocite intraepiteliale se găsesc, alături de macrofage, în niște invaginări sau recesuri pe care le prezintă la nivelul polului bazal un tip particular de celule răspândite printre enterocitele epitelului intestinal care acoperă foliculii, în special plăcile lui Peyer. Aceste celule

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

²Spitalul Județean Piatra-Neamț, Laboratorul de Anatomie Patologică

³Spitalul Clinic Județean Tg.Mureș, Laboratorul de Anatomie Patologică

Adresa pentru corespondență: Dr. M. Turcu, Disciplina de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, str. Gh. Marinescu 38, 4.300 Tg.Mureș

numite celule membranoase sau celule M, se disting și prin microvili mai rari și mai scurți la polul bazal, care le conferă, pe suprafața mucoasei un aspect de rariște, printre pădurea de microvili numeroși și subțiri ai enterocitelor. Pe suprafața lor glicocalixul este mai subțire. Nu li se cunoaște originea exactă, întrucât nu s-a demonstrat în mod convingător originea lor din celulele de rezervă ale epiteliului. Ele funcționează ca celule receptoare de antigene, pe care le înglobează prin pinocitoză din diferite structuri proteice din lumenul intestinal și le descarcă în recesurile bazale, prezentându-le limfocitelor T și macrofagelor (Figura 1). Inhibiția transportului unor antigene de către anticorpi explică toleranța organismului față de o serie de bacterii saprofite.

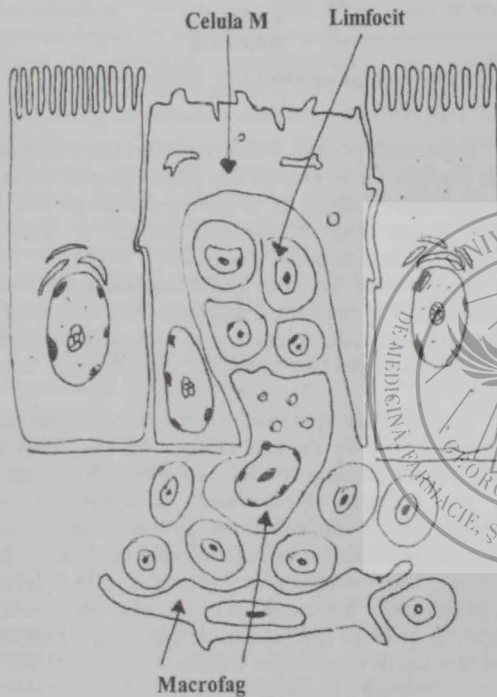


Figura 1. Raporturile între celula M, limfocite și macrofage

Macrofagele și limfocitele T, acționând și ele ca celule receptoare de antigen, le transmit mai departe limfocitelor B din foliculii adiacenți, declanșând producerea de anticorpi față de diferiți microbi din conținutul intestinal¹⁶.

Natura și modul de producere al acestor anticorpi reprezintă o altă particularitate a mucoasei intestinale. Limfocitele B sensibilizate de diferite antigene se diferențiază în plasmocite secretoare de imunoglobuline A. Ele sunt fixate de receptori Fc de pe membrana bazală a enterocitelor, o porțiune din acești receptori rămânând fixați de anticorp și constituind componenta secretoare a acestuia. Complexul IgA-receptor pătrunde în celulă prin endocitoză și este transportat prin transcitoză la polul apical, unde este

eliberat în lumenul intestinal, prin exocitoză, sub formă de imunoglobulină A secretoare. Ea este adsorbită pe glicocalixul de pe suprafața epiteliului care reprezintă o zonă strategică în sensul aderenței bacteriilor și a neutralizării virusurilor și toxinelor, printr-un proces de excludere imună. Prin acest mecanism se previn în mod curent infecțiile intestinale banale (Figura 2).

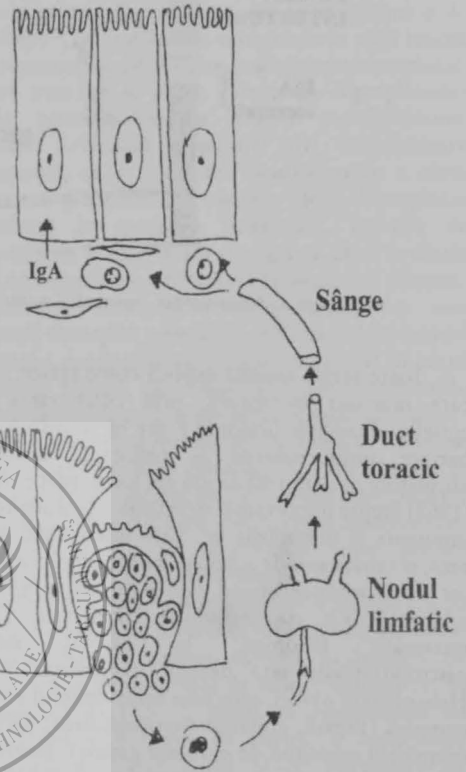


Figura 2. Schema reacției limfocitelor din mucoasa intestinală față de antigenele din lumen în vederea secreției de anticorpi (complex IgA-receptor).

Un alt aspect al implicării mucoasei intestinale în reacția imună este că numai o parte din anticorpii produși de ea se angajează în direcția lumenului intestinal. O parte din acești anticorpi produși de limfocite B migrează după activarea din mucoasă în nodulii limfatici mezenterici, pătrund prin canalul toracic în circulația generală, putând fi regăsiți, de exemplu, în interstițiul glandelor salivare sau mamare.

Celulele hepatice, care la rândul lor produc componenta secretoare, înglobează aceste Ig la nivelul capilarelor sinusoide și le transportă în canaliculele biliare, ajungând pe această cale de asemenea în lumenul intestinal, dar protejând mai ales căile biliare intrahepatice de o posibilă invazie a florei intestinale. Fenomenul explică binecunoscuta proprietate antibacteriană a bilei utilizată de multă vreme în tehnica de laborator. O expresie a lui este și faptul că în obstrucții ale căilor biliare crește nivelul Ig sanguin și scade cel intestinal (Figura 3).

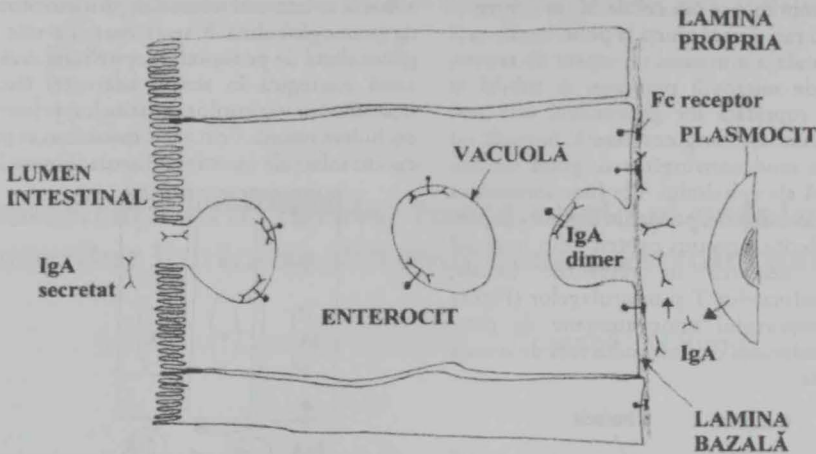


Figura 3. Mecanismul traversării enterocitelor de către complexul IgA-receptor (IgA secretoare)

Toate aceste aspecte explică convingător rolul pe care mucoasa intestinală, prin colaborarea dintre epiteliu și celulele limfoide îl are în constituirea unei bariere antimicrobiene și antitoxice, actualizând afirmațiile de acum 40 de ani ale lui Burnet și Mackay (1962) asupra importanței structurilor limfocelulare în imunitate și tulburările ei¹. Este interesantă, în acest sens, și capacitatea de adaptare a microbilor, capacitatea lor de a produce uneori IgA-proteaze, enzime care scindează IgA, suprimându-le eficacitatea. Cel mai interesant fenomen, la nivelul mucoasei gastrointestinale este desigur capacitatea bacteriei *Helicobacter pylori*, care prin echipamentul enzimatic complex (urează, glutamil-transpeptidază) perforază acoperișul constituit de mucoasa gastrică, determinând apariția sau întreținerea inflamației cronice, a ulcerului, a cancerului și limfomului¹⁰.

PATOLOGIA LIMFOPROLIFERATIVĂ A TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Tractul gastrointestinal reprezintă cea mai frecventă manifestare extralimfonodulară a neoplaziilor limfoide. Deși limfoamele gastrointestinale primitive constituie cel mult 5% din tumorile maligne ale acestui segment digestiv, până la 50% din cele aproximativ 40% limfoame cu punct de plecare extralimfonodular își au originea în tractul gastrointestinal. Este și mai frecventă interesarea secundară, 10% din formele timpurii și până la 60% din cele avansate prezentând manifestări gastrointestinale^{3,11}.

Aceste observații sunt valabile în special pentru limfoamele comune, ne Hodgkiniene, cunoscându-se raritatea interesării gastrointestinale de către limfomul Hodgkin: numai 4 cazuri de astfel de limfoame primitive gastrointestinale observate în Institutul Național de Cancer al Statelor Unite între 1953-1990⁴. Cazul cu localizare intestinală descris de Titu Vasiliu și Rubin Popa în 1929 reprezintă deci unul din primele astfel de forme de boală¹⁸.

Importanța practică a acestor tumori este subliniată și de evoluția lor în general mai puțin agresivă decât a carcinoamelor^{2,8} cât și de problemele subtile pe care le ridică diagnosticul microscopic corect al acestor limfoame în lumina noilor clasificări⁹.

Se consideră *limfoame gastrointestinale primitive* leziunile care în momentul diagnosticului nu prezintă interesare hepatică, splenică sau osoasă; interesarea nodurilor limfatici regionali nu exclude însă acest diagnostic⁹.

Puțină apare sporadic, ele se întâlnesc însă mai frecvent la cei cu gastrită cronică cu *Helicobacter pylori*, la populația cu condiții economice defavorabile de malurile Mediteranei, la persoane cu imunodeficiențe congenitale sau apărute în urma unui tratament imunopresor sau a infecției HIV, ca și la cei suferind de enteropatie glutenică. În forma mediteraneană, limfomul este precedat de apariția lanțurilor grele de IgA, altele de hiperplazii limfoide nodulare sau de enterocolite cronice.

Ele îmbracă 3 forme principale:

1. *Limfomul sporadic sau occidental* este cea mai frecventă formă din țările occidentale dar și din țara noastră. Reprezintă proliferări de celule B din țesuturile MALT gastrointestinale. Se deosebește de majoritatea limfoamelor comune prin evoluția la început lentă justificând un tratament chirurgical, prin limitarea recidivelor la tractul gastrointestinal, prin modificări genetice de asemenea diferite de cele din majoritatea limfoamelor: este caracteristică traslocția 11:18 iar rearanjamentele c-myc dominante sunt rare.

Apare la adulți, fără o preferință evidentă de sex, interesând stomacul (55-60%), intestinul subțire (25-30%), colonul (25%); afectarea apendicelui este rară.

În cazul stomacului, organ a cărui mucoasă este lipsită de folioli limfatici, este evident raportul cu hiperplazii limfoide nodulare justificând uneori denumirea de pseudolifom și ridicând probleme de

diagnostic diferențial. De cele mai multe ori îmbracă forma de *limfoame ale zonei marginale*, de obicei cu malignitate joasă, caracterizate prin proliferare de celule limfoide mici sau mijlocii care invadează și structurile glandulare sub forma unor complexe limfoepiteliale, în timp ce printre celulele neoplazice persistă un timp centri germinali reactivi, netumorali. Mai rar se întâlnesc forme cu celule mari și evoluție mai agresivă, precum și limfoame Burkitt tipice sau atipice. Clasificarea REAL-OMS recomandă⁹ utilizarea denumirii de limfom MALT numai pentru formele cu malignitate joasă, caracteristice tractului gastrointestinal, rezervându-se denumirea obișnuită de limfoame difuze cu celule mari pentru celelalte forme.

2. *Limfomul mediteranean* a fost de mult timp individualizat printr-o serie de caracteristici epidemiologice, biochimice, structurale și evolutive⁷. Apare la populația mediteraneană cu condiții economice și sanitare precare, cu incidență ridicată a unor infecții intestinale infantile și infestații parazitare endemice, pe lângă anumite predispoziții genetice. Interesează persoane tinere, predominant de sex masculin. Apariția limfomului este precedată de un *sindrom imunoproliferativ intestinal* asociat cu apariția de lanțuri grele de IgA (boala lanțurilor grele de IgA). În această perioadă transformarea limfomatoasă poate fi evitată printr-un tratament adecvat antiinfecțios și antiparazitar.

Precedată de infiltrația mucoasei plasmocite secretoare de IgA patologice, apariția limfomului se traduce prin infiltrarea difuză a mucoasei, apoi a celorlalte straturi intestinale de celule limfoide, predominant mici și mijlocii, de multe ori cu diferențiere plasmocitoidă¹⁴.

3. *Limfomul asociat cu boala celiacă* este cel mai rar. Apare cu predilecție la jejun, producând plăci multiple exulcerate, mase tumorale sau chiar stenoze. Este un limfom cu celule T mari, pleomorfe, cu evoluție agresivă. În jurul leziunilor limfomatoase, mucoasa prezintă atrofia caracteristică bolii celiace. Există însă și cazuri rare care nu sunt asociate cu această boală.

În ce privește evoluția, se recunoaște prognosticul în general mai favorabil, al limfoamelor gastrointestinale în comparație cu limfoamele extradigestive. Bolnavii surprinși într-un stadiu limitat la mucoasă și submucoasă prezintă în 85% din cazuri o supraviețuire de peste 10 ani. O anemie evidentă, pierderea în forțe fizice și greutate impune investigarea în această direcție. Totuși, unele limfoame digestive continuă să fie recunoscute doar cu ocazia unor ocuzii. Perfecționarea metodelor imagistice a ameliorat mult în ultimii ani diagnosticul într-un stadiu terapeutic util. Aceași contribuție a avut-o biopsia endoscopică și utilizarea metodelor imunomicroscopice de examinare a materialului, permițând diferențierea limfomului constituit de proliferările limfoide pseudolinfomatoase. Datorită acestor posibilități mai facile de diagnostic, limfoamele gastrice au în general un prognostic mai bun decât cele intestinale. Acesta depinde de extensia

invaziei locale, de dimensiunile tumorii, de forma histologică și invazia nodulilor limfatici.

ASPECTE NOI DE PATOLOGIE EVIDENȚIATE DE STUDIUL LIMFOAMELOR GASTROINTESTINALE

În special lucrările lui Lukes și Collins⁹ au confirmat ipoteza, formulată cu 20 de ani înainte și de Rubin Popa¹², că limfoamele sunt urmarea unor reacții imune repetate sau prelungite, transformate neoplazic. În acest sens se și citau exemplele hiperplaziilor limfoide gastrice, numite uneori pseudolimoame, prezentând evidentă tendință de transformare limfomatoasă, ca și limfomul mediteranean a cărui apariție era precedată ani de zile de o hiperplazie plasmocitară în mucoasa intestinală, însoțită de producerea de lanțuri grele de IgA, a cărei evoluție poate fi oprită printr-un tratament antiinfecțios adecvat.

Utilizarea anticorpilor monoclonali, cea mai importantă descoperire a secolului XX-lea în laboratorul de anatomie patologică¹³ a permis, în special în cazul limfoamelor MALT, diferențierea dintre hiperplaziile reactive policlonale de cele neoplazice, monoclonale.

Câteva observații recente au venit însă să complice condițiile diagnosticului microscopic. Ele readuc în actualitate o observație mai veche¹⁵ asupra unor pacienți cu transplantate renale la care întreruperea administrării ciclosporinei a dus la regresivitatea unor leziuni limfomatoase confirmate microscopic.

Un fenomen similar a fost observat în legătură cu limfoamele plecate din țesuturile limfatice ale mucoasei stomacului. Relația acestor tumori cu infecția cu *H. pylori* a fost demonstrată în mod convingător. Se presupune că celulele T auxiliare reacționând cu germeniul respectiv induc cu timpul o hiperplazie monoclonală de celule B, de obicei purtătoare ale translocăției 11:18, ducând la constituirea limfomului. Astfel de proliferări monoclonale, aparent limfomatoase, au putut fi oprite și s-a obținut regresivitatea lor în urma eradicării infecției microbiene. Foarte probabil, dispariția microbului în urma tratamentului cu antibiotice, poate duce la încetarea stimulării de către limfocitele T a limfocitelor B, înainte de producerea unor mutații care să facă proliferarea lor independentă de această stimulare și limfomul să fie în mod real constituit¹⁷.

Aceste observații arată că fenomenul transformării limfomatoase a reacției imune este mult mai complex și mai subtil decât îl prezintă aplicarea anticorpilor monoclonali și că momentul real al transformării trebuie surprins prin metode de biologie moleculară.

BIBLIOGRAFIE

1. BURNET FM, MACKAY IR - *Lymphoepithelial structures and autoimmune disease*. Lancet, 1962, 2:1030-1033.
2. CHIRICUȚA I, MUȘĂTESCU G, POPESCU V et al - *Limforeticulosarcoamele tubului digestiv*. Oncol-Radiol, 1963, 3:9-16.
3. COTRAN RS, KUMAR V ROBBIN'S - *Pathologic Basis of Disease*, Saunders, Philadelphia, 1999.

4. DEVANEY K, JAFFE ES - *The surgical pathology of gastrointestinal Hodgkin's disease*. Am J Clin Pathol, 1991, 95:794-800.
5. HARRIS N, JAFFE ES, DIEBOLD L et al - *Lymphoma classification: from controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO classification of lymphoid neoplasms*. Ann Oncol, 2000, 11:3-10.
6. ISAACSON PG, WRIGHT DH - *Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue*. Cancer, 1984, 53:2515-2524.
7. KHOJASTEH A, HANGHESENA S M, HAGHIGHI P - *Current concepts: immunoproliferative small intestinal diseases. A third world lesions*. New Engl J Med, 1983, 308:1401-1410.
8. LOEHR WJ, MUJAHED Z, ZAHN FD et al - *Primary lymphoma of the intestinal tract: a review of a 100 cases*. Ann Surg, 1969, 170:232-240.
9. LUKES R, COLLINS R - *Immunological characterization of human malignant lymphomas*. Cancer, 1974, 34:1488-1503.
10. MEGRAUD F - *Helicobacter pylori: un nouvel agent infectieux pour une ancienne maladie: l'ulcère peptique*. Rev Franç Lab, 1992, 16:93-99.
11. PARYANI P, HOPPE RT, BURKE JS et al - *Extralympatic involvement in diffuse non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 1983, 1:682-690.
12. POPA R, QUAI I, SIMU G - *Septicemii postabortum cu stafilococi antibioticoresistenți*. Obstet Ginecol (București), 1958, 6:69-76.
13. ROSAI J - *Ackerman's Surgical Pathology*. Ed VIII, C V Mosby, Philadelphia, 1996.
14. SALEM P, EL-HASHIMI L, ANAÏSSIE E et al - *Primarily small intestine lymphoma in adults. A comparative study of IPSID versus non-IPSID in the Middle-East*. Cancer, 1987, 59:1670-1678.
15. STARTZL TE, PORTER KA, IVATSUKI S - *Regressive lymphomas in patients with transplanted kidney*. Lancet, 1984, 1:583-586.
16. STERNBERG SS - *Hystology for Pathologist*. Raven Press, New York, 1992.
17. VANAGUNAS A - *Erradication of H.pylori and regression of B cell lymphoma*. Biomed Pharmacother, 1997, 51:156-160.
18. VASILIU T, POPA R - *Considerații asupra limfogranulomatozei gastrointestinale*. Clujul Medical, 1929, 2:1-6.



Metaplazia gastrică și ulcerul duodenal

Simona-Maria Bătaș¹, Imola Torok¹, Simona Mocanu²

La baza etiopatogenezei ulcerului duodenal este considerată în prezent bacteria *Helicobacter pylori* (HP). Scopul lucrării este de a demonstra importanța HP în apariția ulcerului duodenal prin urmărirea modificărilor mucoasei duodenale, respectiv a prezenței metaplaziei gastrice la acest nivel.

Au fost luați în studiu 103 pacienți (70 de sex masculin vârstă medie 46,2 ani) cu ulcer duodenal în fază acută. La toți pacienții s-a efectuat endoscopie digestivă superioară și s-au luat biopsii gastrice și duodenale, din apropierea ulcerului. Biopsiile au fost colorate cu hematoxilina-eosină și Giemsa. S-a folosit clasificarea Sydney pentru gastrite, iar pentru duodenite Faivre și Whitehead.

Examenul histologic al mucoasei duodenale a relevat prezența metaplaziei gastrice la 71 (68,93%) din pacienți și HP la 47 din bolnavi (45,63%).

La nivel gastric, HP s-a evidențiat din biopsie la 95 de pacienți (92,23%), o incidență mare. HP a fost găsit pe gastrite cu semne de inflamație (43,80%), activitate (29,12%), atrofie (11,65%) și metaplazie intestinală (11,65%).

Concluzii. Incidența gastrică a HP la pacienții cu ulcer duodenal a fost mare, după cum era de așteptat (92,23%). Se remarcă la nivelul mucoasei duodenale frecvența mare a metaplaziei gastrice (68,93%) care se corelează semnificativ statistic cu ulcerul duodenal ($P < 0,05$). Metaplazia gastrică poate fi considerată veriga de bază în apariția ulcerului duodenal.

Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori*, metaplazie gastrică, ulcer duodenal

Helicobacter pylori (HP) is considered today to be the most important thing in the pathogenesis of the duodenal ulcer.

The purpose of the paper is to demonstrate the importance of HP in the development of the duodenal ulcer. The paper follows-up the changes in the duodenal mucosae, especially the gastric metaplasia.

103 patients with duodenal ulcer entered this study (70 males, mean age 46,2). All the patients underwent upper digestive endoscopy and multiple gastric and duodenal biopsies were taken. Biopsies were stained with hematoxiline-eosine and Giemsa. Sydney classification was used for the gastritis and for the duodenitis Faivre and Whitehead.

The histology revealed the gastric metaplasia in 71 (68.93%) of the patients and HP at 47 (45.63%).

In the stomach HP was present at 95 patients (92.23%), a high incidence. HP was on gastritis with inflammation 43.80%, activity (29.12%), atrophy (11.65%) and intestinal metaplasia (11.65%).

Conclusions- the incidence of HP in the gastric mucosae was high 92.23%, as expected. Gastric metaplasia had a high incidence too, 68.93%, that is statistically significant with the incidence of the duodenal ulcer ($P < 0,05$).

We conclude that the hypothesis gastric metaplasia - duodenal ulcer is real in the pathogenesis of the duodenal ulcer.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastric metaplasia, duodenal ulcer

Scopul studiului este de a depista prezența metaplaziei gastrice la pacienții cu ulcer duodenal cronic, pentru a demonstra importanța acesteia în patogeniza ulcerului duodenal.

Studiul se vrea un argument pentru filiația: gastrită HP - metaplazie gastrică - ulcer duodenal.

Una dintre cele mai spectaculare descoperiri după recunoașterea *Helicobacter pylori* (HP) este implicarea lui îndeaproape în dezvoltarea ulcerului

duodenal. Problema a suscitat un real interes, cunoscut fiind faptul că HP se poate dezvolta doar pe mucoasa gastrică, nu și pe mucoasa duodenală. Pentru a se greșa la nivelul duodenului, trebuie în prealabil ca mucoasa să capete caractere gastrice, respectiv să apară metaplazia gastrică¹⁰. HP localizat la nivelul mucoasei metaplaziate potențează agresiunea clorhidro-peptică prin atragerea celulelor inflamatorii și a celor cu răspuns imunologic, ducând la exacerbarea factorilor de agresiune a mucoasei. Mucoasa metaplaziată gastrică poate să perpetueze ulcerul duodenal sau eroziunile duodenale prin aportul local crescut de acid clorhidric și pepsină. Studii recente arată că inflamația duodenală

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Tg-Mureș, Clinica Medicală I, Compartimentul de Gastroenterologie

²Laboratorul de Anemie Patologică, Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: dr. Simona Bătaș
Clinica Medicală I, Str. Gh. Marinescu 50. 4300, Târgu-Mureș

și densitatea infecției cu HP sunt în relație directă cu extinderea metaplaziei gastrice^{11,15}

Cea mai comună formă de metaplazie gastrică este cea prin care epiteliul absorbtiv duodenal este înlocuit prin epiteliu gastric secretor de mucus. Metaplazia gastrică de tip mucos se află în special în bulbul duodenal, mai ales în mucoasa alăturată ulcerelor și se poate identifica histologic. S-a demonstrat că metaplazia gastrică de tip mucos este mai frecventă la pacienții cu ulcer duodenal, la fumători, la sexul masculin, la pacienții cu dispepsie non-ulceroasă, dar și la pacienți asimptomatici. Într-un studiu efectuat pe voluntari sănătoși, s-a determinat metaplazia gastrică într-un procent de 64%. Metaplazia gastrică se corelează intens cu secreția acidă, fapt demonstrat și pe animale experimentale. La pacienți cu sindrom Zollinger-Ellison metaplazia gastrică apare mai ales în bulb și duodenul proximal, dar se poate extinde până în duodenul distal și jejun. Metaplazia gastrică este mult mai rar prezentă la bolnavi cu ulcer gastric sau cancer gastric, condiții frecvent asociate cu aciditatea gastrică normală sau scăzută. Endoscopic nu se poate vizualiza direct, sunt necesare biopsii duodenale^{17,18}.

Biopsiile duodenale au demonstrat posibilitatea existenței și a metaplaziei cu celule parietale și mai rar cu celule principale. La pacienții cu stomac rezecat s-a demonstrat prezența celulelor parietale metaplaziate la nivel duodenal în proporție de 45% din pacienții rezecați pentru ulcer duodenal și 17% la cei cu rezecție gastrică pentru ulcer gastric. Metaplazia cu celule parietale se datorează tot agresiunii clorhidro-peptice. S-a demonstrat cu ajutorul indicatorului roșu de Congo faptul că celulele parietale metaplaziate la nivel duodenal își păstrează capacitățile secretoare, contribuind la creșterea acidității duodenale. Metaplazia gastrică are o distribuție parțială și este mai frecventă în prima parte a bulbului. Metaplazia gastrică apare în general parțial și atunci aplatizarea viloză este limitată sau poate cuprinde întreg bulbul și atunci arhitectura vililor este complet dispărută¹⁹.

O altă dovadă asupra importanței metaplaziei gastrice este localizarea ulcerului duodenal în general imediat postpiloric, în zonele așa numite „de tranziție”, respectiv de la un tip de mucoasă, la altul¹.

Numeroase studii efectuate recent asupra duodenitelor de însoțire a ulcerului încearcă să demonstreze implicarea HP în patogeneza ulcerului duodenal¹⁹.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am urmărit prezența metaplaziei gastrice la nivelul duodenitei asociate ulcerului duodenal.

Au fost luați în studiu 103 pacienți cu ulcer duodenal la care s-a efectuat endoscopie digestivă superioară. La toți pacienții luați în studiu s-au prelevat biopsii multiple duodenale și gastrice. Biopsiile au fost fixate în formol, introduse în parafină și s-au efectuat secțiuni colorate cu Giemsa și hematoxilin-eosină.

Pentru control, s-a efectuat și testul ureazei (CP-test, CLO-test) și teste indirecte pe bază de anticorpi anti-HP.

Examinările histopatologice au urmărit toate modificările atât duodenale, cât și gastrice, fiind interpretate în concordanță cu clasificările actuale.

În primul rând s-a efectuat o evaluare endoscopică^{12,13}.

Clasificare endoscopică a duodenitelor s-a făcut conform clasificării Faivre:

1. Duodenita eritematoasă
2. Duodenita erozivă
3. Duodenita hipertrofică
4. Duodenita pseudopolipoidală sau nodulară
5. Duodenita atrofică

Clasificarea histologică a duodenitelor s-a efectuat după clasificarea Whitehead, care este cea mai folosită :

1. Duodenita ușoară (Gradul I), respectiv prezența unei celularități crescute a laminei propria, dar arhitectura vilozităților și suprafața epitelială sunt normale.

2. Duodenita moderată (Gradul II), cu celularitate crescută a laminei propria prin deformarea și scurtarea vilozităților alături de alterarea epitelului de suprafață. În lamina propria apar numeroase neutrofile care infiltrează suprafața epitelială.

3. Duodenita severă (Gradul III) cu prezența atrofiei viloză complete sau subtotale. Suprafața epitelială este aplatizată în unele locuri și complet erodată în altele. Este prezentă o reacție densă inflamatorie cu polimorfonucleare în mucoasă.

Modificările duodenale au fost corelate cu cele gastrice, respectiv s-a căutat prezența și tipul gastritei, folosind clasificarea Sydney^{5,16}.

În acest studiu s-a urmărit:

- Prezența duodenitei la pacienții cu ulcer duodenal
- Incidența metaplaziei gastrice la nivelul duodenului
- Vizualizarea HP pe zonele de metaplazie gastrică
- Prezența gastritei
- Tipul gastritei
- Incidența HP gastric.

REZULTATE

1. *Vârsta pacienților* a fost între 17 și 76 de ani, media de vârstă fiind 46,2 ani. Se remarcă predominanța vârstei mijlocii a pacienților cu ulcer duodenal. În privința sexului, 70 au fost bărbați (67,96%), iar 33 femei (32,04%), existând o preponderență cunoscută a ulcerului duodenal la sexul masculin.

2. *Examenul endoscopic* a evidențiat ulcerul duodenal; mucoasa în jur a fost hiperemică, congestionată, uneori cu exulcerații. Rezultatele endoscopice sunt în următoarea figură, aprecierea făcându-se asupra duodenitei:

Tabelul I. Duodenite vizualizate endoscopic la pacienții cu ulcer duodenal

Duodenita endoscopică	Nr. pacienți	Procente
Eritematoasă	58	56,31%
Erozivă difuză	31	30,09%
Erozivă focală	10	9,70%
Hipertrofică	0	0
Nodulară	4	3,88%
Atrofică	0	0
Total	103	100%

De remarcat din punct de vedere endoscopic predominanța duodenitei eritematoase (56,31%) și erozive (30,09%). Dintre duodenitele erozive cele difuze reprezintă majoritatea, iar un procent mai mic au avut aspect de eroziune focală sau "salami ulcer". Nu am avut nici un caz de mucoasă duodenală endoscopic normală, practic în toate cazurile asociate ulcerului duodenal mucoasa prezintă modificări endoscopice. Duodenita nodulară a reprezentat 3,88%. Au lipsit duodenitele hipertrofice și atrofice.

3. Din punct de vedere histologic duodenitele au prezentat aspecte variate:

Tabelul II. Examenul histologic duodenal

Duodenita histologică	Nr. pacienți	Procent
Mucoasa normală	7	6,79%
Gr.I	62	60,19%
Gr.II	25	24,27%
Gr.III	9	8,73%
TOTAL	103	100%
+ Metaplazie gastrică	71	68,93%
+ HP	47	45,63%
+ GL	12	11,65%

Este interesant cazul a 7 pacienți cu ulcer duodenal, la care histologic nu au fost evidențiate modificări duodenale. Există posibilitatea ca biopsiile să nu fi prins zone modificate. În general, aspectul endoscopic s-a corelat semnificativ cu cel histologic. Este interesantă existența și a *Giardiei lamblia* (GL) în proporție de 11,65%, având în vedere slaba lor rezistență la aciditatea gastrică.

În cazuistica noastră 7 cazuri au fost "Kissing-ulcer".

4. Rezultatele examenului histologic gastric sunt prezentate în tabelul III:

Tabelul III. Rezultatele examenului endoscopic gastric

Stomacul endoscopic	Nr. pacienți	Procente
Stomac normal	0	0
Gastrita eritematoasă	62	60,19%
Gastrită erozivă	38	36,89%
Gastrita hipertrofică	3	2,91%
Gastrita atrofică	0	0
Gastrita hemoragică	0	0
Gastrita de reflux	0	0
Total	103	100%

Se remarcă predominanța gastritei eritematoase 60,19% și a celei erozive 36,89%. Nu a existat nici un caz de stomac normal endoscopic

Rezultatele histologice obținute la biopsia gastrică au fost clasificate în acest tabel, folosind clasificarea Sydney^{6,7}. Nu am introdus gastrita autoimună, deoarece nu a fost nici un caz.

5. Cazuri de gastrită. Topografia

Tabelul IV. Repartizarea topografică a gastritelor.

Stomac	Nr. pacienți	Procente
Stomac normal	0	0
Gastrita antrală	93	90,29%
Gastrită corporeală	10	9,7%
Pangastrită	0	0
Total	103	100%

Se remarcă o predominanța a gastritei antrale, fapt caracteristic infecției HP (Tabelul IV).

Majoritatea pacienților au avut gastrită HP pozitivă, pe care s-a suprapus metaplazie intestinală, atrofic, semne de activitate sau cronicizare, rezultate prezentate în tabelul V.

Tabelul V. Rezultatele histologice din biopsiile gastrice

Variabilă gradabilă	Nr. pacienți	Procente
HP	91	88,34%
Inflemație	45	43,80%
Activitate	30	29,12%
Atrofic	12	11,65%
Metaplazie intestinală	12	11,65%

6. Diagnosticul histologic al gastritelor

Tabel VI. Cazuri histologic speciale

Cazul	Nr. pacienți
Gastrită cronică cu metaplazie intestinală + GL	9
Din care:	
Metaplazie gastrică + GL+HP	7
Gastrită chimică (hiperplazie foveolară)	3

La majoritatea pacienților s-a evidențiat infecția cu HP (88,34%), cifră care coincide cu datele din literatură. Atrofia și metaplazia gastrică au fost rar întâlnite. Metaplazia intestinală a fost mai redusă în studiul nostru. Am evidențiat histologic și câteva cazuri speciale: 9 cazuri (8,73%) de *Giardia lamblia* (GL) gastrică și 3 cazuri de gastrită chimică (2,91%) (Tabelul VI.).

DISCUȚII

Corelarea aspectului endoscopic cu cel histologic pune numeroase probleme. În literatura de specialitate, există puține studii, care practic se contrazic. Dacă unii autori susțin o corelație foarte bună între endoscopie și rezultate histologice, alți autori nu găsesc o corelație semnificativă statistică^{3,4}.

Ca și în alte studii, a reieșit o incidență mare a metaplaziei gastrice duodenale, de circa, 68,93%, colonizate în proporție de 45,63% cu HP. Autorii japonezi au demonstrat că pe măsură ce ulcerul se vindecă, metaplazia gastrică tinde să se extindă²⁰.

Unii autori au determinat o incidență a metaplaziei intestinale de 16,8% la pacienții cu ulcer duodenal¹⁴. Această incidență crește în cazul ulcerelor pilorice la 30,5%.

Prezența GL la pacienții cu ulcer duodenal, presupuși hipersecretori se datorează probabil folosirii abuzive de antisecretoare, care favorizează grefarea lamblilor².

Aspectul endoscopic al stomacului s-a corelat cu cel histologic. Datele din literatură nu găsesc această corelație, dar studiile efectuate au luat în calcul doar pacienții cu gastrită. În cazul bolnavilor cu ulcer duodenal, există în să concordanță, aspectul stomacului fiind reprezentativ.

CONCLUZII

- Toate cazurile de ulcer duodenal au fost însoțite de duodenite vizualizate endoscopic, predominând cele eritematoase (60,19%).

- Vizualizarea endoscopică a duodenitei a fost confirmată de datele histologice, care s-au corelat semnificativ statistic: în 93,3% din cazuri a fost prezentă duodenita histologică.

- În 68,93% din cazuri a fost prezentă metaplazia gastrică, fapt care confirmă posibilitatea filiației metaplazie gastrică-ulcer duodenal. HP s-a determinat la nivel duodenal în proporție de 45,63%.

- Se remarcă incidența mare a gastritei la pacienții cu ulcer duodenal și în special a gastritei

antrale cu HP (90,29%), de tip hiperemic (60,15%). HP a fost determinat la nivelul mucoasei gastrice la 88,34% din cazuri. Metaplazia intestinală a fost evidențiată histologic în procent de 11,65%.

- Și în acest caz aspectul endoscopic al stomacului s-a corelat semnificativ cu cel histologic.

- Având în vedere incidența mare a metaplaziei gastrice în zona periulceroasă 68,93%, concluzionăm posibilitatea ca în patogeneza ulcerului duodenal HP să fie implicat în mod determinant, grefarea lui datorându-se apariției metaplaziei gastrice care evoluează în final spre ulcerul duodenal.

BIBLIOGRAFIE

1. BĂȚAȘ S, DUDEA C, BRATU A, et al. - *Metaplazia gastrică a mucoasei duodenale la pacienții infectați cu Helicobacter Pylori*. Revista de Medicină și Farmacie 1997; 43:12
2. BĂȚAȘ S, BRATU A, TOROK I - *Dyspepsia and the implications of gastritis and duodenitis*, GUT, 49 (III), 2001: 2147
3. CASELLI M, GAUDIO M, CHIAMENTI CM, et al - *Histologic findings and Helicobacter pylori in duodenal biopsies*. J Clin Gastroenterol 1998; 26:74-80
4. CHATTOPADHYAY G, BASU K, MUKHERJEE S et al - *Gastroduodenal mucosa in peptic ulcer: endoscopic and histological assessment*. Trop Gastroenterol 1997, 18:156-159
5. CHELI R, TESTINO G, GIACOSA A, et al - *Chronic gastritis: its clinical and physiopatological meaning*. J Clin Gastroenterol 1995, 21:193-197
6. DIXON MF, GENTA RM, YARDLEY JH et al - *Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System*. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996, 20:1161-1181
7. DIXON MF, GENTA RM, YARDLEY JH, et al - *Histological classification of gastritis and Helicobacter pylori infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of gastritis*. Helicobacter 1997;2 1:17-24
8. DIXON MF, LEE A, LEE S, et al. - *Peptic ulcer disease-the transitional zones are important* Hunt RH, Tytgat GNJ (eds): Helicobacter Pylori Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000 Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 2000 : 327-339
9. GORMALLY SM, KIERCE BM, DALY LE et al-Gastric metaplasia and duodenal ulcer disease in children infected by Helicobacter pylori, GUT, 1996, 4:513-517
10. KHULUSI S, BADVE S, PATEL P, et al. - *Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: role of Helicobacter pylori, gastric acid, and ulceration*. Gastroenterology 1996; 110: 452-458
11. KHULUSI S, BADVE S, PATEL P et al - *Gastric Epithelium in the duodenum and its association with Inflammation and H. Pylori*, Endoscopy, 1995, 27, A006
12. MARATKA Z - *Endoscopic classification and terminology of mucosal lesions*. International gastroclub Hepatogastroenterology 1995;42:84.
13. MARATKA Z-*Endoscopic diagnosis of gastritis: pros and contras*. J Clin Gastroenterol 1995;20:92-93.
14. NESTOR A, GOMEZ M, CARLOS J - *Duodenal Heterotopia of Gastric Mucosa*. Am JGastroenterol,1996; 91:101-105
15. TESTINO G - *Duodenal gastric metaplasia, gastric anatomic-functional correlations (parietal cell mass and hydrochloric acid secretion) and Helicobacter pylori. Any differences between chronic autonomous non-specific duodenitis ("non active") and duodenal ulcer?* Panminerva Med, 1997, 39:280-283

16. TYTGAT GNJ.-*The Sydney system: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis.* J Gastroenterol Hepatol, 1991, 6:223.
17. URAKAMI Y, KIMURA M., SEKI H- *Gastric Metaplasia and Helicobacter pylori.* Am J Gastroenterol, 1997, 92:795-799
18. WALKER MM, DIXON MF- *Gastric metaplasia:its role in duodenal ulceration.* Aliment Pharmacol Ther 1996,10 Suppl 1 :119-128
19. YAMAMOTO I, FUKUDA Y, NAKAJIMA K, et al.- *Peptic ulcer disease and hemorrhagic gastritis with H pylori infection,* Nippon Rinsho 1998 ;56:2263-2268
20. YOSHIHITO U, MASUO K, HIROMU S. - *Gastric Metaplasia and Helicobacter pylori,* Am J Gastroenterol 1997, 92:795-800



Incidența infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții gastrectomizați

L. Cozlea¹, Rodica Rediș¹, D. Rediș², Diana Pop Petre¹, Cristina Șandor¹

Toate studiile efectuate până în prezent, referitoare la infecția cu *Helicobacter pylori*, demonstrează rolul lui în patologia gastroduodenală. Scopul prezentului studiu este să investigheze incidența infecției cu *Helicobacter Pylori* la pacienții cu rezecție gastrică (Pean- Billroth I și Billroth II) și să coreleze prezența ei cu modificările clinice, endoscopice și histopatologice. Am luat în studiu toți pacienții investigați în Serviciul de Endoscopie al Clinicii Medicale II Târgu Mureș, între 1 aprilie 1997 și 31 septembrie 2000. Toți acești pacienți au fost rezecați gastric pentru ulcer gastroduodenal, fiind simptomatici în momentul examinării. Examenul clinic al acestor pacienți s-a înregistrat conform unui protocol anterior stabilit. Ulterior s-a efectuat endoscopie cu biopsii multiple, corporeale și peristromale, pentru examen histopatologic și pentru determinarea *Helicobacter pylori*. Am examinat 102 pacienți (14 femei și 88 bărbați) cu vârsta medie de 55,2 ani. Am evidențiat *Helicobacter pylori* la 24 (23,52%) pacienți, infecție asociată în toate cazurile cu gastrită a bontului gastric. La 12 (11, 76%) pacienți s-a evidențiat cancer de bont gastric iar la 14 (13, 72%) - ulcer peptic. Incidența infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții rezecați gastric este semnificativ mai scăzută comparativ cu pacienții cu stomac anatomic normal. Anastomoza mai frecvent întâlnită este Pean-Billroth I, explicația fiind păstrarea duodenului în circuit. Nu s-au evidențiat diferențe în incidența infecției *Helicobacter pylori* în cele două tipuri de intervenții chirurgicale. Rolul infecției cu *Helicobacter pylori* în patologia stomacului rezecat rămâne a fi demonstrată.

Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori*, rezecție gastrică, endoscopie

All the studies that it has been made until now concerning Helicobacter pylori infection emphasized its role in gastroduodenal pathology (gastritis, duodenitis, ulcer and gastric cancer). The aim of present study is to investigate the incidence of Helicobacter pylori infection at the patients with gastric resection (Pean-Billroth I and Billroth II) and to correlate its presence with clinical, endoscopical and histopathological damages. We have taken all the patients examined in the Endoscopy Unit at the Second Medical Clinic Târgu Mureș, between April 01, 1997 and September 31, 2000. All these patients were with gastric resection for gastroduodenal ulcer and they were symptomatic in the moment of examination. We have made clinical examination and then gastroscopy, with multiple biopsies for histopathological examination and for Helicobacter pylori determination. We have seen 102 patients (14 women and 88 men) with mean age 55,2 years. We emphasized Helicobacter pylori aa 24 (23, 52%) patients, associated in all cases with gastritis of remnant stomach. 12 (11, 76%) patients had cancer of remnant stomach and 14 (13, 72%) peptic ulcer. The incidence of Helicobacter pylori infection at the patients with gastric resection is significantly lower comparing the patients with anatomic normal stomach. Pean- Billroth I it is the most frequent type of anastomosis and that it is accountable because of keeping the duodenum in digestive circuit. No differences of incidence were observed between two types of surgical reconstruction. The role of Helicobacter Pylori at the patients with gastrectomy remains to be demonstrated.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastric resection, endoscopy

Descoperirea bacteriei *Helicobacter pylori* precum și a rolul ei în afecțiunile gastroduodenale este una dintre cele mai importante descoperiri din ultimii 20 ani în domeniul bacteriologiei și gastroenterologiei⁴.

Deși inițial *Helicobacter pylori* nu a fost acceptat ca agent patogen, numeroase studii care au urmat descoperirii bacteriei au confirmat și completat descoperirea lui Warren și Marshall⁶. În 1994 s-a ajuns

la un consens cu privire la rolul major al bacteriei în patologia gastroduodenală¹. *Helicobacter pylori* este în prezent acceptată ca fiind cauza majoră în etiologia gastritei cronice tip B și în 90% din cazuri în apariția ulcerului duodenal². Clasificarea bacteriei ca și carcinogen de gradul I ne indică rolul infecției cu *Helicobacter pylori* în carcinogeneza gastrică. Rolul acestei bacterii în patologia stomacului rezecat este controversat³. Rezultatele publicate până în prezent privind incidența infecției cu *Helicobacter pylori* variază semnificativ în funcție de țara în care s-a efectuat studiul (Spania – 43,6% și Finlanda 27, 1%)⁵.

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

² Direcția de Sănătate Publică Târgu Mureș

Adresa pentru corespondență:

Dr. Rodica Rediș, Clinica Medicală II, 4300, Târgu Mureș, Str. Revoluției, nr. 35

Noul status anatomic al acestor pacienți implică diferite mecanisme patogenetice: refluxul biliopancreatic, vagotomia, pierderea efectului trofic al gastrinei pe mucoasa gastrică după înlăturarea chirurgicală a antrului, alte modificări apărute postoperator (anemia, scăderea ponderală), aclorhidria și prezența altor bacterii în lumenul gastric¹.

Scopul prezentului studiu a fost să investigheze incidența bacteriei *Helicobacter pylori* la pacienții cu rezecție gastrică – Pean- Billroth I și Billroth II- și să coreleze prezența sa cu modificările endoscopice și histologice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am selectat un lot de 102 pacienți rezecați gastric pentru ulcer gastric sau duodenal. Aceștia au fost investigați în Serviciul de Endoscopie Digestivă al Clinicii Medicale II Târgu Mureș, pe o perioadă de doi ani și jumătate, între 1 aprilie 1997 și 31 septembrie 2000.

Toți pacienții au fost simptomatici în momentul examinării. Subliniem că aceștia sunt pacienții care s-au adresat medicului specialist, cei asimptomatici nefiind de acord cu examinarea endoscopică postgastrectomie.

Am exclus din lot pacienții cu complicații postchirurgicale, pe cei cu erori de tehnică chirurgicală, pacienții cu stomac rezecat pentru cancer și pe cei cu tratament antibiotic, antiinflamator, antiacid, antisecretor administrat cu cel puțin două luni înaintea examinării².

Endoscopia digestivă superioară s-a efectuat după o perioadă de post alimentar de cel puțin șase ore. Examinarea a fost efectuată de către același endoscopist, cu un gastroscop Olympus GIF – 20, după o anestezie locală cu Xilină 10%. Au fost prelevate 2 biopsii ale bontului gastric, între 3 și 5 biopsii de la nivelul guri de anastomoză iar în cazul evidențierii unor modificări ale mucoasei, multiple biopsii de la acel nivel³. Testarea *Helicobacter pylori* s-a efectuat pe de o parte prin examen histopatologic, utilizându-se colorație hematoxilină – eozină sau colorație Giemsa iar pe de altă parte utilizând un test rapid de urează „home-made”. Gastritele au fost clasificate conform Sistemului Sydney actualizat, bazat pe topografie, morfologie și etiologie, în gastrite atrofice, nonatrofice și multifocale cu metaplazie intestinală. Evidențierea unei singure biopsii cu aspect de gastrită, precum și a bacteriei *Helicobacter pylori* prin una dintre metodele enunțate, a determinat înregistrarea pacientului cu diagnosticul de gastrită *Helicobacter pylori* pozitiv.

Toți pacienții investigați au fost înregistrați conform unui protocol:

1. Sistematizarea simptomatologiei în sindrom dispeptic ulceros, biliar și esofagian.
2. Diagnosticul de trimitere.
3. Examinările paraclinice efectuate, inclusiv pasajul baritat, unde a fost cazul.

4. Intervalul mediu scurs de la intervenția chirurgicală.

5. Intervalul scurs de la apariția simptomatologiei.

6. Examinarea endoscopică - efectuată pentru precizarea tipului intervenției chirurgicale, pentru efectuarea de biopsii multiple de la nivelul bontului gastric și a guri de anastomoză.

7. Rezultatele histopatologice.

8. Tratamentul administrat.

9. Alte afecțiuni digestive: dischinezie biliară, litiază biliară, pancreatită cronică, colon iritabil).

10. Asociații morbide.

REZULTATE

Distribuția pe sexe a pacienților luați în studiu este de 14 femei și 88 bărbați, iar distribuția pe grupe de vârstă este prezentată în figura 1. Vârsta medie este de 55, 2 ani, cu limite cuprinse între 27 și 78 ani.

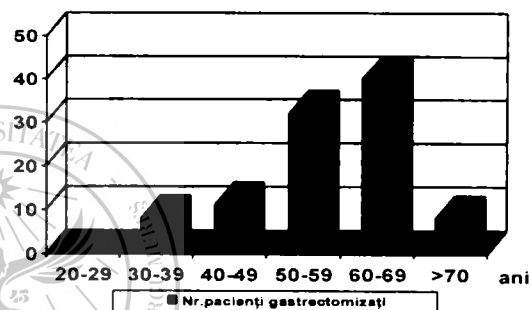


Figura 1. Distribuția pe grupe de vârstă a pacienților examinați.

Am evidențiat următoarele tipuri de intervenție chirurgicală: Pean- Billrot I 90 cazuri (88, 23%), 20 dintre ei *Helicobacter pylori* pozitiv și 12 cazuri (11, 76%) Billroth II, 4 dintre ei fiind *Helicobacter pylori* pozitiv (Tabelul I).

Tabelul I. Tipuri de intervenție chirurgicală evidențiată endoscopic și incidența infecției cu *Helicobacter pylori*

Tipuri de intervenție chirurgicală	Nr.	%	<i>Helicobacter pylori</i> pozitiv (Nr./ TOTAL)
Pean- Billroth I	90	88,23	20/90
Billroth II	12	11,76	4/12

Intervalul mediu scurs după intervenția chirurgicală este de 13,46 ani iar simptomatologia prezentată a debutat aproximativ cu 5,42 luni înaintea efectuării endoscopiei digestive superioare. Am evidențiat *Helicobacter pylori* la 24 pacienți (23, 52%), toți dintre ei cu diferite tipuri de gastrită a bontului gastric și a guri de anastomoză.

Din punct de vedere clinic, majoritatea pacienților au prezentat scădere ponderală și dureri abdominale. Alte simptome înregistrate au fost: astenie, grețuri, vărsături și hemoragie digestivă superioară (Tabelul II).

Examinarea endoscopică a evidențiat trei posibilități principale: gastrită – conform Sistemului Sydney actualizat, cancer de bont gastric și ulcer peptic (Tabelul III).

Examenul histopatologic a evidențiat gastrită neutrofică *Helicobacter pylori* pozitiv sau negativ, gastrită atrofică, gastrită multifocală cu metaplazie intestinală, displazie gastrică de gradul I, II sau III, ulcer și adenocarcinom (Tabelul IV).

Tabelul II. Principalele simptome înregistrate la pacienții gastrectomizați

Simptomatologie	Nr.	%
Durere abdominală	67	65,68
Scădere ponderală	73	71,56
Hemoragie digestivă superioară	17	16,66
Grefuri	9	8,82
Vărsături	6	5,88

Tabelul III. Principalele modificări endoscopice evidențiate la pacienții gastrectomizați

Examinare endoscopică	Nr.	%
Gastrită eritematoasă	46	45,09
Gastrită edematoasă	29	28,43
Gastrită erozivă	12	11,76
Gastrită erozivă - hemoragică	6	5,88
Cancer de bont gastric	12	11,76
Ulcer peptic	14	13,72

Tabelul IV. Modificările histopatologice evidențiate la pacienții rezecți gastrici

Rezultate histopatologice	Nr.	%
Gastrită neutrofică Hp pozitiv	24	23,
Gastrită neutrofică Hp negativ	19	18,
Gastrită atrofică	10	9,
Gastrită multifocală cu metaplazie intestinală	25	24,
Displazie gastrică de gradul I, II sau III	24	23,
Ulcer	14	13,
Adenocarcinom	12	11,

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Majoritatea pacienților gastrectomizați prezintă o multitudine de simptome care le afectează calitatea vieții. Deși este bine-cunoscut rolul infecției cu *Helicobacter pylori* în patologia gastro-duodenală, la acești pacienți, bacteria nu este singurul factor etiologic răspunzător de modificările endoscopice și histopatologice și de apariția simptomatologiei. Unele dintre acuzele pacientului apar imediat postoperator, pentru ca ulterior, prin procese adaptative o parte dintre ele să dispară. Gastrita reziduală postgastrectomie este responsabilă pentru o mare parte dintre simptomele prezentate de pacient, cum ar fi: durere abdominală, grețuri, vărsături și scădere ponderală.

Pacienții incluși în acest studiu, au suferit rezecție gastrică în urmă cu 10- 15 ani, cu mult înaintea erei *Helicobacter pylori*, când incidența bacteriei nu era cunoscută. Numeroase studii prezintă prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții

gastrectomizați, aceasta variind între 27- 43% ⁶. În studiul nostru, prevalența infecției a fost 23, 52%, în apropierea limitelor publicate. Intervalul mediu postoperator este de 13, 46 ani și se pare că prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* scade odată cu creșterea intervalului postoperator. Având în vedere intervalul mediu de aproximativ 13, 5 ani scurs de la intervenție, este posibil ca acesta să fie unul dintre motivele pentru care prevalența infecției în studiul nostru este mai scăzută,

La toți pacienții incluși în lot examenul histopatologic a evidențiat gastrită de diferite tipuri. Exceptând cazurile la care s- au evidențiat *Helicobacter pylori*, acest fapt poate fi explicat prin modificările mucoasei gastrice induse de intervenția chirurgicală, cu reducerea secreției acide prin îndepărtarea antrului acido- secretor sau cu refluxul bilio- intestinal în bontul gastric, ceea ce agravează atrofia și metaplazia intestinală.

Toate aceste mecanisme inhibă multiplicarea *Helicobacter pylori*. În consecință, bacteria care a colonizat stomacul anterior rezecției, rămâne la acest nivel o perioadă postoperator, pentru ca apoi, treptat-treptat să fie eliminată din stomac. Deoarece pacienții cu stomac rezecat prezintă în mod obligatoriu reflux bilio- pancreato- intestinal, gastrita de tip C am considerat-o prezentă în toate cazurile și nu am înregistrat-o alături de celelalte tipuri de gastrită. În studiul nostru, tipul de intervenție Pean- Billroth I este cel mai frecvent tip de anastomoză evidențiat endoscopic și aceasta se explică prin faptul că menținerea duodenului în circuitul digestiv favorizează procesele adaptative postoperatorii ¹⁰.

În concluzie, subliniem că numai 23, 52% dintre pacienții gastrectomizați au avut infecție cu *Helicobacter pylori* dar toți au prezentat simptome digestive și modificări histopatologice de gastrită. Aceste rezultate sugerează că deși este cunoscut faptul că *Helicobacter pylori* este implicat în etiopatogeneza gastritei, un număr considerabil de cazuri sunt simptomatice din cauza refluxului bilio- intestinal și a modificărilor morfologice și metabolice postgastrectomie ⁵.

Eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* este importantă doar la pacienții cu simptomatologie severă de gastrită.

Incidența infecției la pacienții gastrectomizați este semnificativ mai scăzută decât la cei cu stomac anatomic normal, iar rolul bacteriei în patologia stomacului rezecat rămâne a fi demonstrat.

BIBLIOGRAFIE

1. KARNES WE, SAMLOFF IM et al - *Positive serum antibody and negative tissue staining for Helicobacter pylori in subjects with atrophic body gastritis*, Gastroenterol, 1996, 101: 167- 174
2. LAINE L, COMINELLI F et al - *Interaction of NSAID's and Helicobacter pylori on gastrointestinal injury and prostaglandin production: a controlled double-blind trial*, Aliment Pharmacol Ther, 1998, 9: 127- 135

3. MASUDA R, TOYOSHIMA H et al - *Malignant lymphoma of the stomach associated with systemic sarcoidosis*, Cancer, 1992, 70: 2592- 2596
4. MCGOVERN TW, TALLEY NJ et al - *Eosinophil infiltration and degranulation in Helicobacter- pylori associated chronic gastritis*, Dig Dis Sci, 1994, 6 : 435- 440
5. PRICE AB - *The Sydney System: histological division*. J Gastroenterol Hepatol, 1992, 6: 209- 222
6. QUINN CM, BJARNASON I et al - *Gastritis in patients on non- steroidal anti- inflammatory drugs*, Histopathology, 1993, 23: 1592- 1595
7. ROCHA GA, QUEIROZ DM et al - *Helicobacter pylori acute gastritis histological, endoscopic, clinical and therapeutic features*, Am J Gastroenterol, 1996, 86: 1592- 1595
8. WOLBER R, OWEN D et al - *Lymphocytic gastritis in patients with celiac sprue or sprue- like intestinal disease*, Gastroenterol, 1997, 98: 310- 315
9. WOTHERSPOON AC, ORTIZ C et al - *Helicobacter pylori - associated gastritis and primary B- cell gastric lymphoma*, Lancet, 1995, 338: 1175- 1176
10. WYATT JL, SCHALLCROSS TM et al - *Helicobacter pylori, gastritis and peptic ulceration in the elderly*, J Clin Pathol, 1995, 45: 1070- 1074



Multifaktoriális népbetegség által érintett családok tájékozottsága a kockázatról és megelőzésről

Katalin Csép¹, Z. Brassai²

Progresele Programului Genom Uman și în domeniul medicinei moleculare vor face posibilă determinarea predispoziției ereditare la bolile comune și introducerea în timp a măsurilor de profilaxie. Tema studiului este evidențierea tratării a acestei informații probabilistice și acceptarea prescripțiilor medicale pentru prevenirea bolii la populația autohtonă.

Cuvinte cheie: predispoziție ereditară, boli comune

The progress of the Human Genome Project and molecular diagnostic techniques will make possible the determination of genetic predisposition to common diseases that will allow the introduction of proper prophylaxis. The study tries to find out whether the population in our region is prepared to this kind of probabilistic information and to what extent is ready to follow medical prescriptions.

Key words: hereditary predisposition, common diseases

A molekuláris medicina és informatika robbanásszerű fejlődése gyökeres változásokat eredményez a diagnosztikában és kezelésben, amelyekre mind az orvosoknak, mind a betegeknek fel kell készülniük. A patogenezis, klinikai evolúció és terápiás válasz-készség genetikai hátterének az ismerete az elkövetkező években a mindennapi klinikai gyakorlat részévé fog válni¹.

A morbiditás és mortalitás szempontjából első helyen álló betegségekben a terápiát rendszerint a tünetek megjelenése után alkalmazzák, jóllehet kifejlődésüket hosszú preszimptomatikus fázis előzi meg, amikor megfelelő beavatkozással a kórkép kialakulását még ki lehet védeni, enyhíteni. Napjainkban a betegségeket rendszerint a klinikai kép és nem az etiopatogenezis alapján definiálják, jóllehet a patomechanizmus felelős a specifikus evolúcióért, és ismerete lehetővé teszi a célzott terápiát is. Szükség van a krónikus betegség-fenotípusok etiopatogenezis alapján történő klinikai megközelítésére, hiszen jelenleg a fenotípus alapján azonos kezelésben részesítik a betegek heterogén csoportját, akik molekuláris értelemben tulajdonképpen eltérő betegségekben szenvednek².

2003-ra ismertté válik a reprezentatív humán genom, és azonosítják a mintegy 50000-80000 emberi gént³. A Humán Genom Program eredményei lehetővé teszik majd a preszimptomatikus diagnózist, sőt a

veleszületett hajlam kimutatását is. Az új információk kihívást jelentenek a társadalomnak, meg kell megtalálni a választ arra, hogy ki, kinek, hogyan és mikor szolgáljon ezen adatokkal, melyek az érintett családokban felmerülő problémák kezelésének kulturális, szociális, orvosi különbségei^{1,2}.

Jelen felmérés azt tanulmányozza, hogy erre az információrobbanásra a hazai lakosság mennyire van felkészülve, és az orvostársadalomnak milyen módon kell beavatkoznia, hogy a populációt a megváltozott szemlélet ne érje készületlenül.

VIZSGÁLATI ANYAG ÉS MÓDSZER

A multifaktoriálisan meghatározott belgyógyászati népbetegségek örökletes hajlamával kapcsolatos 22 pontos kérdőívet 234 egészséges személy és a marosvásárhelyi belgyógyászati klinikán kezelt 495 beteg töltötte ki, névtelenül, román és magyar nyelven, az életkor, nem, lakhely, valamint a foglalkozás feltüntetésével.

A kérdőív első része az örökletes hajlam, a genetikai információval kapcsolatos általános orvosi, etikai kérdésekre vonatkozott. Ezen kérdésekre adott válaszok kiértékelése jelen dolgozat témája.

EREDMÉNYEK

A betegségekre való öröklött hajlamáról a megkérdezettek 94,24%-a szeretne tudomást szerezni.

A családban előforduló betegségeket a beutaltak 80,8%-a, míg az egészségesek 64,6%-a tartja számon. A nemmel válaszolóok többsége vidéken élő egészséges fiatal.

¹MOGYE Genetika Tanszék,
²V. számú Belgyógyászat Marosvásárhely
Levelezési cím: Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Gh. Marincescu nr. 38, Târgu-Mureș 4300, Romania

Gyógyíthatatlan betegség esetén a diagnózist a megkérdezetteknek csak 18,05%-a nem akarja tudni; ezek 74,07%-a nő, és 2/3-uk 50 év alatti.

Amennyiben megbetegednének egy olyan betegségben, amelyben az örökletes hajlamnak is szerepe van, a megkérdezettek 86,75%-a figyelmeztetné rokonait az esetleges veszélyre. Ha valamelyik rokonnál jelentkezne multifaktoriálisan meghatározott betegség, akkor a betegek 87,88%-a, míg az egészségesek 66,66%-a vizsgáltatná ki magát. Az abszolút orvosi titoktartást mindössze 12,03% érzi jogosnak, valamivel nagyobb hányadban az egészséges és fiatal populációban. A lakosság 87,97%-ánál a társadalmi felelősség tudat a személyi érdek elé kerül, és így az orvosnak joga van a beteg akaratára ellenére a veszélyeztetett rokonokkal a potenciális veszélyt tudatnia.

Az egészségügyi biztosító előtt a betegek 26,26%-a, elsősorban nyugdíjasok, míg az egészséges lakosoknak 46,35%-a, elsősorban fiatalok, titkolnák el betegségüket, ha a diagnózis alapján többet kellene fizetniük.

Veszélyeztetett családokban a klinikán kezelték 74,75%-a, míg az egészségesek 47,33%-a tesz megelőző intézkedéseket. Amennyiben kiderülne a fokozott veszély, 90,74% hajlandó lenne diétázni, 92,13% a dohányzást elhagyni és 87,5% rendszeres testmozgást végezni esetleg tornaórára járni a profilaxis érdekében.

A kérdőívet kitöltők 34,72%-a hajlandó lenne génterápiának alávetni magát, ha másként betegsége nem lenne gyógyítható, 6,94%-uk azt elutasítaná, míg 58,33% nem tudja miben áll ez a módszer.

92,12%-nak igénye van ismeretterjesztésre a veleszületett hajlammal, felkutatási lehetőségekkel, megelőzési módszerekkel kapcsolatban. A szükséges információkat 70,38% orvosától várja, de emellett 17,32% az elektronikus sajtóból, 17,46% az írott sajtóból, 15,23% szórólapokról, 17,06% szakkönyvekből, 20,32% ismeretterjesztő előadásokon is szeretné ismereteit bővíteni.

A gyakori belgyógyászati betegségek öröklött hajlamának felkutatásáért és a megfelelő profilaxis előírásáért 23,62% családorvoshoz, 33,7% belgyógyászhoz és 42,68% orvos-genetikushoz fordulna. Megjegyzendő, hogy elsősorban a belgyógyászati klinikán beutalt betegek (64,51%) kérnének klinikai szakorvosuktól útbaigazítást, míg az egészséges személyek közül az idősebb korosztály családorvosához fordulna, a fiatalok és a magasfokú képzettséggel rendelkezők (61,16%) viszont genetikushoz.

A probléma felvetése, a kérdőív kitöltése alapján a megkérdezettek 73,76% tervezi, hogy családjával beszél a témáról, kivizsgálásoknak veti alá magát illetve orvosi vizsgálatra veszi rá családtagjait.

Szűrőpróbaszerűen ellenőrizve belgyógyászati klinikán kezelt betegek körlapját, a családi anamnézis 82,69%-ban volt kitöltve, 44,23%-nál az aktuális betegséggel összefüggésbe hozható pozitív heredokolaterális adatokkal, 11,53%-ban a beteg

tagadta a családban előforduló betegségek létezését, 26,92%-ban viszont az "aktuális betegséggel kapcsolatol nem mutató betegségek" megjegyzés volt feltüntetve.

MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK

A géndiagnosztika adta új technikai lehetőségek, mint például a DNS chip, lehetővé teszi a genetikai polimorfizmusok, az öröklött hajlam gyors és viszonylag olcsó azonosítását, amely a betegségek megelőzésének, az egyénre szabott kezelésnek alapfeltétele. Ezen stratégia korántsem olyan költséges és felesleges, ha figyelembe vesszük az információ hiányában alkalmazott hatástalan, sőt toxikus kezelés gyakoriságát. Szelektív screening révén kisebb anyagi és energia ráfordítással, nagyobb hatékonysággal deríthetők fel a fokozottan veszélyeztetettek, és ez mindenképpen ajánlott, ha a teszt valóban prediktív információt ad, nagy penetranciájú génről és fokozottan veszélyeztetett populációról van szó, valamint léteznek hatékony megelőzési módszerek (pl. ApoE4)⁶.

A genetikai információ az egyén életét gyökeresen megváltoztathatja mind pozitív mind negatív irányban. Ezzel úgy tűnik a hazai populáció nincsen egészen tisztában, többségük tudni szeretné, hogy milyen betegség, illetve fokozott hajlam hordozója, jöllehet ez csak egy valószínűségi eredmény. Ugyanakkor nem számolnak azzal, hogy egy pozitív eredmény az egészségügyi biztosítás, munkahely elvesztésével járhat.

A megkérdezettek többsége számon tartja a családban előforduló betegségeket, de már sokkal kevesebben tesznek valamit a megelőzés érdekében, mert nem ismerik a kockázat mértékét, illetve a lehetséges megelőzést. Ismeretterjesztésre egyértelműen szükség van. A lakosság többnyire orvosától várja a felvilágosítást, az interaktív orvos-beteg viszony nélkülözhetetlen a kockázat megítéléséhez és a személyre szabott profilaxishoz, kezeléshez. Felbecsülhetetlen értékű egy részletes családi anamnézis, és addig is amíg a megfelelő diagnosztikai eszközök elérhetővé válnak, kívánatos a heredo-kolaterális anamnézis lelkiismeretes felvétele, az adatok feljegyzése, még akkor is, ha azok az adott betegséggel nem mutatnak nyilvánvaló összefüggést. A megkérdezettek közül sokan fordulnának orvos-genetikushoz, mivel viszont az országban még megyéknént sincs egy szakorvos, legkézenfekvőbb, hogy tevékenységüket részben a belgyógyász, családorvos vállalja magára, aki ideális esetben valóban a család orvosa⁴. Ehhez viszont elengedhetetlen az orvosok ilyen irányú állandó továbbképzése.

Mindenképpen felmérendő, hogy a genetikai információ milyen mértékben változtatja meg pozitív irányban adott betegségre fokozott hajlammal születők magatartását. Ajánlják a különböző származású, kulturális háttérű populációk összehasonlító tanulmányozását, amelyek azonosíthatják a genetikai

információ értelmezésének és kezelésének különbségeit. Látható, hogy a megkérdezettek igenis készek áldozathozatalra a megelőzésért, de a tanulmány második része szerint a már megbetegedettek pontosan az egyszerű profilaktikus módszereket nem alkalmazzák, és inkább csak a gyógyszeres kezelést választják. Kérdéses, hogy tudatában vannak-e ezen adjuváns módszerek hatékonyságának, mert amennyiben nincsenek, akkor az egészségügyi kultúra megváltoztatására van szükség.

A biztosítási rendszer átalakítása a genetikán alapuló medicina sikerének kritikus pontja, kulcsproblémája, hiszen a jelenlegivel összeférhetetlen a preszimptomatikus diagnózis. Anélkül, hogy az érintett megbízható garanciát kapna arra, hogy bármilyen eredmény esetén elérhető biztosítást köthet, senkit sem szabad a teszt elvégzésére kötelezni, és az orvosnak kötelessége ezen következményekről paciensét tájékoztatni. Bár a biztosítási rendszert Romániában nemrég vezették be, a megkérdezettek bizalmatlansága nyilvánvaló.

A genetikai kutatások eredményeiről mind az orvostársadalomnak, mind a közvéleménynek pontosan kell tájékozódnia és véleményt nyilvánítania etikai, jogi és szociális kérdésekben, elsősorban az érintett családok bevonásával.

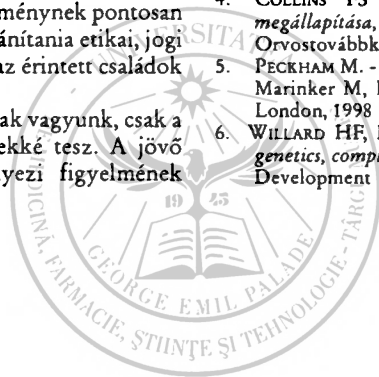
Genetikailag 99,9%-ban azonosak vagyunk, csak a fennmaradó 0,01% az, ami egyedieké tesz. A jövő medicinája ezt a különbséget helyezi figyelmének

központjába, hogy megismerje a betegségek veleszületett hajlamát, ami egyben lehetővé teszi az idejében alkalmazott profilaxist is.

A multifaktoriális eredetű elterjedt betegségek esetében az örökletes hajlamnak a lakosság nagy jelentőséget tulajdonít, a megelőzési módszerekről viszont kevésbé informált. Ezért fontos az orvostársadalom genetikai továbbképzése, hogy a kezelőorvos a legújabb adatok ismeretében egyénre szabottan felmérhesse a kockázatot, és kialakíthassa a megfelelő beavatkozási stratégiát. Orvosaink meg kell tanuljanak genetikai tanácsadóként gondolkodni, és a valószínűségi információt a betegeknek megmagyarázni.

IRODALOM

1. BARTELS DIANNE - *Genetic Counseling: Ethics, Values, and Professional Responsibilities*, Human Genome News, 1991; 3(2)
2. BELL J. - *The Human Genome*, in Marinker M, Peckham M: *Clinical Futures*, BMJ Books, London, 1998
3. CHECK W.A. - *Genetic counseling: Your new job - Are you ready to handle public misconceptions, confidentiality dilemmas?* ACP-ASIM Observer, 1995
4. COLLINS FS - *Az emberi genom szekvenciájának megállapítása*, Kórházi Praxis Melléklet, Orvostovábbképző Szemle, IV.évf. 3.szám: 142-56
5. PECKHAM M. - *Future health scenarios and public policy*, in Marinker M, Peckham M: *Clinical Futures*, BMJ Books, London, 1998
6. WILLARD HF, DAVIES KE - *Genetics of disease. Complex genetics, complex diseases*, Current Opinion in Genetics & Development 1998, 8:271-273



Markerii serici ai infecțiilor produse de virusurile hepatitice B, C și HIV la bolnavii cu sifilis din județul Mureș

Roxana Ilcuș¹, Monica Dănilă², Cristina Golea³, Monica Sabău³, Felicia Săcărea Toma⁴

Studiul a avut scopul de a aprecia prevalența infecțiilor cauzate de virusurile hepatitice B, C și HIV la pacienții cu sifilis. Serurile provenite de la 254 de bolnavi cu sifilis, diagnosticați clinic și serologic (VDRL, RFLP, TPHA) în serviciul ambulator dermato-venerologic din Tg. Mureș, în perioada 1995-1999, au fost testate pentru prezența markerilor serici ai infecției VHB (AgHBs și anti-HBc totali); s-a făcut apel la tehnici imunoenzimatică (Monolisa Sanofi Diagnostics Pasteur). Toate probele au fost testate suplimentar pentru infecția HIV și un număr de 100 de probe și pentru anti-VHC tot prin tehnici imunoenzimatică. Lotul de control a fost constituit din 200 persoane sănătoase. Prevalența infecției produse de VHB și VHC la pacienții cu sifilis a fost de 40,1% respectiv 12%, statistic semnificativ ai ridicată ($X^2=13,37$ și $5,81$) decât la lotul de control. Pacienții cu sifilis pot fi considerați grup cu risc ridicat de a contracta pe cale sexuală infecțiile hepatitice B (OR=4,3) și C (OR=4,4), transmiterea sexuală a virusurilor hepatitice contribuind la menținerea endemicității infecțiilor în zona studiată. Nici unul din pacienții testați nu a deținut anti-HIV.

Cuvinte cheie: sifilis, transmitere sexuală, virusuri hepatitice, HIV

Our study was conducted to assess the prevalence of HBV, HCV and HIV infection in patients with syphilis.

Sera from 254 patients with clinical and serological diagnosis of syphilis (VDRL, RFLP, TPHA), from Tg. Mureș (1995-1999), have been tested for HBV markers (HBsAg and anti-HBc) and 100 of them for anti-HCV, using Monolisa Sanofi Diagnostics Pasteur technique. Additionally, all sera have been tested for anti-HIV. The control group included 200 healthy persons. The prevalence of HB and HC virus infections in patients with syphilis was 40,1% and 12% statistically significant ($X^2=13,37$ and $5,81$) then in control group. The patients with syphilis consist a populational group at high risk for HB (OR=4,3) and HC (OR=4,4) virus infection, sexually transmission of these viruses playing role in maintaining endemicity of these infections in our area. None of the patients had been infected with HIV.

Key words: syphilis, sexually transmitted diseases, hepatitis viruses, HIV

Prin boli transmise pe cale sexuală (BTS) înțelegem o serie de afecțiuni de etiologie infecțioasă cu leziuni localizate la nivelul organelor genitale, cu cale de transmitere a agentului patogen prin raporturi sexuale.

Dacă în urmă cu câteva decenii BTS se limitau la un număr redus de boli, binecunoscuta "trilogie veneriană" formată din sifilis, gonoree și șancru moale, în ultimul timp spectrul acestor afecțiuni a luat o extindere foarte mare, descriindu-se grupul de așa-zise "boli venerice de a treia generație" ce au un spectru mult mai larg. Astfel au fost descrise infecții genitale produse de chlamidii, micoplasme sau virusuri cum este virusul herpetic tip 2, virusurile papilomului uman, virusul

moluscum contagiosum, HIV, virusul citomegalic, precum și virusurile hepatice B și C^{6,8}.

Bolile venerice "de generația a-III-a" constituie un capitol cu multe necunoscute, privind căile de transmitere, sursele de infecție, manifestările clinice, diagnostic, complicații și tratament, dar și cu privire la gradul lor de extindere. În etapa actuală numărul BTS a depășit cifra de 20 iar numărul de agenți infecțioși transmiși prin intermediul raporturilor sexuale este mai mare de 40. Un aspect nou al BTS este acela că în această categorie încep să fie incluse o serie de boli infecțioase sau parazitare ce au de regulă alte căi de transmitere decât cea sexuală.

În ultimele decenii se înregistrează o creștere lentă dar continuă a BTS^{2,3,5,6,13,14} cu aproximativ 10-15% pe an, pe această curbă în ascensiune, apărând din când în când adevărate explozii epidemice cu dublarea sau triplarea cazurilor în decurs de 1-2 ani¹³. Interesantă este și constatarea că societatea modernă, chiar și în țările cele mai dezvoltate, cu cea mai bună organizare a

¹Cabinetul de Dermato-Venerologie, Policlinica II Târgu-Mureș

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

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

⁴Disciplina de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: dr. Roxana Ilcuș, str. Moldovei, nr.14, ap. 5; 4300 Tg. Mureș

asistenței medicale și a mijloacelor preventive, nu a putut stăvilii extinderea bolilor venerice. Speranța că în era antibioticelor se va ajunge la eradicarea acestor boli s-a dovedit deșartă, recrudescența BTS fiind recunoscută actualmente în foarte multe areale geografice, inclusiv în arealul nostru.

Atât hepatitele virale cât și bolile cu transmitere sexuală, în mod deosebit sifilisul, constituie importante probleme de sănătate publică, atât în țările în curs de dezvoltare cât și în cele industrializate^{2, 7, 12}.

Incidența sifilisului în județul Mureș, în perioada ultimilor ani, s-a situat între 23,2‰⁰⁰⁰ locuitori în 1990 și 21,9‰⁰⁰⁰ în 2000, având o evoluție asemănătoare județelor învecinate din arealul nostru geografic¹⁵, iar infecția cu VHB este endemică cu variații largi de prevalență de la un grup populațional la altul. Transmiterea sexuală a VHB se realizează atât de către bolnavii acuti cât și de către cei infectați cronic.

Riscul crește cu numărul de parteneri sexuali, numărul de ani de activitate sexuală și antecedentele privind coexistența unei alte boli transmise sexual. S-a estimat că 16-40% dintre partenerii sexuali ai persoanelor infectate cu VHB pot contracta infecția, genomul viral (ADN-VHB) fiind detectat prin tehnici de amplificare genică (PCR) în spermă și secreția vaginală^{1, 7, 11}.

În ultimii ani, ca urmare a testării donatorilor de sânge pentru AgHBs, transmiterea transfuzională a infecției cu VHB a diminuat considerabil.

Contaminarea sexuală, posibilă atât pentru infecțiile virale hepatitice și HIV, cât și pentru sifilis, permite asocierea acestor îmbolnăviri și abordarea viitoare a unor teme de cercetare privind influența reciprocă asupra evoluției bolilor în infecțiile mixte bacteriene și virale.

Studiul de față (caz-control) a fost întreprins în vederea aprecierii prevalenței markerilor infecției cu VHB și VHC într-o zonă endemică pentru aceste infecții, la pacienți cu sifilis, având în vedere calea sexuală comună de transmitere a agenților patogeni ai acestor afecțiuni.

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost analizată comparativ prevalența infecției cu VHB, VHC și HIV, la două loturi:

- *lotul de studiu*, format din 254 pacienți cu sifilis, diagnosticați în serviciul ambulator dermatovenerologic Târgu-Mureș, în perioada 1995-1999, folosindu-se următorul algoritm de lucru:

-Diagnosticul de lues a fost stabilit pe baza examenului clinic, testelor serologice (VDRL, RFLP și TPHA), coroborate cu ancheta epidemiologică;

-Markerii serici ai infecției cu VHB (AgHBs și anti-HBc) au fost evidențiați prin metoda imunoenzimatică (Monolisa Sanofi Diagnostics Pasteur)

-Un număr de 100 seruri a fost testat și pentru anticorpii VHC (anti-VHC), iar suplimentar toate

probele au fost testate pentru prezența anti-HIV;

Definirea infecției cu VHB în curs, s-a făcut pe baza prezenței AgHBs și/sau a anti-HBc.

- *lotul martor*, alcătuit din 200 de persoane sănătoase selectate din populația generală sau dintre donatorii de sânge.

Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut apelând la programul Epi Info 6.

REZULTATE

Structura lotului de pacienți cu sifilis, în conexiune cu vârsta, sexul și mediul de proveniență al bolnavilor este redată în tabelul I.

Tabel I. Repartiția bolnavilor cu sifilis după sex, vârstă, mediu de rezidență

Lot Bolnavi de sifilis	Nr. 254	Sexul		Vârsta medie 29,7 ani	Mediu de rezidență	
		F 97 (38,1%)	M 157 (61,8%)		Urban 73,5%	Rural 26,4%

Am constatat afectarea în special a vârstei tinere în sensul că vârsta medie a bolnavilor cu sifilis a fost de 29,7 ani. Ponderea infecției luetice a fost aproape dublă la sexul masculin comparativ cu ponderea remarcată la sexul feminin (61,8% vs. 38,1%), majoritatea bolnavilor (73,5%) provenind din mediul urban.

Repartiția formelor clinice de boală la cei 254 de bolnavi, diagnosticați clinic și serologic cu sifilis, a fost următoarea: 26,7% pacienți cu sifilis primar, 23,1% cu sifilis secundar, 50% cu sifilis latent recent și 0,39% cu sifilis tardiv (Figura 1).

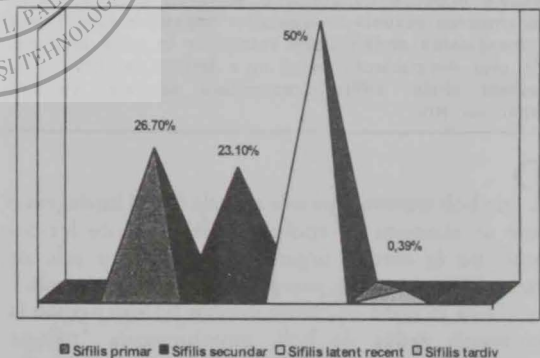


Figura 1. Repartizarea formelor clinice de sifilis la lotul de studiu (SP=sifilis primar, $X^2=0,63$ (pt. SP și SS), SS=sifilis secundar, $X^2=40,29$ (pt. SP și SLR), SLR=sifilis latent recent)

Markerii infecției în curs produsă de VHB, au fost prezenți în 102 cazuri (40,1%), cu semnificație statistică ($X^2=13,37$) față de prevalența lor la lotul de control (Tabelul II), bolnavii cu sifilis având un risc de peste 4 ori mai mare, $OR=4,31$ ($1,78 < OR < 10,93$) de a contracta infecția VHB, comparativ cu persoanele fără afecțiuni venerice.

Tabelul II. Prevalența markerilor infecției hepatice B la loturile în studiu

Lot studiat	Nr. testări	Prezența infecției VHB			Absența infecției VHB
		Agt-HBs și anti-HBc+	Anti-HBc+	Total	
Bolnavi cu sifilis	254	32 (12,5%)	70 (27,5%)	102 (40,1%)	152 (59,8%)
Lot martor	200	7 (3,5%)	38 (14,9%)	45 (22,5%)	155 (77,5%)

Legendă: $X^2=13,37$, $OR=4,31$ ($1,78 < OR < 10,93$), $IC=95\%$

Rezultatele altor studii din țara noastră confirmă faptul că transmiterea heterosexuale este o cale naturală principală de difuziune a infecției în condițiile epidemiologice ale României, pacienții cu BTS fiind un grup cu risc de infecție VHB ridicat. În acest sens, Neamțu⁹ constată o prevalență a infecției VHB la subiecții cu sifilis de 67,8% față de numai 31% la martori, Dănilă⁴ de 59,2%, Sabău¹⁰ de 50,2%.

Sifilisul, ca factor de risc pentru infecția VHB, a fost menționat de o serie de autori^{5,10,12} care au demonstrat prezența concomitentă a markerilor infecției VHB și a anticorpilor anti-treponemici.

Corelând infecția VHB cu formele clinice de sifilis, am constatat o afectare de 39,2% în sifilisul primar, pondere statistic semnificativă față de cea înregistrată în sifilisul latent recent ($X^2=27,18$) (Figura 2).

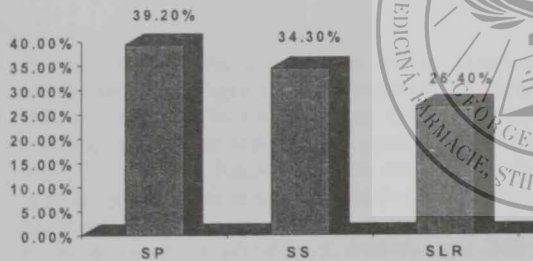


Figura 2. Infecția VHB în conexiune cu forma clinică de sifilis. Legendă: $OR=4,41$ ($1,1 < OR < 20,4$), $X^2=0,03$ (pt. SP și SS), $X^2=27,18$ (pt. SP și SLR)

Pacienții cu sifilis de sex masculin au fost afectați prin infecția VHB în proporție mai ridicată decât pacienții-femei (62,7% față de 37,2%) (Figura 3).

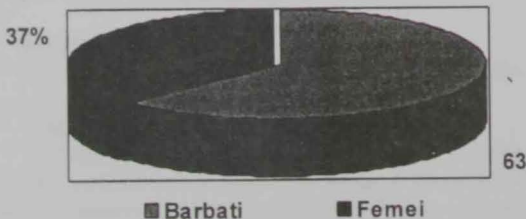


Figura 3. Ponderea infecției cu VHB pe sexe

Legat de mediul de proveniență al bolnavilor, 34,9% din pacienții cu sifilis infectați cu VHB au provenit din mediul urban. Faptul că nu s-a înregistrat o diferență notabilă între ponderea infecției hepatice B la pacienții din mediul urban și rural (cu toate că 73,6% din pacienții cu sifilis proveneau din urban), demonstrează că VHB are o difuzibilitate constantă în teritoriul investigat.

Sub aspectul riscului de transmitere pe cale sexuală, am constatat un risc pentru infecția VHB de 2,24 la pacienții cu sifilis sub vârsta de 30 de ani (Tabelul III), semnificativ mai mare ($X^2=8,46$) decât la persoanele peste 31 de ani.

Tabelul III. Riscul de infecție VHB în conexiune cu vârsta pacienților cu sifilis

Vârsta	Infecția VHB (nr.)		Total
	prezentă	absentă	
sub 30 de ani	76	86	162
peste 31 de ani	26	92	92
Total	102	152	254

Legendă: $OR=2,24$ ($1,25 < OR < 4,30$), $X^2=8,46$ ($IC=95\%$)

Din cele 100 de seruri provenite de la bolnavi cu sifilis, testate pentru anti-VHC, s-au înregistrat valori pozitive în 12 cazuri (12%), riscul de infecție față de grupul de control fiind de 4,4 ori mai mare (Tabelul IV).

Tabelul IV. Ponderea infecției cu VHC la pacienții cu sifilis

Loturi	Nr.	Anti-VHC
Bolnavi cu sifilis	100	12 (12%)
Lot martor	100	3 (3%)

Legendă: $X^2=5,81$ $OR=4,41$ ($1,1 < OR < 20,4$)

Diferența semnificativă între ponderea persoanelor cu sifilis contaminate cu VHC și cele din grupul martor ($X^2=5,81$) sprijină ipoteza conform căreia calea sexuală joacă rol și în transmiterea VHC.

Nici unul din pacienți nu a fost infectat cu HIV.

CONCLUZII

Prevalența markerilor infecției cu VHB și C la pacienții cu sifilis este ridicată (40,1% respectiv 12%), la valori semnificative ($X^2=13,37$), comparativ cu lotul martor la care procentul este mai mic (22,5% și 3%).

Bolnavii cu sifilis pot fi considerați o categorie cu risc pentru contractarea pe cale sexuală a infecțiilor hepatice B și C, categorie populațională care contribuie la difuzibilitatea și menținerea endemicității acestor infecții în arealul studiat.

Asocierea anti-VHC cu sifilisul (12% din cazuri) sprijină ipoteza conform căreia calea sexuală poate contribui nu numai la transmiterea VHB ci și a VHC.

BIBLIOGRAFIE

- ALBERTI A, PONTISSO P, CHEMELLA L et al - *The interaction between HBV and HCV in acute and chronic disease*, J Hepatol, 1995, 22: 38-41
- BUCUR G, GIURCĂNEANU C - *Boli transmise pe cale sexuală*, Ed. Celsius, București, 2000, 4-14

3. CATCHPOLE M - *Sexually transmitted infections: control strategies*, BMJ, 2001, 322: 1135-1136
4. DĂNILĂ M, GOLEA C, POPA R et al - *Implicarea virusului hepatitei B în inducerea hepatitei persistente la unele grupe populaționale*, Clujul Medical, 1998, 3: 27-31
5. FRANCISCI D, BALDELLI F, PAPILI R et al - *Prevalence of HBV, HDV and HCV hepatitis markers in HIV positive patients*, Eur J Epidemiol, 1995, 11: 123-126
6. GILSON R, MINDEL A - *Recent advances: Sexually transmuted infections*, BMJ, 2001, 322: 1160-1164
7. HOLMES KK - *Sexually Transmitted Diseases*, Ed. Mc Hill, London, 1990
8. MADGE S, PHILLIPS AM, GRIFFIOEN A et al - *Demographic, clinical and social factors associated with HIV infection and other STD in a cohort of women for the United Kingdom and Ireland*, Int J Epidemiol, 1998, 27: 1068-1071
9. NEAMȚU A, COZGAREA R, STATE D - *Prevalența virusurilor hepatitice C și B la pacienții cu boli cu transmitere sexuală*, Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, Timișoara, 1994, vol rez. pag.45 -Popescu A: " Boli cu transmitere sexuală ", Ed. Medicală, București, 1982
10. SABĂU M, GOLEA C, DĂNILĂ M et al - *Ponderea infecțiilor cauzate de virusurile hepatitice în arealul Târgu-Mureș*, Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol., 1993, 38: 28-31
11. WRIGHT RA - *Hepatitis B and the HBsAg carrier. An outbreak related to sexual contact*, JAMA, 1995, 232: 717-721
12. YAMEY G - *Syphilis outbreaks reported in Manchester and Brighton*, BMJ, 2000, 321: 1177b.
13. *** - Centers for Disease Control and Prevention: *Summary of notifiable diseases*, M.M.W.R, 1995, 43: 6
14. *** - Buletin OMS, 1989, nr. 8
15. *** - *Anuar de statistică Sanitară*, 2000; Ministerul Sănătății și Familiei, Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală, București, 2001



Aplicații practice ale analizei imaginilor în farmacologie. Software de recuperare a informațiilor numerice din reprezentări grafice realizate cu înregistratoare analogice

M. Șt. Mărușteri¹, Sabina Chelemen², Maria T. Dogaru³

Scopul acestei lucrări îl constituie realizarea unei soluții hardware + software de recuperare a informației numerice provenite de la înregistratoare analogice de tipul vechilor kimografe cu tobă, încă destul de mult utilizate în cercetarea farmacologică din România. Acest lucru permite efectuarea ulterioară a unor procesări matematice sau statistice asupra datelor obținute în acest fel, date încă utile pentru analize comparative.

Cuvinte cheie: kimograf, înregistrări analogice, procesare digitală a imaginii

The purpose of this work is to find a proper hardware & software solution to recover numerical information from records obtained with old kimographs, still used in romanian pharmacological research. This solution will provide new possibilities for statistical and mathematical computation of this data, still usefull for comparative analysis.

Key words: kimograph, analogic records, digital image processing

Nu de puține ori, fie datorită unor aparate depășite tehnic, fie altor cauze (grafice sau înregistrări preluate din lucrări publicate în format clasic sau electronic) cercetătorul român se află în fața unor înregistrări (spectre IR, UV-VIS, RMN, ca să nu mai vorbim de înregistrări provenite de la kimografele cu tobă și hârtie înnegrită cu negru de fum) la care refacerea informației numerice inițiale este foarte dificilă, dacă nu imposibilă. În acest fel, efectuarea unor prelucrări statistice sau matematice (analiza Fourier a semnalului, de exemplu) devine un deziderat greu de atins.

Pentru a soluționa astfel de probleme am realizat un software ce rulează ca add-in al programului Scion Image – unul dintre cele mai puternice programe utilizate în imagistica biomedicală -, add-in ce permite recuperarea înregistrărilor provenite de la diferite înregistratoare analogice de tip mai vechi¹.

MATERIAL ȘI METODĂ

Sistemul de analiză a imaginii va fi constituit din următoarele module:

I. Modulul de achiziție¹:

1. Dotarea tehnică a UMF Târgu Mureș permite folosirea unui sistem de achiziție a imaginii deosebit de

performant, constituit dintr-o videocameră digitală Panasonic NV-DX100, dotată cu 3 senzori CCD de mare rezoluție, câte un senzor pentru fiecare culoare fundamentală (RGB), videocameră ce permite preluarea imaginilor statice cu ajutorul unui port dedicat DV (Digital Video). Imaginile sunt capturate în format *.jpg, folosind un minimum de compresie, la o rezoluție PAL de 768x576.

2. Camera digitală Epson EZ850, cu senzor CCD de 2,1 MegaPixeli, având multiple sisteme de preluare a imaginii: port serial RS232, port USB (Universal Serial Bus), ieșire video PAL. Imaginile sunt capturate în format *.jpg, folosind un minimum de compresie, la o rezoluție maximă de 1600x1200, superioară celor mai performante aparate de fotografiat profesionale.

3. Un alt sistem de achiziție folosit și în lucrări anterioare² constă dintr-o videocameră SVHS Panasonic M50, imaginile fiind apoi preluate cu o placă de editare neliniară a imaginilor Targa 2000. Și în acest caz, formatul de achiziție este *.jpg la rezoluție PAL de 768x576. Trebuie menționat că acest sistem de achiziție este calitativ inferior primului, la aceeași rezoluție a imaginii achiziționate, fapt datorat nivelului ridicat de zgomot datorat înregistrării analogice, pe suport magnetic, a imaginii.

4. Cel de-al patrulea sistem de achiziție posibil și totodată cel mai puțin performant, este constituit dintr-un Scanner HP LaserJet 6200, ce permite o rezoluție optică de 600 DPI (dots per inch), respectiv o rezoluție posibilă

Disciplina de Marketing Farmaceutic, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
²Studentă, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
³Disciplina de Farmacologie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș
E-mail: msm@umftgm.ro

prin interpolare software de peste 4000 DPI. Performanța scăzută a acestui sistem se datorește numeroșilor factori perturbatori ce pot apărea (calitatea pozei sau imaginii tipărite, calitatea hârtiei, ce poate determina apariția de umbre sau culori false etc.).

Pentru a demonstra performanța sistemului propus de noi am recurs la achiziționarea unei înregistrări provenite de la un kimograf, achiziționare realizată prin scanare. A rezultat o imagine destul de slabă calitativ, în format *.jpg, la o rezoluție de 665x448 (Figura 1).

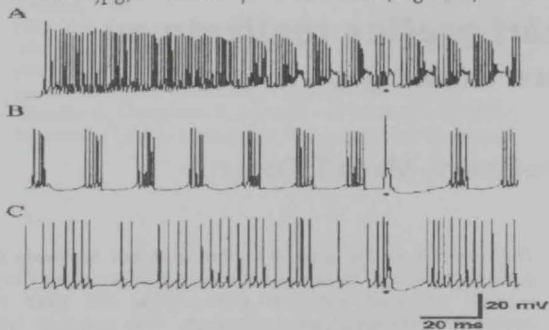


Figura 1. Imagine a unei înregistrări realizate cu un kimograf (Scanner HP ScanJet 6200)

II. Modulul de ameliorare a imaginilor

Este inclus în programul ScionImage, permițând modificări ale contrastului, reparticiii culorii, reprezentarea nuanțelor de gri într-un sistem convențional de culori pentru detectarea mai rapidă a eventualelor zone cu zgomot.

III. Modulul de segmentare a imaginilor

este de asemenea inclus în software-ul de analiză. Permite selecționarea și "tăierea/alipirea" anumitor zone din imaginea inițială.

Operațiile realizate asupra imaginii, în cadrul celor două module de mai sus, sunt: mărirea contrastului, urmată selectarea zonei dorite pentru analiză și tăierea/copierea ei într-o imagine separată (Figura 2); selecționarea zonei conținând înregistrarea, pe baza nivelelor de gri, cu ajutorul tehnicii de density slicing în scopul evitării pierderii de informație; binarizarea imaginii (negru pe fond alb -Figura 3)

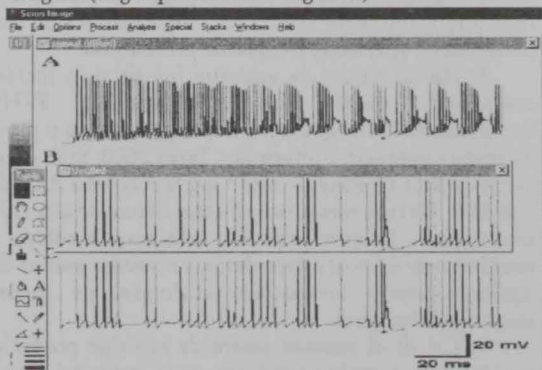


Figura 2. Selectarea zonei dorite pentru analiză și tăierea/copierea ei într-o imagine separată

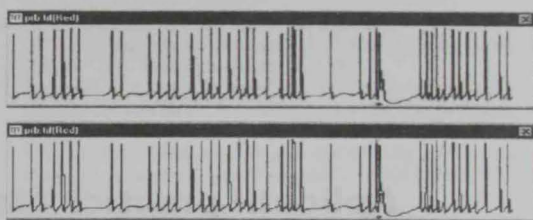


Figura 3. Aplicarea tehnicii de "density slicing" (sus - zonele semnificative de semnal sunt marcate) urmată de binarizare (jos).

IV. Modulul de analiză al imaginii

- constă dintr-un add-in propriu, numit *RecPlot*, ce permite automatizarea operației de recuperare a informației numerice. El conține trei module de program:

- programul de recuperare efectivă a informației numerice
- un program de afișare a graficului restaurat, ținând cont de coordonatele numerice obținute
- un program adițional care permite selectare și trimiterea ca date de intrare doar a zonelor considerate mai importante din grafic, zone selectate cu "wand tool" din programul Scion Image.

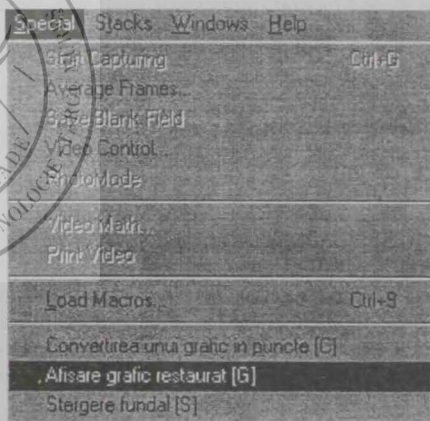


Figura 4. Meniul programului "RecPlot", program ce rulează ca add-in în ScionImage

După operația de binarizare se selectează graficul dorit sau doar o parte din el și se alege din meniul "Special..." opțiunea "Convertirea unui grafic în puncte". Programul va genera o fereastră temporară a graficului, de data aceasta rotit în sens orar cu 90°.

După terminarea calcului se poate selecta opțiunea "Show results...", din meniul "Analyse...", pentru a vedea rezultatele numerice, afișate având ca unitate de măsură pixelul. Dacă dorim convertirea rezultatelor în alte unități de măsură (metrice sau arbitrare) este necesar calibrarea prealabilă a programului ScionImage, pe baza unor etaloane.

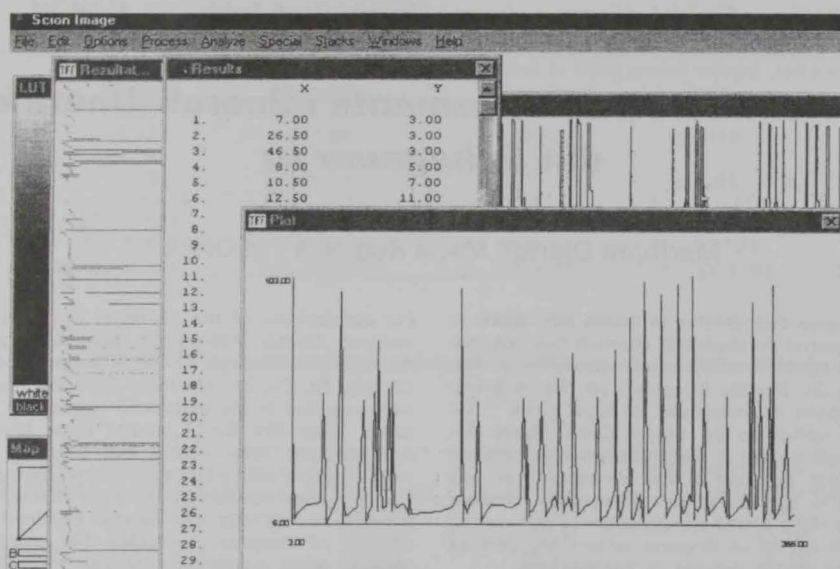


Figura 5. Coordonate numerice obținute din imaginea scanată a unui grafic, folosind programul RecPlot, rulând sub ScionImage

În final, selectarea opțiunii " Afișare grafic" permite afișarea graficului construit pe baza coordonatelor recuperate. Rezultatele numerice obținute pot fi salvate în format *.txt sau *.csv și importate în Excel, pentru prelucrări statistice ulterioare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Imagistica biomedicală are numeroase aplicații deosebit de importante cum ar fi analiza imaginilor radiologice, CT sau RMN, citomorfometrie computerizată, determinări genetice etc.

În prezenta lucrare am încercat să demonstrăm posibilitățile de aplicare ale tehnicilor specifice prelucrării digitale a imaginii în domeniul farmacologiei. În acest scop am folosit un software profesional de analiză a imaginilor - ScionImage - program realizat ca urmare a unor finanțări de la NIH (National Institut of Health, USA).

Programul este gratuit pentru utilizare în domeniul didactic sau cercetare, iar unul din principalele lui attribute îl constituie faptul că are o arhitectură de tip add-in - adică permit extinderea facilităților standard oferite de acesta, prin realizarea unor programe proprii, într-un limbaj de tip script (al căror cod nu este compilat și interpretat în momentul rulării lui). Această arhitectură modernă permite personalizarea programului inițial și transformarea lui din soft de analiză a imaginilor pentru uz general, în software specializat pentru anumite domenii: electroforeză, imagistică medicală (radiologie, RMN etc), citomorfometrie, prelucrare digitală a semnalelor etc.

În acest fel, împreună cu un hardware adecvat, acest software personalizat devine o soluție relativ ieftină, dar deosebit de puternică, ce poate înlocui cu

succes o aparatură deosebit de scumpă (de exemplu un citomorfometru poate costa câteva zeci de mii de dolari; programul ScionImage, la care se adaugă un add-in de citomorfometrie și un sistem de achiziție a imaginilor microscopice, poate rezolva aceleași determinări la un preț de câteva zeci de ori mai scăzut).

Soluția propusă în lucrare permite recuperarea cu ușurință a informației numerice din înregistrări analogice sau chiar din imagini preluate din surse bibliografice, permițând prelucrarea ulterioară a acestei informații, respectiv cuantificarea rezultatelor obținute și compararea lor cu date similare, prin tehnici statistice standardizate.

Trebuie menționat faptul că programul are o interfață prietenoasă cu utilizatorul, timpul necesar însușirii tehnicii de lucru fiind foarte scurt, chiar și pentru utilizatorul mai puțin familiarizat cu utilizarea calculatorului.

BIBLIOGRAFIE

- CHELEMEN S - *Asistarea de către calculator a practicii și cercetării în farmacologie* - Lucrare de diplomă, UMF Târgu Mureș 2000, 80-85.
- MĂRUȘTERI SM, CSEDO C, SZOCS D, HAAS A - *Folosirea tehnologiilor multimedia pentru analiza microscopică a drogurilor vegetale*, Note Botanice 1999, fasc. XXV, 94-99.
- NEWMAN SP, WILDING IR - *Imaging techniques for assessing drug delivery in man*, Pharmaceutical Science and Technology Today 1999, 2:181-189.

Determinarea unor elemente minerale (metale) din *Sphagnum* sp

Marioara Olariu¹, Maria Rogoșcă², M.Olariu³

Pentru determinarea elementelor în plante am folosit ca metodă spectrometria de absorbție atomică. S-au obținut valorile concentrațiilor în următoarele elemente: K, Na, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn din *Sphagnum* sp. Planta a fost colectată în perioada de maturitate din lacul numit "Tăul fără fund" din apropiere de orașul Ocna Mureș din județul Alba. După uscare și mărunțire produsul obținut a fost dezagregat cu acid azotic concentrat și apă oxigenată. Valorile concentrațiilor elementelor studiate exprimate în mg/100 g plantă uscată obținute din aceeași probă în cantități diferite au dispersii relativ mici ceea ce justifică utilizarea acestei metode de dezagregare. Dacă probele au fost recoltate din locuri diferite concentrațiile elementelor diferă, dar se încadrează între valorile frecvent existente în plante. Cuvinte cheie: determinarea metalelor în plante, *Sphagnum* sp.

For determinate of the elements in plants we used as method Atomic Absorption Spectrometry (AAS). We measured the dosage of the following elements: K, Na, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn from *Sphagnum* sp. The plants was collected in the maturated period on The lake with name "Tăul fără fund" around Ocna Mureș city from Alba country. After drying and grinding the products were digested with nitric acid cc. and peroxide water. The measured concentration of the studied elements expressed in mg/100g dry sample obtained for different amount of samples concluded the results with small spreads what justification to use this method by digested. The determinated concentrations of the different samples are dispersed in corelation with the area from which the plants were harvested. Key words: determinate of the elements in plants, *Sphagnum* sp.

Metoda spectrometriei de absorbție atomică (AAS) este una din cele mai sensibile metode pentru determinarea conținutului în elemente minerale din diverse materiale. Această metodă s-a impus ca o metodă majoră de analiză în general și analiză de urme în special³, limitele absolute de detectare fiind mai joase decât în cazul metodelor fotometrice.

Un domeniu de mare aplicabilitate al analizei prin absorbție atomică este acela al determinării elementelor în preparate biologice, din plante, alimente și sol^{2,5,6,7}.

În cazul în care se determină elementele minerale din plante este necesară și are mare importanță utilizarea unei metode adecvate de dezagregare a probei.

Lucrarea are ca obiect determinarea conținutului în următoarele elemente Na, K, Ca, Fe, Cu, Zn și Mn din planta *Sphagnum* sp.

MATERIAL ȘI METODĂ

Planta s-a recoltat de pe lacul "Tăul fără fund" din apropierea orașului Ocna Mureș, jud. Alba. Uscarea s-a efectuat în strat subțire la umbră. Produsul uscat a fost mărunțit, obținându-se o pulbere, din care s-au cântărit probele.

Dezagregarea s-a realizat astfel: s-au cântărit probe cuprinse între 0,3 și 0,5g cu precizie analitică din pulberea obținută, care apoi se tratează cu câte 6 ml HNO₃ cc., se încălzește aproximativ 1 h la 170°C, se adaugă apoi după răcire 3 ml H₂O₂ 30% și se încălzește încă 5 minute. Proba astfel prelucrată se răcește, se adaugă 10 ml apă bidistilată. Se filtrează și se aduce în balon cotat de 25 ml cu apă bidistilată. Soluțiile astfel obținute sunt incolore și limpezi.

Determinările experimentale privind conținutul în metale din probele prelucrate ca mai sus au fost efectuate cu un spectrofotometru de absorbție atomică UNICAM 939. Aparatul redă direct valoarea concentrației în mg/L (C_p).

Pentru a elimina sursele de erori, datorate prezenței impurităților în reactivii folosiți la dezagregarea probelor, s-au determinat de fiecare dată și valorile pentru proba martor (C_M). Aceste valori se scad din valorile concentrației citite pentru fiecare probă.

Având în vedere modul de lucru am calculat concentrația în mg element la 100 g probă uscată după formula:

$$C_{(mg/100g)} = 2,5 \cdot \frac{C_p - C_M}{m}$$

unde:

C_p = concentrația elementului în probă în mg/L

C_M = concentrația elementului în proba martor în mg/L

m = masa probei luată în lucru exprimată în g

2,5 = coeficient ce rezultă din modul de prelucrare a probelor și de exprimare a conținutului elementului

¹Disciplina de Chimie Anorganică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

³Disciplina de Biofizică farmaceutică - Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Marioara Olariu, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 4300 Târgu-Mureș, str. Gheorghe Marinescu nr.38

Tabelul I.

Masa probei în g	Concentrația (C%) în mg element la 100g probă uscată pentru				
	Sodiu	Potasiu	Cupru	Zinc	Mangan
0,3896	18,57	462,72	0,622	15,554	10,793
0,3620	18,77	472,20	0,601	15,072	10,653
0,4011	19,29	479,30	-	-	-
0,3956	19,03	474,21	0,611	15,805	10,961
	$X_m = 18,915$	$X_m = 472,107$	$X_m = 0,6113$	$X_m = 15,4770$	$X_m = 10,8023$
	$S^2 = 0,097$	$S^2 = 48,095$	$S^2 = 0,0001$	$S^2 = 0,1387$	$S^2 = 0,0237$
	$S = 0,312$	$S = 6,935$	$S = 0,0105$	$S = 0,3725$	$S = 0,1542$
	$S(X_m) = 0,156$	$S(X_m) = 3,467$	$S(X_m) = 0,0060$	$S(X_m) = 0,2150$	$S(X_m) = 0,0890$

Tabelul II. Concentrația macroelementelor determinată din *Sphagnum sp*

ELEMENT	Nr. probei	Masa probei (în g)	C _P (în mg/l)	C% mg element în 100 g probă uscată
SODIU $C_M = 6,74$ mg/l	1.	0,2928	17,83	94,69
	2.	0,5998	31,16	101,78
	3.	0,3896	25,31	119,16
	4.	0,3634	25,51	129,12
	5.	0,4873	30,85	123,69
	6.	0,4569	29,40	123,98
POTASIU $C_M = 0,40$ mg/l	7.	0,2928	61,41	520,22
	8.	0,5998	93,80	389,30
	9.	0,3896	72,51	462,72
	10.	0,3634	69,04	472,20
	11.	0,4873	82,84	422,94
	12.	0,4569	78,62	427,99
CALCIU $C_M = 1,24$ mg/l	13.	0,2928	65,23	546,36
	14.	0,5998	96,80	398,30
	15.	0,3896	86,28	545,68
	16.	0,3634	62,93	424,39
	17.	0,4873	89,28	442,58
	18.	0,4569	95,83	517,56

Tabel III. Concentrația microelementelor determinate din *Sphagnum sp*

ELEMENT	Nr. probei	Masa probei (în g)	C _P (în mg/l)	C% mg element în 100 g probă uscată
FIER $C_M = 0,24$ mg/l	1.	0,2928	2,933	22,99
	2.	0,5998	6,792	27,30
	3.	0,3896	4,804	27,36
	4.	0,3634	8,606	57,55
	5.	0,4873	7,013	34,74
	6.	0,4569	15,20	81,85
CUPRU $C_M = 0,009$ mg/l	7.	0,2928	0,140	1,118
	8.	0,5998	0,186	0,738
	9.	0,3896	0,106	0,622
	10.	0,3634	0,177	1,155
	11.	0,4873	0,071	0,318
	12.	0,4569	0,096	0,476
ZINC $C_M = 0,173$ mg/l	13.	0,2928	2,275	17,947
	14.	0,5998	2,951	11,579
	15.	0,3896	2,597	15,554
	16.	0,3634	2,172	13,752
	17.	0,4873	3,211	15,586
	18.	0,4569	2,714	14,013
MANGAN $C_M = 0,002$ mg/l	19.	0,2928	1,096	9,341
	20.	0,5998	2,962	12,337
	21.	0,3896	1,684	10,793
	22.	0,3634	1,318	9,053
	23.	0,4873	2,794	14,323
	24.	0,4569	1,987	10,861

REZULTATE ȘI DISCUȚII

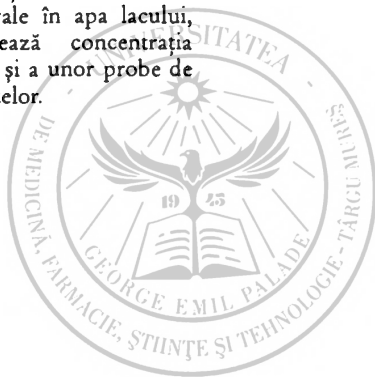
Prelucrarea datelor experimentale obținute pe cantități diferite din aceeași probă (diferite în greutate) duc la rezultate ce prezintă dispersii mici în concentrație, așa cum reiese din tabelul I, ceea ce impune concluzia că metoda de prelucrare a materialului biologic a fost adecvată.

Valorile ridicate ale concentrației pentru proba martor în cazul sodiului (datorate reactivilor) nu au influențat rezultatele.

Concentrațiile în macroelemente Na, K și Ca și miocroelementele Fe, Cu, Zn și Mn determinate din *Spagnum sp* redată în tabelele II și III se încadrează între valorile frecvent determinate din plante.* Diferențele experimentale obținute pentru probele diferite sunt în corelație cu locul de recoltare a probei. În cazul fierului concentrațiile disperse determinate sunt cu mare probabilitate legate de depunerea pe plantă în unele locuri de oxizi ai fierului sau a unor cantități mici de nămol, care nu s-au îndepărtat prin procesul de recoltare și spălare efectuat. Rezultatele obținute impun studierea și determinarea concentrațiilor elementelor minerale în apa lacului, știind că salinitatea influențează concentrația elementelor minerale în plante, ca și a unor probe de nămol, rezultat din putrefacția plantelor.

BIBLIOGRAFIE

1. ALKEMADE GJT, ZEEGERS PJT- *Spectrochemical Methods of Analysis*, Editor JD Winefordner Wiley, New York, 1971
2. ARNHOLD W ,ANKE M- *Der Zinkstatus verschiedener Wiederkauerarten, in Mengen und Spuren-elemente 19.Arbeitstagung Friedrich-Schiller Universitat, Jena,1999, 849-857*
3. BAIULESCU GE, NAȘUTU T- *Metode fizice de analiză a urmelor*, Ed.Tehnică, București, 1974
4. NEAMTU G - *Biochimie vegetală*, Ed.Ceres, București,1981
5. NOWAK B- *Rations of macro and micro elements in human hair,teeth and nails in people living in polluted are in Poland, in Mengen und Spuren-elemente 19.Arbeitstagung Friedrich-Schiller Universitat, Jena,1999, 266-272*
6. NOWKAR-*Directbestimmung von elementspuren-gehalten in organischen Matrices mit Hels SS-GFAAS,in Mengen und Spuren-elemente 19.Arbeitstagung Friedirich-Schiller Universitat, Jena,1999, 417-423*
7. VLAD M ,CASEANU E , PORR PJ, UZA G - *The concentration of Ca, Mg, Fe,Cu, Zn, Li, Mn and Cr in some foods in Transilvania are a(Romania) in Mengen und Spuren-elemente 19.Arbeitstagung Friedirich-Schiller Universitat, Jena,1999, 874-879*



Observații personale privind mijloacele de tratament și strategia terapeutică în refluxul vezico-ureteral la copil

Mihaela Patraulea¹, C. Rusnac²

Au fost diagnosticați, tratați și urmăriți timp de 5 ani un număr de 109 copii cu infecție urinară care prezentau și reflux vezico-urinar de diferite grade. La 91 (83,5%) dintre copii s-a făcut un tratament exclusiv medical, constând din terapia antibiotică a puseului acut de infecție urinară, urmată de profilaxia antibacteriană cu Biseptol până la dispariția documentată a refluxului. Rata de vindecare a refluxului la acești copii a fost de 51,4%, la alți 27,5% dintre copii obținându-se diminuarea gradului sau transformarea refluxului din unul bilateral în reflux unilateral. Tratament chirurgical s-a făcut la 15 copii cu reflux de gradul IV-V și 3 copii cu reflux de gradul III și pielonefrite persistente, rezultatele fiind favorabile la toți copiii.

Cuvinte cheie: infecție urinară, reflux vezico-ureteral, tratament

A number of 109 children with urinary infection and different grade of vesico-urethral reflux have been diagnosed, treated and controlled in a period of 5 years. 91 children (83,5%) have been treated only by use of medicines, containing antibiotic therapy of the acute urinary infection and followed by the antibacterial prophylaxis with Biseptol till the disappearance of the reflux. The rate of the recovery of the reflux at these children has been 51,4%, at the others obtaining the decrease of the grade or the transformation of the bilateral reflux in a unilateral one. Surgical treatment has been made at 15 children with reflux of grade IV-V and at 3 children with a reflux of grade III and persistent pielonephritis. The results have been satisfactory in the case of all treated children.

Key words: urinary infection, vesico-urethral reflux, treatment

După cum se știe, refluxul vezico-ureteral (RVU) care nu a fost diagnosticat și tratat la timp are drept consecință distrugerea rinichilor prin cele două complicații: pielonefrita și ureterohidronefroza.^{1, 12} În prezența refluxului, infecția urinară (IU) se propagă la parenchimul renal, manifestându-se ca pielonefrită acută, care în condițiile persistenței refluxului și a urinii infectate se cronicizează, cu distrucția lentă a parenchimului.^{2,3} Pe de altă parte, refluxul vezico-ureteral provoacă dilatația ureterului, a bazinetului și calicelor, uneori la dimensiuni monstruoase. Atunci când urina se menține sterilă, ureterohidronefroza este manifestarea majoră, cu efecte mai puțin agresive asupra rinichiului decât combinația reflux-infecție.⁶

În consecință, punerea în evidență a unui reflux vezico-ureteral și, legat de acesta, a prezenței actuale sau în antecedente a infecției urinare, cu localizarea acesteia și numărul puseelor de boală, trebuie să fie cât mai precoce, întrucât de acest lucru depinde alegerea tratamentului, medical sau chirurgical, a duratei acestuia în cazul celui conservator și felul intervenției chirurgicale în cel de al doilea caz.^{9, 10, 11} Pentru realizarea acestor obiective, clinicianul pediatru trebuie

să lucreze în echipă cu chirurgul-urolog, rezolvarea unui refluxul vezico-ureteral fiind în ultima instanță o problemă de colaborare între acești doi specialiști.

În cele ce urmează prezentăm experiența noastră privind tratamentul unor cazuri de reflux vezico-ureteral la copil.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul se referă la 109 cazuri de reflux vezico-ureteral diagnosticate, tratate și urmărite în Clinica Pediatrie III între 1995 și 1999, dintre care 66 la fete și 43 la băieți, cu vârsta cuprinsă între 5 luni și 15 ani. Toți copiii au fost supuși unor investigații anamnestic-clinice, de laborator și paraclinice ale căror rezultate le vom prezenta în subcapitolul următor și care au constituit criterii, respectiv argumente în vederea alegerii tratamentului medical sau chirurgical. Tratamentul medical a avut în vedere pe de o parte terapia antibiotică a puseului acut de infecție urinară (până la sterilizarea urinii), iar pe de altă parte profilaxia antibacteriană, variabilă ca durată după caz, de la câteva luni la câțiva ani (până la dispariția documentată a refluxului vezico-ureteral).

Tratamentul chirurgical a constat, în marea majoritate a cazurilor, din reimplantarea vezico-

¹Clinica de Pneumologie, str. Gh. Marinescu nr.31

²Clinica Pediatrie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Dr. Mihaela Patraulea, Clinica de Pneumologie, str. Gheorghe Marinescu nr.31

ureterală și, în mai puține cazuri, din vezico- sau ureterostomie ori nefroureterectomie. Într-un singur caz s-a apelat la injectarea subureterală a unor substanțe non-autologe (intervenție efectuată la Arad).⁷

Pe tot parcursul tratamentului medical și, de asemenea, după corecția chirurgicală a refluxului, bolnavii au fost urmăriți prin efectuarea lunară a unei uroculturi (în primele 3 luni), apoi trimestrial pe o perioadă care la cazurile noastre a variat între 6 luni și 5 ani.

S-au efectuat cistografiile micționale de control la 6-12 luni, până în momentul înfirmării refluxului vezico-ureteral, iar la copiii cu pielonefrită s-au făcut și urografii intravenoase la 12-18 luni, pentru a ne asigura că aparatul reno-urinar nu evoluează spre deteriorare morfo-funcțională. Măsurarea presiunii arteriale s-a făcut periodic la toți bolnavii cu reflux vezico-ureteral, iar la cei cu pielonefrită și măsurarea densității urinare, dozarea ureei și a creatininei serice.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pe lângă faptul că toți copiii cu reflux vezico-ureteral a avut și infecție urinară (condiție obligatorie pentru efectuarea cistografiei), în urma investigațiilor complexe întreprinse, am obținut următoarele rezultate: 19 copii se aflau la primul puseu de infecție urinară, restul de 90 aveau în antecedente mai multe pusee; 68 copii aveau pielonefrită, 24 cistită, iar în 17 cazuri nu a fost precizat sediul al infecției urinare; 63 copii aveau reflux vezico-ureteral unilateral, restul de 46 bilateral; 52 de copii au asociat și diverse alte anomalii/malformații ale tractului urinar, iar după gradul refluxului, 25 copii au avut reflux vezico-ureteral de gradul I, 56 de gradul II, 13 de gradul III, 9 de gradul IV și 6 de gradul V.

Luând în considerare aceste date, necesare pentru alegerea tratamentului, un număr de 91 copii (83,49%) au beneficiat de tratament medical și 18 (16,51%) de corecție chirurgicală a refluxului.

În cadrul tratamentului conservator, dat fiind faptul că la toți copiii noștri a fost prezentă infecția urinară, 75 de copii (58 cu pielonefrită și 17 fără sediu precizat al infecției urinare) au primit ampicilină sau o cefalosporină (de preferință Keflex) pe cale orală, iar cei cu cistită (24 copii) nitrofurantoină sau acid nalidixic, în doze de atac. Un număr de 10 copii, care nu au tolerat tratamentul pe cale orală sau aveau hemoculturi pozitive și stare septică, au beneficiat de ampicilină sau o cefalosporină injectabile.

Cu acest tratament, urina s-a sterilizat după 72 de ore la 89 de copii, la restul de 20 fiind necesară schimbarea antibioticului conform antibiogrammei. Oricum, tratamentul de atac s-a aplicat pe o perioadă de 10 zile, la sfârșitul căreia - dacă urina a devenit sterilă - s-a trecut la chimioprofilaxia cu biseptol (1-2 mg/kg corp), într-o singură priză, seara la culcare. Ca rezultat al aplicării acestui tratament medical, pe parcursul căruia s-au înregistrat 14 recăderi și 20 reinfecții urinare și urmărind unii dintre copii pe o perioadă de 5 ani, rata de vindecare a refluxului vezico-ureteral a fost

de 51,4%, la alți 27,5% fiind vorba numai de o regresie a unui reflux de grad superior către unul inferior sau de transformarea unui reflux bilateral într-unul unilateral. În literatura străină, rata de vindecare a refluxului vezico-ureteral cu tratament medical se apreciază a fi între 30-50% (cit.⁸), iar după Sinescu I. și Ursea N. între 50-79%.^{12, 13}

Tratamentul chirurgical la cazurile noastre de reflux vezico-ureteral a fost recomandat la 18 copii, în primul rând la cei cu reflux de gradul IV-V (15 copii) dar și la 3 copii cu reflux de gradul III care prezentau pielonefrite persistente sau frecvente sub profilaxia corectă a infecției urinare. În 11 cazuri s-a efectuat reimplantarea vezico-ureterală, procedeul de elecție în tratamentul chirurgical al refluxului vezico-ureteral, în 4 cazuri vezico- sau ureterostomie, iar în 2 cazuri nefroureterectomie. Într-un caz s-a procedat la injectarea de colagen sub ureterul submucos, la Clinica urologică din Arad. De fapt, așa cum subliniază toți autorii, alegerea unuia sau altuia dintre procedurile chirurgicale de corecție a refluxului vezico-ureteral depinde de experiența echipelor operatorii.^{4,5}

În 15 cazuri operate la Târgu-Mureș (bolnavii operați în alte centre universitare nu s-au prezentat la noi pentru control) evoluția postoperatorie a fost favorabilă, în sensul că refluxul vezico-ureteral s-a rezolvat, la fel și situația clinico-biologică legată de existența infecției urinare asociată refluxului. Într-un singur caz a fost nevoie de reintervenție pentru stenoză ureterovezicală postoperatorie.

CONCLUZII

1. Scopul terapiei copiilor cu reflux vezico-ureteral este de a proteja rinichii de formarea de "cicatrici parenchimotoase", de a permite creșterea normală a parenchimului și de a menține normală funcția renală.

2. În trecut, corecția chirurgicală era principalul mod de tratament al refluxului vezico-ureteral; în ultimii 15 ani, concepția terapeutică s-a schimbat, pe primul plan trecând tratamentul medical, conservator.

3. Din cei 109 copii cu reflux vezico-ureteral și infecție urinară studiați, 91 (83,49% din cazuri) au primit tratament medical, iar 18 copii (16,51% din cazuri) au fost supuși unor intervenții chirurgicale, corectoare.

4. Terapia medicamentoasă a constat pe de o parte din tratamentul antibiotic al puseului acut de infecție urinară, iar pe de altă parte din profilaxia antibacteriană de lungă durată cu biseptol.

5. Rata de vindecare a refluxului cu terapia medicamentoasă a fost de 51,4% (56 copii), la alți 15 copii (27,5%) fiind vorba numai de o diminuare a gradului sau de o transformare a unui reflux bilateral în reflux vezico-ureteral unilateral.

6. Tratamentul chirurgical s-a efectuat la cei 15 copii cu reflux vezico-ureteral de gradul IV-V, dar și la 3 copii cu reflux de gradul III și pielonefrite persistente, la toți copiii rezultatele fiind favorabile.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDRONESCU D, OLTEANU D - *Pielonefritele*. Editura Medicală București, 1996, 34-56.
2. ARANT BS - *Vesicoureteric reflux and renal injury*. Am J Kidney Dis 1991, 17, 491-511.
3. BELMAN A, BARRY A - *Perspective of vesico-ureteral reflux*. Urol Clin North Am, 1995, 22, 139-151.
4. BRUMARIU O, DIMITRIU G, SCUMPU G et al - *Refluxul vezico-ureteral la sugar și copilul mic: diagnostic precoce și aspecte evolutive*. Pediatria, 1993, 42, 4:103-106.
5. DENNE PC - *Vesico-ureteral reflux in children. Indications for surgical or non surgical treatment*. Urology, 1994, 3:315-319.
6. GONZALES R - *Vesico-ureteral reflux*. În: Behrman RE, Kliegman RM, Arwin Ann M (eds): Nelson Textbook of Pediatrics part 24, W.B. Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996, 1532-1534.
7. IOIART I - *Tratamentul endoscopic al refluxului vezico-ureteral*. În: Bazele chirurgiei endourologice (sub red prof dr Dorin Nicolescu), Editura Eurobit, Timișoara, 1997, 176-181.
8. IORDĂCHESCU FL, BALGRĂDEAN MIHAELA - *Refluxul vezico-ureteral prima la copil*. Revista Română de Pediatrie, 1997, 46, 2:221-227.
9. PAPSTEIN C, LISON AE - *Urinary tract infections - causes, differential diagnosis and treatment*. Z Arztl Fortbild, 1996, 90:179-185.
10. POPESCU V - *Infecțiile tractului urinar la copil*. Revista Română de Pediatrie, 1997, 46, 2:256-276.
11. RUSNAC C, DOGARU G, Patraulea Mihaela - *Refluxul vezico-ureteral, factor de inițiere, întreținere și agravare a infecțiilor urinare la copil*. Revista de Medicină și Farmacie, Tg.Mureș, 1998, 44, supl 2:67-71.
12. SINESCU I (sub red): *Urologie clinică*. Editura Medicală AMALTEA, București, 1998, 309-316.
13. URSEA N: *Infecțiile urinare*. În: *Tratat de Nefrologie* (sub red N Ursea), Editura Artprint, București, 1994, 823-882.



Avantajele examenului ultrasonografic Doppler-duplex și color în diagnosticul diferențial al bolii Basedow și tiroiditei Hashimoto

Daniela Podeanu¹, M. Buruian¹, Anisia Năsălean², Imola Budan²,
T. Bara³, F. Butilcă³

Hipoecogenitatea tiroidei evidențiată la examinarea ultrasonografică în modul B este considerată caracteristică în bolile tiroidiene autoimune, mai ales în boala Basedow și în tiroidita Hashimoto. Scopul acestui studiu a fost evaluarea rezultatelor examenului US Doppler-duplex și color pentru diferențierea acestor două boli ale tiroidei.

Cuvinte cheie: Basedow, Hashimoto, ultrasonografie, Doppler

The US hypoecogenicity of the thyroid is considered a characteristic of the B-mode examination in patients with autoimmune thyroid diseases, especially in Graves'disease and Hashimoto's thyroiditis. The aim of this study was to evaluate the results of the US Doppler-duplex and Color examination in order to make a difference between these two diseases.

Key words: Basedow, Hashimoto, ultrasound, Doppler

Bolile tiroidiene autoimune sunt cauza cea mai frecventă a disfuncțiilor tiroidiene. Ecografia poate fi o metodă utilă de diagnostic și evaluare a stadiului evolutiv în patologia tiroidiană¹. Aspectul ecografic este adesea tipic, definit printr-un parenchim hipoecogen datorită infiltrației limfoplasmocitare și dispariției foliculilor.

Examenul ultrasonografic în modul B pune în evidență o ecostructură omogenă foarte hipoecogenă a parenchimului tiroidian la pacienții cu tiroidita Hashimoto - caracterizată printr-o infiltrație limfoplasmocitară progresivă - mai ales la debutul bolii. Imaginea ecografică „clasică” a bolii Basedow - determinată de hipervascularizație și hiper celularitate - este foarte apropiată de aceea a tiroiditei Hashimoto. De aceea s-a urmărit evaluarea US prin metodele Doppler color și duplex - după cum demonstrează și studiile din ultimii ani.^{1, 3, 6, 8} Unele studii recente US Power Doppler au demonstrat utilitatea acestei metode rapide și neinvazive, în comparație cu examenul izotopic, pentru diagnosticul bolii Basedow,

prin evidențierea unei hipervascularizații difuze a parenchimului tiroidian.² Tehnica Power Doppler poate depăși unele limite ale metodei Doppler color convenționale (dependența de unghi, aliasing, „zgomotul” imaginii ecografice) crescând sensibilitatea metodei în diagnostic.⁴

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost luat în studiu un lot de 34 pacienți (19 cu boala Basedow și 15 cu tiroidita Hashimoto) care au prezentat un aspect hipoecogen difuz a glandei tiroide la examenul US în modul B, ceea ce nu a permis deosebirea între cele două maladii. S-a utilizat un ecograf HITACHI EUB 515A și s-a examinat în timp real folosind un transductor linear de 7,5 MHz. S-a studiat fluxul sanguin tiroidian: aspectul vascularizației glandei tiroide (Doppler color) și modificările vitezei maxime sistolice la nivelul arterei tiroidiene inferioare (Doppler-duplex). Rezultatele investigației US au fost raportate la titrul anticorpilor anti-tiroidperoxidază (anti TPO).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

US Doppler-color permite evaluarea calitativă și cantitativă a vascularizației glandei tiroide și contribuie la depistarea recidivelor în evoluția hipertiroidismului.^{8,9}

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

²Clinica Endocrinologie, Târgu-Mureș

³Clinica Chirurgie III, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Daniela Podeanu, Disciplina Radiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Unele studii US au evidențiat vascularizație tiroidiană crescută la pacienții cu boala Basedow.⁵

De asemenea, US poate fi o metodă utilă de diagnostic și evaluare a tiroiditei autoimune cronice, oferind date complementare metodelor convenționale cum sunt citologia prin aspirație cu ac fin și titrul anticorpilor anti-tiroidieni.⁷

Studiul nostru a pus în evidență o creștere difuză a fluxului sanguin tiroidian (Doppler color) și a arătat valori mari ale vitezei maxime sistolice în artera tiroidiană inferioară (35-62 cm/sec) la pacienții cu boala Basedow, fără o corelație directă cu titrul anticorpilor anti TPO.

În schimb, în cazul pacienților cu tiroidită Hashimoto s-a constatat mai ales o vascularizație neuniformă „în mozaic” a parenchimului tiroidian, valori normale sau scăzute ale vitezei maxime sistolice în artera tiroidiană inferioară și titruri semnificativ crescute ale anticorpilor anti TPO.

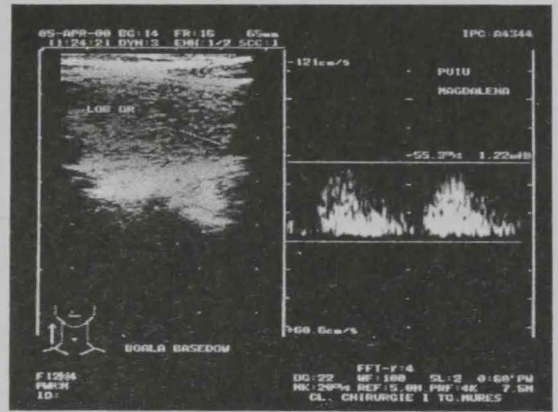


Figura 3. Boală Basedow: valori de 55 cm/sec ale vitezei maxime sistolice



Figura 1. Boală Basedow: hipocogenitate difuză



Figura 4. Tiroidită Hashimoto: hipocogenitate tiroidiană difuză la examenul în modul B

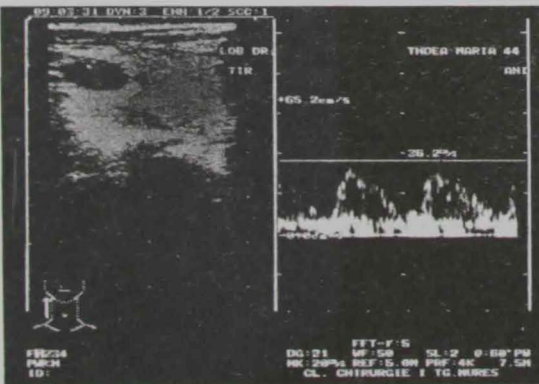


Figura 2. Același caz: valori 36 cm/sec ale vitezei maxime sistolice

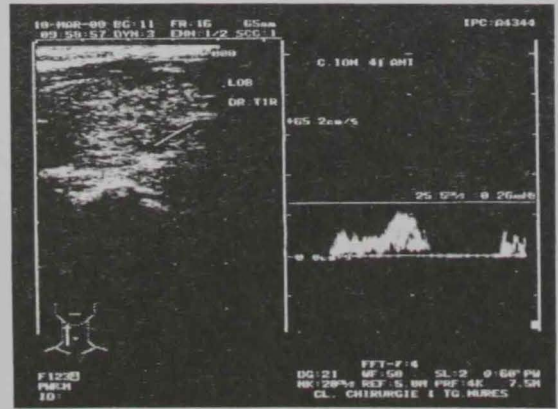


Figura 5. Tiroidită Hashimoto: valori de 25 cm/sec ale vitezei maxime sistolice

CONCLUZII

Ultrasonografia Doppler (duplex și color) asociată cu evaluarea titrului anticorpilor anti TPO poate diferenția boala Basedow și tiroidita Hashimoto în cazul pacienților care prezintă hipoecogenitate difuză a parenchimului tiroidian evidențiată prin ultrasonografia în modul B.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBERTI A, GIANNETTO G, BASILE G et al - *Preoperative diagnosis using color Doppler flowmetry in focal and diffuse thyroid pathology*. Chir Ital, 1999; 51:73-78
2. ARSLAN H, UNAL O, ALGUN E et al - *Power Doppler sonography in the diagnosis of Graves disease*. Eur J Ultrasound, 2000, 11:117-22
3. CLARK KJ, CRONAN JJ, SCOLO FH - *Color Doppler Sonography: anatomic and physiologic assessment of the thyroid*. J Clin Ultrasound, 1995, 23:215-23
4. HAMPER UM, DE JONG MR, CASKEY CI et al - *Power Doppler imaging: clinical experience and correlation with color Doppler US and other imaging modalities*. Radiographics, 1997, 17:499-513
5. HIROMATSU Y, ISHIBASHI M, MIYAKE I et al - *Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis*. Thyroid, 1999, 9:1189-1193
6. MESSINA G, VICECONTI N, TRINTI B - *Graves'diseases: ultrasonographic, color Doppler and histological aspects*. Recentii Prog Med, 1997, 88:513-516
7. MESSINA G - *Ecography and cytologic exam by needle aspirate in the diagnosis of chronic thyroiditis*. Recentii Prog Med, 1999, 90:258-263
8. MIRK P, RUFINI V, SUMMARIA V et al - *Diagnostic imaging of the thyroid: methodology and normal patterns*. Rays, 1999, 24:215-228
9. VARSAMIDIS K, VARSAMIDOU E, MAVROPOULOS G - *Doppler ultrasonography in predicting relapse of hyperthyroidism in Graves disease*. Acta Radiol, 2000, 41:45-48



Valoarea diagnostică și prognostică a investigațiilor citogenetice în leucemiile acute pediatrice

D. T. Ștefănescu¹, S. Nicolau², G.A. Călin³

Cercetarea a comportat analiza citogenetică a celulelor din sângele periferic și din măduva hematogenă prelevate de la 120 de copii cu leucemii acute (LA), urmată de confruntarea rezultatelor cu datele clinice și hematologice. Scopurile investigației au fost: determinarea frecvenței și tipurilor de aberații cromozomiale în populația autohtonă de copii cu LA; corelarea tabloului citogenetic cu diagnosticul și prognosticul formei anatomoclinice a bolii. Cariotipuri aberante au fost notate la 73,44% din cazuri. Dintre copiii cu leucemie acută limfoblastică (LAL), 80,4% au avut anomalii clonale, iar în grupul copiilor cu leucemii acute non-limfocitare (LANL), proporția cazurilor cu clone anormale a fost de 69,2%. Printre pacienții cu LAL, cel mai numeros subset a fost reprezentat de cazurile cu hipodiploidie (31,3%); acest subset s-a caracterizat printr-un răspuns precar la chemoterapie. Cele mai frecvent observate anomalii la bolnavii cu LANL au fost translocațiile (23,07%). Atât în LAL cât și în LANL statusurile cromozomiale NN (celule cu cariotipuri exclusiv normale) și AN (mixture de celule normale și anormale) au apărut a fi asociate cu un prognostic favorabil. Bolnavii cu cariotipuri aberante foarte complexe au avut răspunsuri slabe la chemoterapie și supraviețuirii semnificativ mai scurte decât cei cu modificări cromozomiale solitare.

Cuvinte cheie: investigații citogenetice, aberații cromozomiale, leucemii acute pediatrice

The investigation has been carried out on bone marrow and peripheral blood cells from a total of 120 children with acute leukemias (AL). The aims of this investigation were to determine frequency and types of chromosome aberration in our population of children with AL and to establish their correlation with diagnosis and prognosis. Aberrant karyotypes of malignant cells were noticed in 73,44% of cases. Of the patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), 80,4% had clonal acquired chromosome abnormalities; in the group with acute nonlymphatic leukemia (ANLL), the corresponding proportion was 69,2%. Among the cytogenetically abnormal ALL patients, the most numerous subset defined by hypodiploid cells appeared to be characterized by a rather poor response to chemotherapy. The most common finding in ANLL patients was the presence of translocations (23,07%). Both in ALL and in ANLL, the chromosomal status NN (exclusively normal karyotypes) and AN (mixtures of normal and abnormal metaphases) were associated with a better prognosis comparatively with the patients presenting only cytogenetically abnormal cells. The patients with very complex karyotypes had poor response to chemotherapy and significantly shorter survivals than those with single chromosome changes

Key words: cytogenetical investigations, chromosome aberrations, pediatric cases of acute leukemia

Cunoștințele actuale despre distribuția și semnificația anomaliilor recurente din neoplazii sunt majoritar provenite din investigarea hemoproliferărilor maligne^{10,11,15}. În aceste afecțiuni analiza citogenetică evidențiază corelații cantitative și calitative care, în funcție de nivelul lor de precizie, pot influența sau chiar decide diagnosticul final. Unele aberații se asociază exclusiv cu un anumit tip anatomico-clinic, având – ca atare – valoarea unor biomarkeri patognomonici^{10,16}. Altele sunt comune mai multor subtipuri, cărora le imprimă unele particularități morfologice și evolutive,

definind astfel subgrupuri citogenetice^{2,5,8,11}. O altă categorie este cea a anomaliilor nesistemizate, necoerente și nerepetabile. Aceste aberații, multiple și complexe, generic denumite "zgomot citogenetic", constituie atât expresia instabilității genomice, cât și una dintre cauzele care contribuie la accentuarea acestui fenomen. Ele caracterizează stadiile avansate ale evoluției cancerelor, iar prezența lor este un predictor de prognostic infaust¹⁶.

Studiul nostru, întreprins pe un lot de 120 de copii cu leucemii acute internați în clinica de Oncopediatrie a Institutului Oncologic București în perioada 1992-1998 a comportat atât analiza citogenetică a celulelor din măduva osoasă și din sângele periferic, cât și

¹Disciplina de Genetică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica de oncopediatrie a Institutului Oncologic București

³Kimmel Cancer Center, Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA
Adresa de corespondență: dr. D.T. Ștefănescu, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

confruntarea rezultatelor cu datele clinice și hematologice, precum și cu informațiile existente în literatură.

Principalul obiectiv al cercetării a fost, așadar, cel al evaluării semnificației diagnostice și prognostice a profilelor cariotipice clonale ale bolnavilor cu leucoze. S-a urmărit totodată, realizarea unui "inventar" al posibilelor variante citogenetice autohtone, cunoscut fiind că în cadrul hemoblastozelor adultului s-a descris existența unui anumit grad de heterogenitate cariotipică, atribuită diferențelor de ordin etnic și geografic^{9,15}. În acest context, operațiunea de catagrafiere a variantelor teritoriale se constituie în condiție obligatorie a creșterii rezoluției și informativității analizei citogenetice efectuată la copiii cu cu hemoproliferări maligne.

MATERIAL ȘI METODE

Din cei 120 de copii care au alcătuit lotul de studiu, și a căror vârstă a fost cuprinsă între un an și șase luni și 16 ani, 94 s-au internat cu leucemii acute limfoblastice (LAL) și 26 – cu leucemii acute nelimfocitare. (LANL). 71 dintre bolnavi au fost de sex masculin și 49 de sex feminin.

Materialul biologic supus analizei citogenetice a fost obținut prin puncție medulară și/sau venoasă, practică înaintea de începerea tratamentelor citostatice. Probele trimise pentru analiza citogenetică nu au fost însoțite de informații privind aspectele clinice și hematologice.

Preparatele cromozomiale au fost realizate atât prin metoda directă, cât și după cultivare *in vitro* timp de 24 și 48 de ore. Metafazele procesate în vederea inducerii de modele de benzi G au fost fotografiate și cariotipate. Tehnicile folosite au fost cele convenționale¹⁵. De la toți bolnavii care au prezentat celule în diviziune au fost efectuate cel puțin 15 cariotipuri.

Existența unei clone a fost afirmată în situația în care la un pacient s-au înregistrat două celule cu o aceeași aberație structurală sau având un același extracromozom, sau când s-au găsit cel puțin trei celule caracterizate prin absența aceluiași cromozom. Bolnavii au fost considerați a se afla în remisiune completă când proporția celulelor medulare blastice sau leucemice a scăzut sub 5% și când hematopoieza a revenit la normal

În scopul determinării valorii prognostice a aspectelor citogenetice, observațiile au fost clasificate în raport cu următoarele trăsături cariotipice: 1. Prezența metafazelor anormale; au fost identificate două categorii de cazuri – unele numai cu metafaze anormale (A/A) și altele cu mixturi de metafaze anormale și normale (A/N). 2. Complexitatea clonelor leucemice. Pentru analiza univariată, modificările cariotipice ale fiecărui pacient au fost stratificate, în funcție de numărul aberațiilor, în 3 clase: 1-3, 4-7, >8. 3. Translocații reciproce. Cazurile cu translocații

reciproce au fost reunite într-un singur grup; toate celelalte cazuri cu anomalii au fost incluse într-un alt grup. 4. Numărul modal de cromozomi: hipodiploidie, pseudodiploidie, hiperdiploidie.

Durata supraviețuirii, calculată din ziua stabilirii diagnosticului, a fost raportată la fiecare dintre cele patru clasificări și se referă la starea existentă la data de 30 decembrie 1998. Pentru estimarea univariată a duratei supraviețuirii s-a folosit metoda Kaplan-Meier⁶; diferențele între timpul supraviețuirii au fost testate prin metoda Wilcoxon⁶. Analiza multivariată a fost efectuată utilizându-se modelul Cox al hazardului proporțional⁶. Statistic semnificativă a fost considerată valoarea $p < 0,05$. Informativitatea prognostică a observațiilor citogenetice a fost evaluată separat pentru cazurile cu LAL și pentru cele cu LANL.

REZULTATE

Principalele rezultate ale cercetării noastre sunt înscrise în tabelul I în care se poate vedea că metafaze analizabile au fost obținute la 69,14% dintre bolnavii cu LAL (40 de băieți și 25 de fete) și la 73,07% dintre cei cu LANL (14 băieți și 12 fete). Anomalii cromozomiale au fost detectate la 78,46% (LAL) și la 68,42% (LANL). Restul pacienților au prezentat tablouri citogenetice aparent normale.

Dintre pacienții citogenetic pozitivi, anomalii clonale s-au înregistrat la 80,39% (LAL) și la 69,23% (LANL). 21,95% (LAL) și 22,22% (LANL) au avut clone multiple. Celulele exclusiv anormale au caracterizat tabloul cariotipic al unei proporții de 15,68% (LAL) și de 7,63% (LANL). Majoritatea bolnavilor, atât cu LAL cât și cu LANL, au avut, în măduvă sau în sângele periferic, mixturi de celule anormale și normale (62,74% și, respectiv, 61,53%).

Anomaliile structurale (translocații, deleții, inversiuni, cromozomi inelari) au fost observate la 23,52% dintre bolnavii cu LAL și la 23,07% dintre cei cu LANL. Translocațiile au reprezentat 17,64% și, respectiv, 23,07% din totalul aberațiilor structurale. 31,34% dintre celulele bolnavilor cu LAL și 38,47% dintre cele ale bolnavilor cu LANL au conținut atât anomalii structurale cât și numerice. Proporția celulelor hipodiploide (cu mai puțin de 46 de cromozomi) a fost de 31,34% (LAL) și de 23,07% (LANL), în timp ce hiperdiploidia (celule cu numere cromozomiale mai mari de 50) a fost notată la 13,72% (LAL) și 15,30% (LANL). La 51 (78,46%) dintre cei 65 de copii cu LAL (40 băieți și 25 fete), la care s-au găsit metafaze analizabile, anomaliile cromozomiale clonale au fost prezente încă de la examenul inaugural. După cum se poate constata, cel mai numeros subgrup citogenetic anormal din cadrul LAL a fost cel caracterizat prin prezența liniilor leucemice hipodiploide - 31,34% (16 din 65).

Tabelul I. Redarea procentuală a aberațiilor înregistrate în leucemiile pediatrice
(A – Leucemie acută limfoblastică; B – Leucemie acută nelimfocitară)

	Tip	Nr. cazuri	%
CAZURI STUDIATE	A	94	78,33
	B	26	21,66
CAZURI ANALIZABILE	A	65	69,14
	B	19	73,07
CAZURI CU ANOMALII	A	51	78,46
	B	13	68,42
ANOMALII CLONALE	A	41	80,39
	B	9	69,23
CLONE MULTIPLE	A	9	21,95
	B	2	22,22
CAZURI CU CELULE EXCLUSIV ANORMALE	A	8	15,68
	B	1	7,63
CAZURI CU POPULAȚII CELULARE MIXTE	A	32	62,74
	B	8	61,53
ABERAȚII STRUCTURALE	A	12	23,52
	B	3	23,07
TRANSLOCAȚII	A	9	17,64
	B	3	23,07
ABERAȚII STRUCTURALE ȘI NUMERICE	A	16	31,34
	B	5	38,46
HIPODIPLOIDII	A	16	31,34
	B	3	23,27
HIPERDIPLOIDII	A	7	13,72
	B	2	15,38

Un al doilea subset uzual asociat cu LALa fost constituit din 9 (17,64%) bolnavi cu translocații simple și complexe. Important de precizat este faptul că cromozomii implicați în translocații au fost, cu unele excepții, diferiți de cei uzual descriși în literatură ca participanți la formarea acestui tip de rearanjare²⁻¹⁰. Astfel, în formarea translocațiilor nu au fost întâlniți cromozomii 12p, 11q, 14q, 4q, 19p, frecvent notați de alți autori. În schimb, în cazul translocațiilor întâlnite în lotul nostru au fost prevalent implicați cromozomii 1q, 2q, 5q, 9q, 10p, 17q, 22q. Exemple de translocații inedite observate de noi sunt: t(1;17)(q32;12), t(11;18)(p14;p12), t(2;18;22)(q12;q22;q11). Alte translocații, demonstrate a fi specific corelate cu anumite subtipuri de leucemii, au fost rar întâlnite (doar două cazuri cu t(8;22) și trei cu t(9;22)). Unul dintre bolnavi a prezentat o linie leucemică cu un cromozom inelar. În două cazuri, pentru prima dată în literatură, trisomia 16 a fost prezentă ca anomalie solitară. Cariotipurile hiperdiploide au fost întâlnite în numai 13,72% din cazurile analizate.

Un total de 13 cazuri cariotipic anormale (68,42%) au fost detectate printre cei 26 de copii cu LANL. Anomalia cea mai frecvent observată la bolnavii cu LANL a reprezentat-o prezența celulelor conținând atât modificări structurale cât și numerice. (5 cazuri; 38,46%). La restul de 13 cazuri patternurile cromozomiale s-au caracterizat prin prezența

translocațiilor simple și complexe asociate cu pseudodiploidie, a diferitelor trisomii și a hipodiploidiei.

Referitor la valoarea prognostică a patternului citogenetic, trebuie arătat că în clasificarea 1 există o diferență semnificativă în durata supraviețuirii între bolnavii AA și NN (p=1), ca și între AN și NN (p=0,025). În clasificarea 2, supraviețuirea pacienților cu aberații multiple a fost semnificativ mai scurtă decât cea a bolnavilor fără aberații sau cu numai 1-3 aberații. În clasificarea 3, nu a existat nici o diferență privind durata supraviețuirii între cazurile cu translocații și cele cu alte aberații, însă bolnavii ambelor categorii au trăit mai puțin decât cazurile NN (p=0,04). În clasificarea 4, bolnavii cu linii stem hipodiploide au avut supraviețuiri semnificativ mai scurte decât bolnavii cu cariotipuri normale (p=0,01).

Cu privire la grupul bolnavilor cu LANL, numărul acestora a fost prea mic pentru a permite subdivizarea datelor în funcție de tipul aberațiilor. Totuși, asocierea anomaliilor structurale cu cele numerice s-a dovedit a fi un indicator de prognostic sumbru, iar prezența exclusivă a metafazelor AA a fost incompatibilă cu supraviețuiri mai lungi de 12 luni, în timp ce unii dintre pacienții cu metafaze NN se află încă în viață după 4 ani de la debut. Relația dintre durata supraviețuirii și diferitele tipuri de aberații este prezentată în figurile 1, 2, 3, 4 și 5.

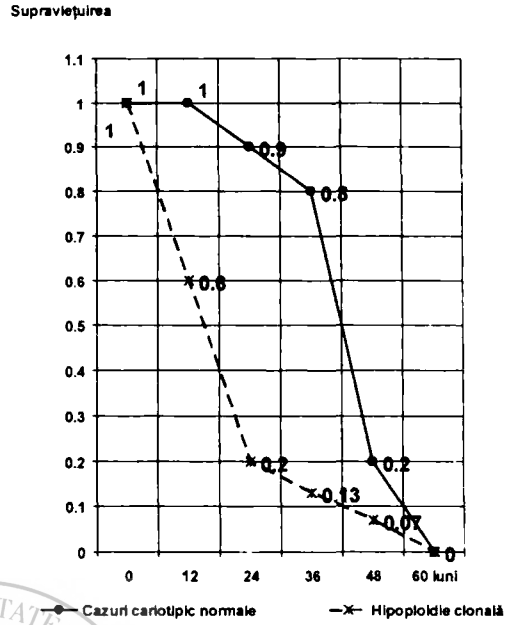
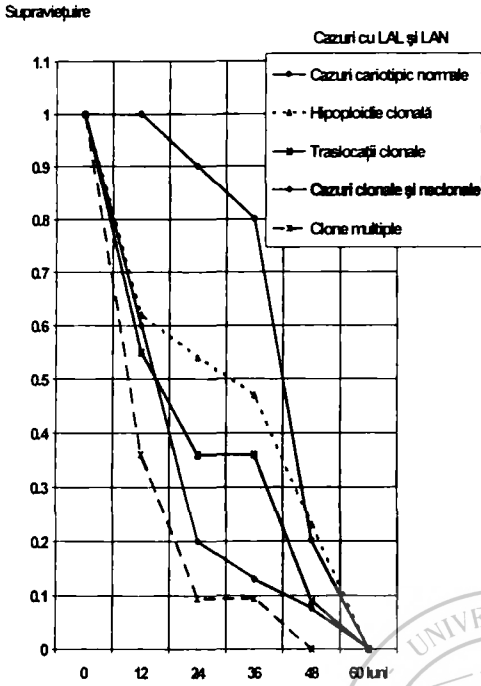


Figura 1. Relația dintre durata supraviețuirii și principalele tipuri de aberații

Figura 3. Leucemii acute limfoblastice. Cazuri clonale cu celule hipodiploide comparativ cu cazurile cariotip normale.

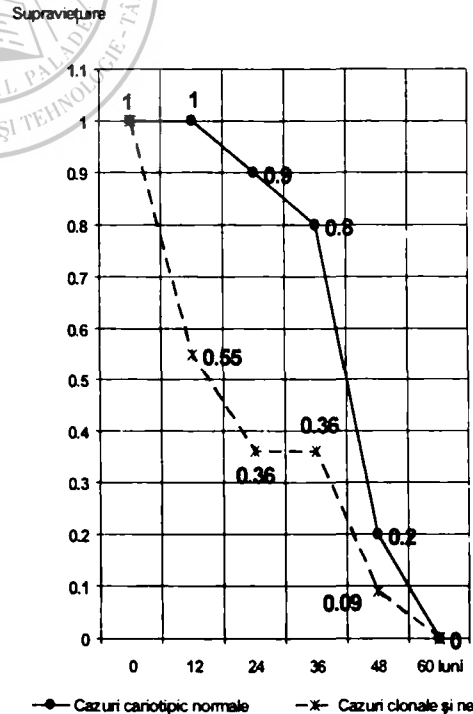
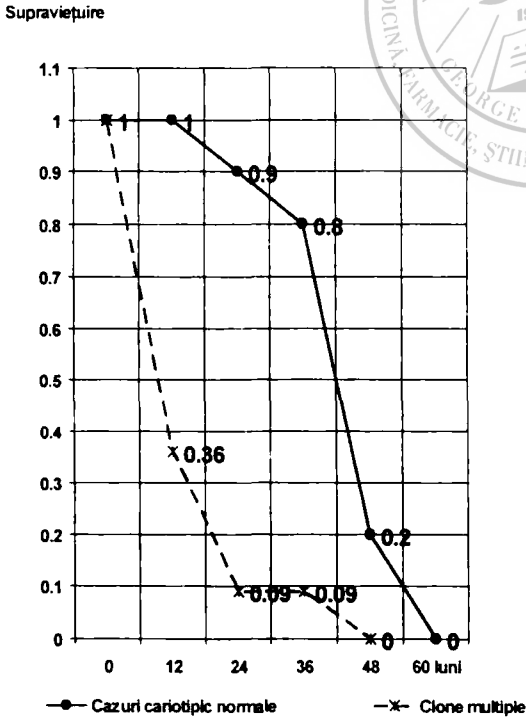


Figura 2. Clone multiple cu translocații comparativ cu cazurile cariotip normale

Figura 4. Leucemii acute limfoblastice. Cazuri clonale și neclonale cu celule hiperdiploide comparativ cu cazurile cariotip normale.

Supraviețuire

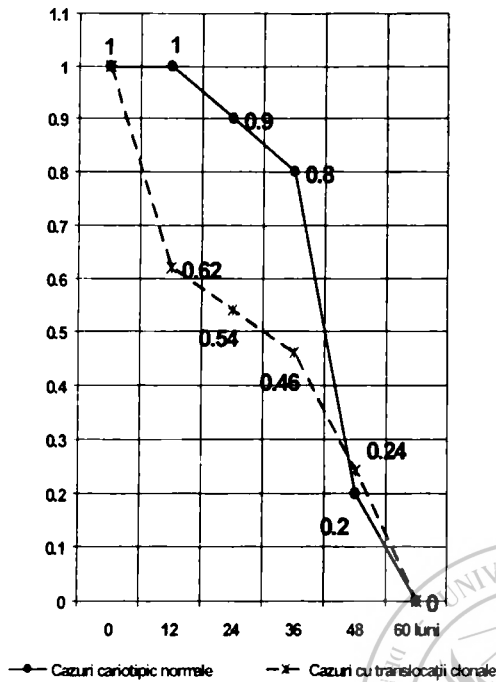


Figura 5. Leucemii acute limfoblastice. Translocații clonale comparativ cu cazurile cariotipic normale

DISCUȚII

Rezultatele analizei cromozomiale în hemopatiile maligne sunt caracterizate prin natura lor digitală:

- prezența în măduva osoasă sau în sângele periferic este definitorie pentru caracterul malign al proliferării

- absența anomaliilor nu are valoare predictivă, posibilitatea ca proliferarea să fie malignă nu este exclusă (celulele tumorale pot conține alterări submicroscopice; eșantionul poate fi nereprezentativ)

- prezența anomaliilor multiple, masive, certifică agresivitatea și caracterul avansat al proliferării

- absența anomaliilor multiple, în condițiile în care în măduva osoasă sau în periferie se înregistrează anomalii solitare clonale, nu exclude diagnosticul de neoplazie malignă

- anomaliile solitare, a căror asociere cu un anumit tip de proliferare malignă nu a mai fost semnalată au valoare predictivă redusă.

Sensibilitatea metodei citogenetice convenționale este relativ redusă (rezultate fals negative se înregistrează în 15-35% din hemopatiile maligne)¹⁶. Din cei 94 de bolnavi cu LAL și din cei 26 cu LANL - de la care s-au obținut metafaze analizabile - investigația noastră a evidențiat anomalii cromozomiale la 78,46% (LAL) și 68,42% (LANL), fapt care o plasează alături de cercetările efectuate în majoritatea laboratoarelor din țările dezvoltate.

Specificitatea este, în schimb, foarte înaltă (proporția rezultatelor fals pozitive este neglijabilă dacă se iau în considerație numai anomaliile clonale). După cum rezultă din tabelul I, anomaliile clonale au fost întâlnite la 80,39% din bolnavii cu LAL și la 69,23% din cei cu LANL.

Aspectele citogenetice relevate de investigația noastră se particularizează prin următoarele elemente:

- Prezența, încă de la examenul inaugural, a unor tablouri cariotipice complexe, caracterizate prin coexistența anomaliilor numerice și structurale și a mai multor clone anormale, fapt ce și-ar putea găsi explicația în întârzierea cu care s-a formulat diagnosticul de prezumpție

- Ponderea redusă a anumitor tipuri de aberații, comparativ cu datele din literatură (translocații - 17,64% în LAL și 23,07% în LANL, față de peste 50% în alte raportări; hiperdiploidia cu peste 50 de cromozomi din LAL, de numai 13,72%, față de peste 25%)

- Incidența redusă a unor translocații cromozomiale considerate a fi specific corelate cu anumite subtipuri de leucemii (doar două cazuri cu t(8;22) și trei cazuri cu t(9;22))

- Prezența unor translocații inedite. Translocațiile t(1;17) (q32;q12), t(11;18) (p14;p12), t(2;18;22) (q12;q22;q11) nu au mai fost descrise. De asemenea, trisomiile 18,19 sunt foarte rare, iar trisomia 16 a fost observată la doi pacienți. Probabil că această anomalie definește un nou subgrup citogenetic în cadrul leucemiilor acute la copil.

Investigațiile citogenetice continuă să ofere date utile pentru stabilirea diagnosticului leucemiilor pediatrice^{2,5,7,8,12} cu precădere în situația în care tehnicile geneticii moleculare nu sunt accesibile^{4,13}.

Referitor la informațiile privind prognosticul bolii furnizate de analiza citogenetică, datele prezentate în paragraful "Rezultate" și în figurile 1-5 sunt elocvente. Răspunsul la tratament, obținerea remisiunilor de durată și supraviețuirea au fost semnificativ superioare la copiii fără aberații cromozomiale. Cu cât aberațiile sunt mai numeroase și mai complexe, cu atât prognosticul este mai sumbru^{3,12,13}. Anumite aberații, chiar solitare, cum este t(9;22), imprimă un caracter de gravitate, observat și de alți autori¹. Hipodiploidia reprezintă, de asemenea, un element care anunță o evoluție severă^{12,17}.

Variabilitatea aspectelor citogenetice, mai ales în ce privește hipodiploidia și cromozomii implicați în rearanjări, pare a depinde de constituția genetică și de expunerea la factori leucemogeni, printre care pot figura cei alimentari și infecțioși^{9,14,17}.

Investigațiile de tipul celei realizată de noi se cer a fi continuate pe numere mari de bolnavi, în scopul identificării factorilor etiologici răspunzători de diferențele dintre observațiile noastre și cele ale altor autori.

CONCLUZII

Studiul demonstrează că două trăsături citogenetice-prezența metafazelor anormale și numărul anomaliilor cromozomiale clonale reprezintă factori de prognostic independenți de aspectele hematologice.

Atât în LAL cât și în LANL, statusul NN și AN apare a avea un prognostic mai bun decât cel al bolnavilor cu celule exclusiv AA

Pacienții cu cariotipuri foarte complexe au un răspuns precar la chemoterapie și supraviețuiri semnificativ mai scurte decât cei cu modificări cromozomiale solitare.

La bolnavii cu LANL, riscul recăderilor a fost semnificativ mai mare la cazurile cu translocații asociate cu pseudodiploidie, ceea ce conferă acestei trăsături o puternică valoare predictivă.

Translocațiile înregistrate la bolnavii cu LAL au fost, cu unele excepții, diferite de cele raportate în literatură.

O altă diferență surprinzătoare a reprezentat-o incidența remarcabil mai înaltă a metafazelor hipodiploide la bolnavii cu LAL, comparativ cu datele din literatură.

Heterogenitatea geografică a aberațiilor cromozomiale - amplu documentată în cazul leucemiilor acute, al policitemiei vera și al sindroamelor mielodisplazice - ar putea fi invocată drept cauză a diferențelor existente între datele noastre și cele ale altor autori.

BIBLIOGRAFIE

1. ARICO M, VALSECHI MG, CAMITTA B et al. - *Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia*. N Eng J Med, 2000, 342:998-1006.
2. BERGER R. - *The cytogenetics of hematological malignancies*. Bailliers Clinical Haematology, 1992, 5:791-813.
3. BERGER R, CONIAT MB - *Uneven frequency of secondary abnormality in acute myeloid leukemias with t(1:21), t(15;17) and inv 16*. Cancer Genet Cytogenet, 2000, 117:159-162.
4. BIONDI A, MASERA G - *Molecular pathogenesis of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Hematologica, 1998, 83:651-659.
5. CLARE N, HANSEN K - *Cytogenetics in the diagnosis of hematological malignancies*. Diagnostic hematol, 1994, 8:785-807.
6. KIRKWOOD BR - *Essential Medical Statistics*. Survival analysis, Nonparametric Methods, Blackwell Scientific Publications, 1988:118-123; 147-152
7. KOLLER V, HAAS OD, LUDWIG WD, et al. - *Phenotypic and genotypic heterogeneity in infant leukemia. II acute nonlymphoblastic leukemia*. Leukemia, 1989, 3:708-714.
8. LAMPERT F, HARBOT J, RITTERBAC J - *Cytogenetic findings in acute leukemia of infants*. Br J Cancer, 1992, 66:820-822
9. MITELMAN F - *Geographic heterogeneity of chromosome aberrations in hematologic disorders*. Cancer Genet Cytogenet, 1986, 20:203-208.
10. MITELMAN F - *Catalog of chromosome aberrations in cancer* 4th edn, 1991, Wiley-Liss, New York.
11. MITELMAN F, KANEKO Y, TRENT J - *Report of the committee on chromosome changes in neoplasia*. Cytogenet Cell Genet, 1991, 58:1053-1079.
12. PUI CH, RAIMONDI SC, MURPHY SB et al - *An analysis of leukemic cell chromosomal features in infants*, Blood, 1987, 69:1289-1295.
13. PUI CH, RAIMONDI SC, SRIVASTA DK, et al. - *Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia*. Leukemia, 2000, 14:684-687.
14. SEVENSON RK, ROSS JA - *The causes of acute leukemia*. Curr Opin Oncol, 1999, 11:20-24
15. ȘTEFĂNESCU DT, *Aspecte citogenetice ale bolii canceroase*. D.T. Ștefănescu, G.A. Călin. Genetica și Cancerul, Editura Didactică și Pedagogică, 1996, 9-46
16. ȘTEFĂNESCU DT, CĂLIN GA - *Biomarkeri genetici ai bolii canceroase* Editori: S Nicolau, I Popa. Probleme actuale în Pediatrie, 1996, Editura Viața Medicală Românească, 51-104.
17. WILLIAMS DL, TSATIS A BRODEUR GM, et al - *Prognostic importance of chromosome number in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia*, Blood, 1982, 10:864-871.

Hipertensiunea pulmonară secundară, factor de prognostic în tratamentul cardiopatiilor congenitale necianogene

B.A. Suci¹, S. Balos², E. Făgărașan²

Studiul de față și-a propus să analizeze implicațiile hipertensiunii pulmonare severe, mai mult sau mai puțin fixe, asupra mortalității și morbidității la pacienții cu malformații cardiace congenitale și la cei cu șunturi. S-au analizat în total 41 de pacienți, care au fost împărțiți în 2 loturi: 33 de copii (cu vârste sub 16 ani) și 8 adulți internați în Clinica de Chirurgie Cardiovasculară Târgu-Mureș, în intervalul 1.01.1984-31.12.1998. La acești pacienți s-a efectuat biopsie pulmonară pentru a se evalua severitatea modificărilor histopatologice pulmonare. Din totalul cazurilor, la 21 de pacienți s-a efectuat corecția totală a defectului cardiac. Mortalitatea totală a fost de 42,8% (9 cazuri - din care: mortalitatea intraoperatorie a fost de 10,5% - 2 copii, iar cea postoperatorie a fost de 88,5% - 7 cazuri : 6 copii și 1 adult). Supraviețuirea postoperatorie a fost de 57,8% (12 cazuri) în urma studiului s-a relevat o corelație directă între mortalitate (intra- și postoperatorie) și severitatea leziunilor histopatologice (exprimate în grade HEATH-EDWARDS). Trebuie realizată o selecție riguroasă a cazurilor la care se realizează intervenția chirurgicală de corecție a defectului cardiac, în vederea scăderii mortalității la bolnavii cu hipertensiune pulmonară secundară malformațiilor cardiace congenitale. Cuvinte cheie: hipertensiune pulmonară, clasificarea Heath-Edwards

Our study refers to the implication of severe pulmonary hypertension, more or less fixed to the mortality and morbidity of the children with congenital hearth malformations or those with interatrial or interventricular shunts

We analyzed 41 cases, which we divided into 2 groups: 33 children and 8 adults who had undergone a surgical intervention at the Cardiovascular Surgery Service of Tg. Mures between 1.01.1984-31.12.1998. Lung biopsy was performed to reveal the severity of pulmonary hypertension (expressed in the HEATH-EDWARDS degrees).

Of these 41 patients, in 21 patients we did a total correction of hearth malformation. The global mortality was of 42,8% (9 cases). The postoperative rate of survival was of 57,8% (12 cases).

After analyzing our data we found a direct correlation between the global mortality and the severity of anatomopathological lesions (expressed in HEATH-EDWARDS degrees). A very good selection of the patients who are to be operated should be done in order to obtain a good result after the surgical intervention.

Key words: pulmonary hypertension

Dezvoltarea medicinei perinatale și a cardiologiei infantile a făcut posibil ca mulți dintre copii nou-născuți cu malformații cardiace congenitale să fie menținuți în viață. Rezultatele entuziasmante obținute explică interesul crescut în ultima vreme față de morfogeneza acestor malformații, față de patomorfologia lor, față de condițiile fiziologice ce le caracterizează, dar subliniază și cerința cunoașterii acestor probleme de către medicii pediatri, generaliști (de familie) și specialiștii implicați.⁶

Odată cu dezvoltarea tehnicilor chirurgicale au apărut probleme noi, ce influențează dezvoltarea unor complicații postoperatorii deosebit de importante. Una dintre aceste probleme este dată de hipertensiunea pulmonară secundară malformațiilor cardiace congenitale

cu shunt stânga-dreapta. În cazul intervențiilor chirurgicale de corectare a defectelor cardiace congenitale cu shunt stânga-dreapta, în perioada postoperatorie imediată ventriculul drept poate fi incapabil de a face față presiunii crescute din mica circulație, aceasta ducând la insuficiența ventriculară dreaptă ireversibilă și deces.

Deși unii autori susțin că boala vasculară pulmonară apare doar la pacienții adulți cu cardiopatii congenitale cu shunt stânga-dreapta, noi am avut în lotul studiat 4 pacienți cu vârste sub 1 an care prezentau modificări vasculare pulmonare severe. Aceste observații ne demonstrează că boala poate avea o evoluție fatală de la vârste foarte mici.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru realizarea prezentului studiu am utilizat cazistica Clinicii de Chirurgie Cardiovasculară Târgu-Mureș pe o perioadă de 15 ani; între 1 ianuarie

¹Student, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
²Clinica de Chirurgie Cardiovasculară, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresa de corespondență: str. Transilvaniei nr. 39 ap. 2. 4300 Tg. Mureș

1984 și 31 decembrie 1998. Pe parcursul acestei perioade de timp am luat în studiu 41 de pacienți cu diagnosticul de hipertensiune pulmonară secundară unei malformații cardiace congenitale. Cei 41 de pacienți au fost împărțiți în 2 loturi: 33 de copii (cu vârste cuprinse între 10 luni și 16 ani) și 8 adulți (cu vârste peste 16 ani), repartiția pe sexe fiind reprezentată în figura 1.

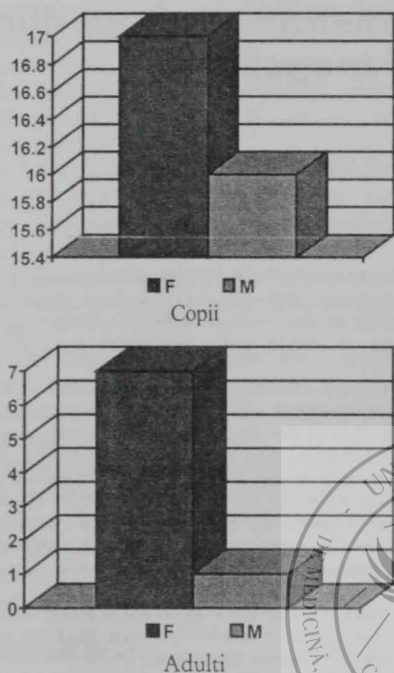


Figura 1. Repartiția pe sexe a celor 2 loturi luate în studiu

Cazuistica studiată:

Adulți:

DSA: 6 cazuri (în asociere cu CAP sau DSV)

DSV: 4 cazuri (în asociere cu CAP sau DSA)

CAP: 3 cazuri (în asociere cu DSA sau DSV)

Copii:

DSA: 11 cazuri (în asociere cu DSV, CAP, CAO, Fenestrație aorto-pulmonară, Agenzie de ram pulmonar stâng)

DSV: 16 cazuri (în asociere cu DSV, CAP, CAO, Agenzie de ram pulmonar stâng)

CAP: 8 cazuri (în asociere cu DSA, DSV, Cao, Agenzie de ram pulmonar stâng).

Se poate observa că toți pacienții prezentau malformații cardiace complexe care includeau minin 2 defecte cardiace.

Acești pacienți prezentau semne de insuficiență cardiacă încadrându-se în clasele funcționale NYHA II-III. Pacienții luați în studiu au fost explorați hemodinamic prin cateterism cardiac pentru aprecierea gravității modificărilor cardiace, precum și pentru evaluarea modificărilor vasculare pulmonare (modificări de presiuni și rezistențe pulmonare).

Pentru stabilirea unei indicații corecte de tratament chirurgical cu riscuri minime am folosit următorii parametri:

-presiunea în artera pulmonară între 40 și 70 mmHg

-presiunea medie în artera pulmonară sub 44 mmHg

-rezistența vasculară pulmonară sub 8 unități Wood

-rezistența vasculară pulmonară/rezistența vasculară sistemică între 0.2 și 0.4

-presiunea arterială pulmonară/presiunea arterială sistemică sub 0.66

-debitul pulmonar/debit sistemic peste 1.33

-flux pulmonar indexat peste 6L/min/m².

Datorită faptului ca acești pacienți din punct de vedere al rezultatelor hemodinamice aveau indicație la limită de tratament chirurgical, s-a trecut la efectuarea biopsiei pulmonare pentru a se evidenția modificările histopatologice la nivel pulmonar datorate bolii vasculare pulmonare.

Prelevarea fragmentului de țesut pulmonar s-a efectuat prin biopsie pulmonară, efectuată de obicei prin torocotomie laterală (de obicei stângă) prelevându-se un fragment din lingula. Este necesară recoltarea și fixarea fragmentului de țesut pulmonar în hiperinflație. Pentru acest motiv biopsia se efectuează dintr-un plămân aflat în inspirație profundă, separând în această stare fragmentul periferic, ce poate fi fixat cu 2 pense. Se va secționa între acestea, iar fragmentul de parenchim astfel obținut se va imersiona în soluția fixatoare împreună cu pensa.

Piesele pulmonare au fost imersionate în soluție de formalină pufizată și au fost incluse în parafină, apoi secționare realizând secțiuni histologice de 5-8 microni grosime.

Colorarea pieselor histopatologice s-a efectuat cu: hematoxilina-eozină pentru orientare generală și inventarierea leziunilor histopatologice

-metoda Szekely pentru evidențierea hematiilor într-o nuanță strălucitoare portocalie pe un fond verde cenușiu, marcând prin aceasta formațiunile vasculare, în verde colorându-se elementele conjunctive din structura adventiției.

-Orceină pentru evidențierea fibrelor elastice

-Colorația Weigert (resorcină-fucsină) pentru structurile fine elastice

-Colorația Van Gieson pentru evidențierea elementelor conjunctive.

Pentru cuantificarea leziunilor histopatologice s-a utilizat clasificarea HEATH-EDWARDS¹⁰, împărțită în 6 grade:

Gr. I: hipertrofia mediei arterelor pulmonare mici,

Gr. II: proliferare celulară a mediei de tip excentric și concentric cu îngroșarea pereților și uneori ocluzia vaselor,

Gr. III: fibroza mediei cu ocluzii ale arteriolelor și arterelor mici,

Gr. IV: dilatații arteriolare, leziuni plexiforme, proliferarea endoteliului și tromboze,

Gr. V: subțierea și fibroza mediei cu dilatații ale pereților,

Gr. VI: Necroza fibrinoidă a mediei cu inflamație și țesut granulomatos perivascular.

REZULTATE

La explorarea hemodinamică cei 41 de pacienți au prezentat valori crescute ale presiunilor și rezistențelor pulmonare (RPT =6-35 HRU; RAP = 4.37-6.87 HRU; RCP = 1.25-7.5 HRU ; PAP > 40mmHg). Datorită acestor valori crescute s-a trecut la efectuarea biopsiei pulmonare.

Concomitent cu efectuarea biopsiei pulmonare, la 11 pacienți s-a efectuat banding de arteră pulmonară, un singur pacient având efectuată această intervenție înainte. De asemenea, la 9 pacienți, concomitent cu biopsia pulmonară s-a efectuat și secțiunea-sutura CAP (la pacienți cu MCC complexe incluzând mai multe defecte cardiace).

La un pacient concomitent cu biopsia pulmonară s-a realizat și sutura DSV. Am înregistrat de asemenea și 2 complicații intraoperatorii, 1 deces și 1 caz de ischemie acută a membrului inferior prin tromboză de arteră femurală la nivelul sediului canulei de monitorizare a TA.

Examinarea histopatologică a decelat următoarele modificări vasculare pulmonare (cuantificate cu ajutorul clasificării HEATH- EDWARDS) (Figura 2):

-lotul de adulți: 2 cazuri cu leziuni sub gradul III HEATH-EDWARDS și 6 cazuri cu leziuni peste gradul III HEATH-EDWARDS

-lotul de copii: 6 cazuri cu leziuni sub gradul III HEATH-EDWARDS și 27 cazuri cu leziuni peste gradul III HEATH-EDWARDS

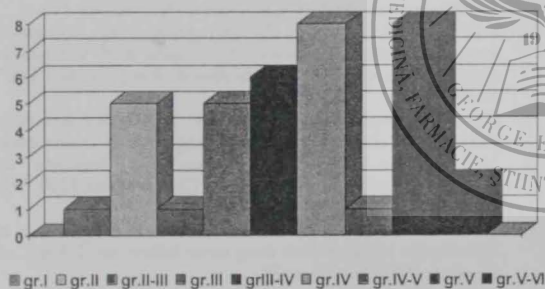


Figura 2. Repartiția cazurilor în funcție de severitatea leziunilor histopatologice exprimate în grade HEATH-EDWARDS (la 4 cazuri nu s-a putut pune un diagnostic de certitudine)

Am utilizat ca și etalon gradul III HEATH-EDWARDS deoarece peste acest grad leziunile vasculare pulmonare sunt ireversibile, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate.^{13,14}

Am observat de asemenea o corelație directă între severitatea modificărilor histopatologice exprimate în grade HEATH-EDWARDS și modificările rezistenței vasculare pulmonare decelate prin cateterism cardiac:^{4,15}

- gr. I H-E: 5-10 HRU
- gr. II H-E: 16.25-18.75 HRU
- gr. III H-E: 16.25-21.25 HRU
- gr. IV H-E: 22.5-23.75 HRU
- gr. V H-E: 25-30 HRU
- gr. VI H-E 35 HRU.

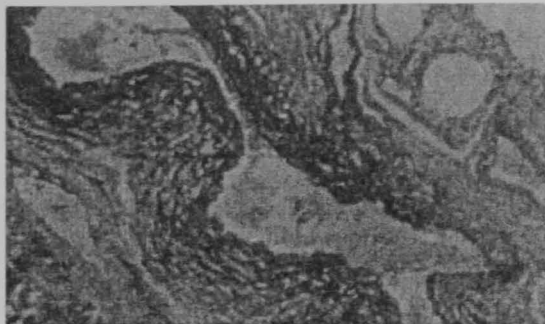


Figura 3. Trunchi arterial muscular secționat la nivelul unei ramificări, lumenul prezentând segmente stenozate, alternând cu altele dilatate. Leziunile se asociază cu fibroelastoză marcată a intimei, ceea ce-i conferă la nivelul porțiunilor dilatate aspect veniform. (din colecția Dr. Eged Zs. E.)



Figura 4. Arteră de tip muscular colorată după metoda Van Gieson. Prezintă îngroșarea concentrică, fibroasă a intimei, formată din celule asemănătoare fibrocitelor și celulelor musculare netede, cu semne de dystrofie. (din colecția DR. Eged Zs. E.)

Din cei 41 de pacienți luați în studiu, la 21 s-a efectuat corecția totală a defectului cardiac. Din punct de vedere al clasificării HEATH-EDWARDS, 7 cazuri prezentau leziuni histopatologice sub gradul III, iar 14 cazuri peste gradul III. Din cei 21 de pacienți 12 au supraviețuit intervenției chirurgicale, iar 9 au decedat (respectiv o mortalitate de 57.2%, 2 au decedat intraoperator iar 7 postoperator).

Cauza principală de deces intraoperator a fost insuficiența ventriculară dreaptă acută, ventriculul drept neputând face față presiunii deosebit de crescute din artera pulmonară. Cauzele de deces postoperator au fost aritmiile maligne ireductibile și insuficiența respiratorie.

Am obținut de asemenea și o corelație mortalitate-severitatea leziunilor histopatologice:

- adulți 1 caz de deces cu leziuni peste gradul III H-E
- copii 4 cazuri de deces cu leziuni sub gradul III H-E, 4 cazuri de deces cu leziuni peste gradul III H-E.

Controalele postoperatorii s-au efectuat la 1, 3, 6, 12 luni; 3 ani. Am urmărit 6 pacienți la care am observat următoarele complicații postoperatorii:

BRD: 4 pacienți

BRD+BRS: 1 pacient.

Cei 6 pacienți prezentau semne de insuficiență cardiacă NYHA II. Pacienții au urmat tratament postoperator cu: Digoxin, Furosemid, Nifedipin.

DISCUȚII

Prezența așa numitei boli vasculare pulmonare la pacienții cu malformații cardiace congenitale cu shunt stânga-dreapta reprezintă un factor de agravare a prognosticului acestor bolnavi. Biopsia pulmonară reprezintă o examinare utilă la pacienții cu valori crescute sau la limită ale presiunilor și rezistențelor pulmonare. În caz de efectuare a intervenției chirurgicale de corecție a defectului cardiac se consideră că perioada cu risc maxim de deces este cea perioperatorie când ventricolul drept este necesar să facă față unei presiuni crescute în mica circulație.² Evoluția postoperatorie a bolnavilor operați este frecvent în corelație cu modificările arteriale pulmonare¹², deși pacienții cu leziuni vasculare pulmonare de gradul III-V pot supraviețui intervenției chirurgicale.^{3,5,8} Stork(1991) considera că supraviețuirea în urma intervenției chirurgicale nu reprezintă neapărat un succes deoarece riscul de moarte subită al acestor pacienți este deosebit de mare.^{5,11} Postoperator acești pacienți au un risc crescut de a prezenta crize acute de hipertensiune pulmonară. Tratamentul acestor crize este dificil deoarece până la ora actuală nu s-a descoperit încă un vasodilatator selectiv pulmonar și singura soluție de tratament a acestor crize este hiperventilația asociată cu hiperoxigenare și administrare de tolazolină.

În literatura de specialitate se consideră că efectuarea unui banding de arteră pulmonară este benefic în ciuda riscului de a dezvolta ulterior o stenoză de arteră pulmonară.⁹ Cu toate acestea Yamaki (1999) a raportat un caz al unui pacient cu DSV la care, după efectuarea unui banding de arteră pulmonară starea clinică s-a ameliorat, dar leziunile vasculare pulmonare au evoluat în timp și postoperator la 8 luni de la efectuarea corecției definitive pacientul a decedat.¹⁶ Yamasaki (1998) a publicat un caz al unui pacient cu malformație cardiacă congenitală la care s-a practicat banding al arterei pulmonare, intervenție după care valorile de presiune și de rezistență pulmonară nu s-au modificat, după o perioadă de timp s-a practicat rebanding de arteră pulmonară intervenție după care starea pacientului s-a ameliorat și s-a putut efectua în condiții de siguranță intervenția definitivă de corecție a defectului cardiac.¹⁷

Cu privire la examinarea preparatelor histopatologice, Aiello (1997) consideră că nu este suficientă doar examinarea calitativă a preparatelor histopatologice și că pentru un diagnostic histopatologic de certitudine sunt necesare și determinări morfometrice.¹⁴

Punerea unei indicații corecte și cu riscuri minime de tratament chirurgical la pacienții cu rezistență vasculară pulmonară crescută nu se poate face fără realizarea unei biopsii pulmonare și stabilirea unui

CONCLUZII

1. Tipurile de leziuni vasculare pulmonare sunt în concordanță cu valorile de rezistență pulmonară, mai precis cu rezistența pulmonară totală și rezistența arterială pulmonară.

2. S-a observat că rezistența capilară pulmonară prezintă valori foarte ridicate doar la cazurile cu leziuni grave de tipul V sau VI ale arterelor.

3. Modificările vasculare pulmonare la pacienții cu malformații cardiace congenitale cu shunt stânga-dreapta pot apare de la vârste foarte mici, chiar înainte de vârsta de 1 an.

4. Cu toate că 14 din cei 21 de pacienți operați erau în afara indicației de operabilitate, 9 au supraviețuit intervenției chirurgicale, ceea ce dovedește că indicația operatorie de a se opera sub gradul III HEATH-EDWARDS e supraevaluată, acești pacienți beneficiind totuși de tratament chirurgical în absența disponibilității transplantului cardiopulmonar.

5. Biopsia pulmonară este o investigație deosebit de importantă în evaluarea pacienților cu hipertensiune pulmonară severă secundară cardiopatiilor congenitale necianogene.

BIBLIOGRAFIE

1. AIELLO VD et al - *Systematic quantification of the arteries in lung biopsies of patients with congenital hearth defects and its contribution to the therapeutic management*. Arq Bras Cardiol 1997, 68:3-8
2. ALLEN HD et al - *Postoperative follow-up of patients with ventricular septal defect*. Circulation 1974, 50:465-471.
3. ANDERSON RH et al - *Rapidly progressing pulmonary vascular obstructive disease. Association with ventricular septal defects during early childhood*. Am J Cardiol 1967, 19:854-860.
4. BALOS S, SUCIU B, FAGARASAN E - *Hipertensiunea pulmonară secundară, factor de prognostic în tratamentul cardiopatiilor congenitale necianogene*. Sesiunea de Comunicări științifice studențești Cluj-Napoca 2000, Vol. rezumate pg.39.
5. BRAUNLIN EA et al - *Predictive value of lung biopsy in ventricular septal defect: long term follow-up*. J Am Coll Cardiol, 1986, 8:1113-1118
6. EGYED ZSIGMOND E - *Studiul arhitectonic arborelui arterial pulmonar la copiii cu malformații cardiace congenitale*, Teza de doctorat UMF Târgu-Mures 1993.
7. FRESCURA C et al - *Is lung biopsy useful for surgical decision making in congenital hearth disease?* Eur J Cardio-Thor Surg, 1991, 5:118-123.
8. GORENFLO M et al - *Morphometric techniques in the evaluation of pulmonary vascular changes due to congenital hearth disease*. Pathol Res Pract, 1996, 192:107-116.
9. GUIDO VAN NOOTEN et al - *Pulmonary artery banding*, J Cardiovasc Surg 1989, 30:334-337.
10. HEATH D et al - *The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease*. Circulation, 1958, 18:533-547.
11. HOPKINS RA et al - *Pulmonary hypertensive crises following surgery for congenital hearth defects in young children*. Eur J Cardio Thor Surg, 1991, 5:628-634.
12. SIMU G, EGYED-ZS. E, DEAC R, ION D - *The significance of the lung biopsy in congenital cardiovascular malformations*. Rom J Morphol 1989, 35:97-103.
13. SUCIU B, BALOS S, FAGARASAN E - *Hipertensiunea pulmonara secundară în cardiopatiile congenitale*. Revista de Medicina și Farmacie 1999, 45, Supliment 1:43.

14. SUCIU B, BALOȘ S, EGYED Zs E, FĂGARĂSAN E - *Aspecte privind gradul afectării histopatologice în hipertensiunea pulmonară secundară*. Sesiunea de Comunicări științifice studențești Cluj-Napoca 2000, Vol rezumate pg16.
15. SUCIU B, BALOȘ S, EGYED Zs E, FĂGARĂSAN E - *Rolul examenului histopatologic în evaluarea pacienților cu hipertensiune pulmonară secundară cardiopatiilor congenitale necanogene*. Sesiunea de Comunicări științifice studențești MEDIS 2000, Vol rezumate pg 54.
16. YAMAKI S et al - *Progressive pulmonary vascular disease after pulmonary artery banding and total correction in a case of ventricular septal defect and pulmonary hypertension*. Jpn J Thoracic Cardiovasc Surg, 1999, 47: 229-233.
17. YAMASAKI M et al - *Repair of complete atrioventricular septal defect with severe pulmonary hypertension- effect of re-pulmonary artery banding and analysis of lung biopsy: a case report*. Jpn J Thoracic Cardiovasc Surg 1998, 46: 579-585.



Ablația joncțiunii atrioventriculare pentru controlul frecvenței ventriculare în fibrilația atrială permanentă

D. Dobreanu¹, S. Micu², E. Carașca², E. Bică³

Fibrilația atrială este aritmia cel mai frecvent întâlnită în practica clinică, având o incidență crescută îndeosebi la vârstnici sau la cei cu patologie cardiacă organică. La pacienții cu FA permanentă la care nu mai este posibilă menținerea ritmului sinusal este necesar un control adecvat frecvenței ventriculare pentru a preveni atât palpitațiile invalidante cât și apariția alterării hemodinamice. În acest scop, prima opțiune terapeutică o reprezintă folosirea unor droguri cu un efect cronotrop negativ asupra nodului AV de tipul digitalei, beta-blocantelor sau antagoniștii canalelor de calciu. Controlul farmacologic al frecvenței ventriculare este unori insuficient, această situație fiind determinată atât de ineficacitatea tratamentului medicamentos cât și de apariția intoleranței sau a efectelor adverse ale drogurilor, cum ar fi deprimarea contractilității sau efectele proaritmice. Datorită acestui fapt a fost propusă o nouă abordare în controlul nefarmacologic al răspunsului ventricular în fibrilația atrială constând în modificarea folosind curenți de radiofrecvență a joncțiunii atrioventriculare. Am folosit recent această procedură la o pacientă cu fibrilație atrială de lungă durată, refractară la terapia medicamentoasă maximală de control a frecvenței ventriculare și care a determinat o tahicardiomiopatie severă, cu fenomene de insuficiență cardiacă congestivă. Energia de radiofrecvență a fost aplicată în mod unipolar folosind un cateter cu vârf deflectabil de 4 mm (Biotronik AICath) plasat sub control radiologic sub inelul tricuspidian în regiunea anteroseptală; situsul precis de ablație a fost localizat folosind criteriile electrofiziologice în cea mai proximală regiune unde s-a mai înregistrat potențialul fascicului His. La terminarea procedurii de ablație s-a înregistrat un ritm joncțional suprahisian cu o frecvență de 45/min, un pacemaker permanent (Medtronic Sigma SR) programat în mod VVIR fiind implantat pentru controlul frecvenței ventriculare. Evoluția pe termen scurt a pacientei a fost favorabilă, ea rămânând în clasa funcțională NYHA II sub tratamentul standard al insuficienței cardiace.

Cuvinte cheie: frecvență ventriculară, fibrilație atrială, ablația joncțiunii A-V

Atrial fibrillation (AF) is the arrhythmia that is the most frequently encountered in clinical practice and has a particularly high incidence in the elderly and in patients with organic heart disease. In patients with permanent AF in whom it is not possible to maintain sinus rhythm, control of ventricular rate is necessary because of invalidating palpitations and occurrence of hemodynamic impairment. For this reason, as a primary therapeutic choice some drug which have a negative chronotropic action on AV node are employed, such as digoxin, beta-blocking agents and calcium channel antagonists.

Sometimes pharmacological control of ventricular rate is unsatisfactory due to both the ineffectiveness of drug therapy and the onset of intolerance or side effects such as depression in cardiac function and proarrhythmic effect. On this reason, a novel approach to nonpharmacologic control of the ventricular rate in patients with medically refractory AF that involved radiofrequency (RF) modification of the AV junction was proposed. We recently used this procedure for one patient with long lasting AF refractory to maximal drug therapy for control of ventricular rate that leads to severe tachycardiomyopathy with congestive heart failure. The RF energy was delivered in the unipolar mode using a 4-mm deflectable-tip catheter (Biotronik AICath) placed over the tricuspid ring in the right antero-septal region under radiological control; the precise target for ablation was located using electrophysiologic criteria in the most proximal area of recording of His bundle potential. At termination of the ablation procedure a suprahisian junctional escape rhythm at 45 beats per minute was present and a permanent pacemaker (Medtronic Sigma SR) programmed in VVIR mode was implanted for ventricular rhythm control. The short term evolution of the patient was without any complications and she rested in NYHA functionally class II with standard therapy of heart failure.

Key words: ventricular frequency, atrial fibrillation, ablation of atrio-ventricular junction

Fibrilația atrială (FA) reprezintă o problemă importantă a practicii medicale, în ciuda unui tratament agresiv evoluția acestei aritmii fiind adesea în spre permanentizare. În această situație, alături de profilaxia accidentelor embolice, terapia trebuie orientată în primul rând în direcția controlului frecvenței ventriculare.

În acest sens sunt disponibile două abordări, cea a controlului farmacologic respectiv a controlului nefarmacologic, prin întreruperea chirurgicală sau ablație transcatereter a conducerii atrio-ventriculare (AV).

Întrucât procedura de ablație de radiofrecvență (RF) a devenit recent accesibilă și în cadrul Serviciului de Electrofiziologie din cadrul Clinicii de Cardiologie Intervențională a Centrului de Boli Cardiovasculare din Târgu-Mureș, prezentăm aici un caz de aplicare a acestei tehnici în controlul nefarmacologic frecvenței ventriculare la o pacientă cu indicație de elecție pentru acest tip de procedură.

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

²Clinica Medicală nr.3, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Centrul de Boli Cardiovasculare Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Dan Dobreanu, Disciplina de Fiziologie, U.M.F. Târgu Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38, 4300 Târgu-Mureș

ISTORIC

Prezentarea se referă la o pacientă de sex feminin în vârstă de 54 de ani și aflată de peste 10 ani în evidența Clinicii Medicale nr.3 din Târgu-Mureș prezentând episoade persistente tahicardie atrială cu frecvența de aproximativ 120/min, controlate deficitar în ciuda unui tratament antiaritmice agresiv (Digitală, Verapamil, Amiodaronă și antiaritmice din clasa I, în monoterapie sau asociații). Pe fondul ritmului cardiac rapid pacienta prezintă episoade de decompensare cardiacă de tip congestiv care impun repetate internări în clinică.

Ultimul traseu electrocardiografic documentat acest sens datează din anul 1997, aspectul înregistrat fiind compatibil cu acela unei tahicardii atriale cu frecvența de 120/min care se transformă într-o tahicardie cu frecvența de 200/min (Figura 1), cu prăbușire tensională și care impune cardioversie electrică de urgență. Aritmia însă recidivează rapid și după trei cardioversii succesive pe parcursul câtorva minute se decide plasarea de sonda endocavitară pentru realizarea conversiei prin cardiostimulare. Aspectul endocavitar în cursul unui nou episod de tahicardie (Figura 2) sugerează o tahicardie atrială rapidă, care prin stimulare atrială overdrive se transformă în FA. Se decide menținerea acestui ritm, în ideea posibilității unui control farmacologic mai facil al frecvenței ventriculare.

Evoluția ulterioară nu confirmă însă această ipoteză, pacienta prezentând FA cu răspuns ventricular rapid în ciuda unui tratament medicamentos maximal pentru controlul acestuia, cu accelerări ale răspunsului ventricular la 140-150/min la mobilizare minimă și cu repetate episoade de decompensare cardiacă.

În momentul ultimei internări, sub tratament cronic digitalic (Digoxin 0.25 mg/zi) și calciu-blocant (Verapamil 240 mg/zi), la care se asociază terapia diuretică, cu inhibitor de enzimă de conversie și anticoagulare orală cumarinică, pacienta se afla în FA cu răspuns rapid (Figura 3), cu fenomene de insuficiență cardiacă congestivă în clasa funcțională NYHA IV. Ecocardiografic prezinta un ventricular stâng dilatat, cu hipokinezie globală și cu o fracție de ejeție de 32%.

Existând în acest moment posibilitatea efectuării ablației de RF se decide aplicarea acestui tip de procedură pentru controlul răspunsului ventricular rapid, considerat principalul responsabil atât de afectarea cronică a performanței ventriculare cât și de repetatele episoade de decompensare cardiacă.

Procedura de ablație

Procedura a fost efectuată în data de 12.04.2001 în Laboratorul de Cateterism Cardiac al Centrului de Boli Cardiovasculare din Târgu-Mureș. Înregistrarea electrogramelor intracavitare pe parcursul procedurii s-a făcut utilizând sistemul Simes Epcor/Cathcor 3.0 aflat în dotarea serviciului iar pentru ablația propriuzisă s-a folosit un generator de RF de tipul Biotronik AbControl. Pentru realizarea procedurii s-au utilizat trei catetere plasate intracardiac prin abord pe calea venei femurale drepte:

-un cateter de tip Josephson cvadripolar a fost plasat la nivelul apexului ventriculului drept pentru stimulare ventriculară

-un al doilea cateter de același tip s-a poziționat la nivelul fascicului His pentru înregistrarea electrogramei hisiene

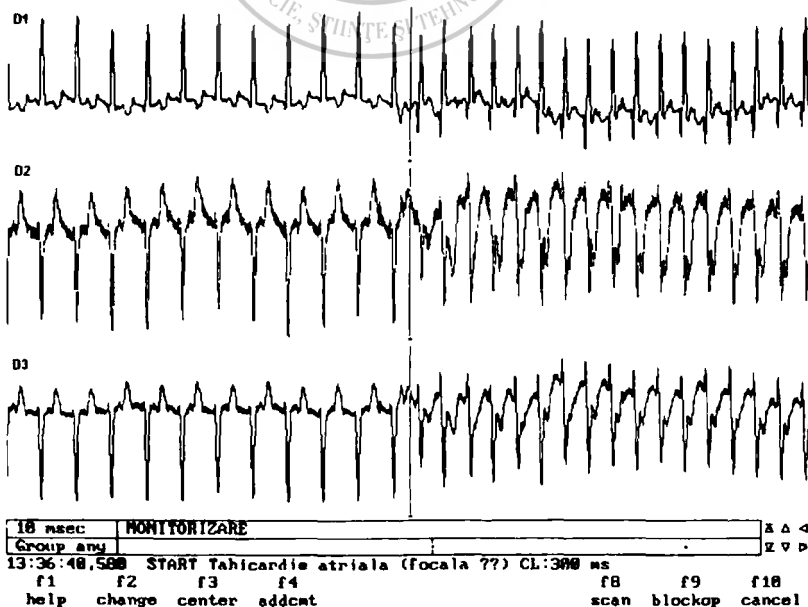


Figura 1. Tahicardie atrială cu frecvența de 120/min care se transformă într-o tahicardie regulată cu complexe QRS subțiri și frecvența de 200/min, inducând deteriorare hemodinamică importantă

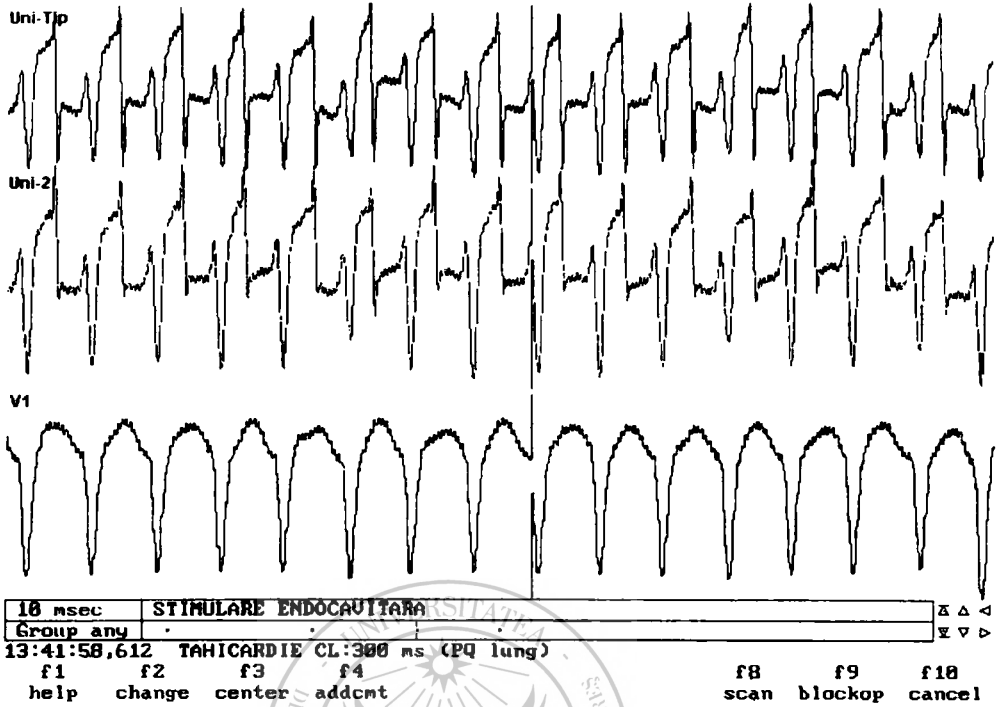


Figura 2. Tahicardia regulată cu frecvența de 200/min analizată prin prezentarea a două derivații endocavitare unipolare atriale drepte (Uni-Tip și Uni-2) concomitent cu o derivație de suprafață (V1). Se remarcă prezența depolarizării atriale net detașate de cea ventriculară, aspectul fiind sugestiv pentru o tahicardie atrială.

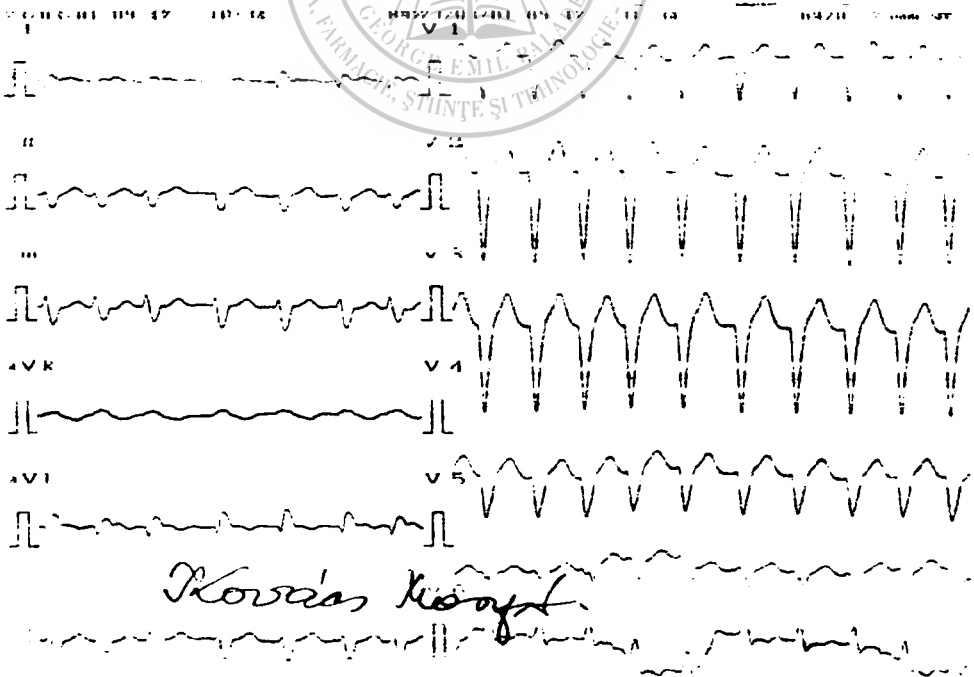


Figura 3. Electrocardiograma de suprafață în 12 derivații înainte efectuării procedurii de ablație de RF; se remarcă FA cu răspuns ventricular rapid

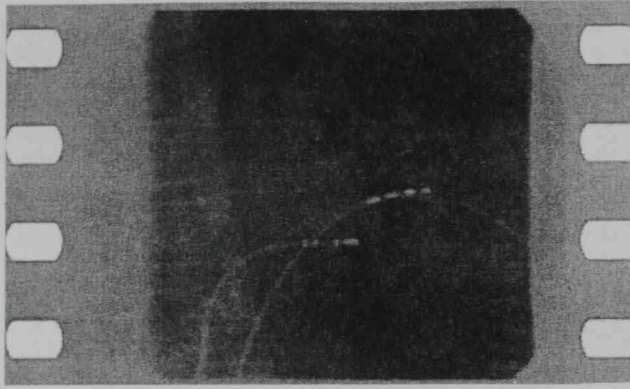


Figura 4. Poziționarea cateterelor pentru realizarea ablației de RF a nodului AV; RVA: cateterul din apexul ventriculului drept, His: cateter hisian, Abl: cateterul de ablație.

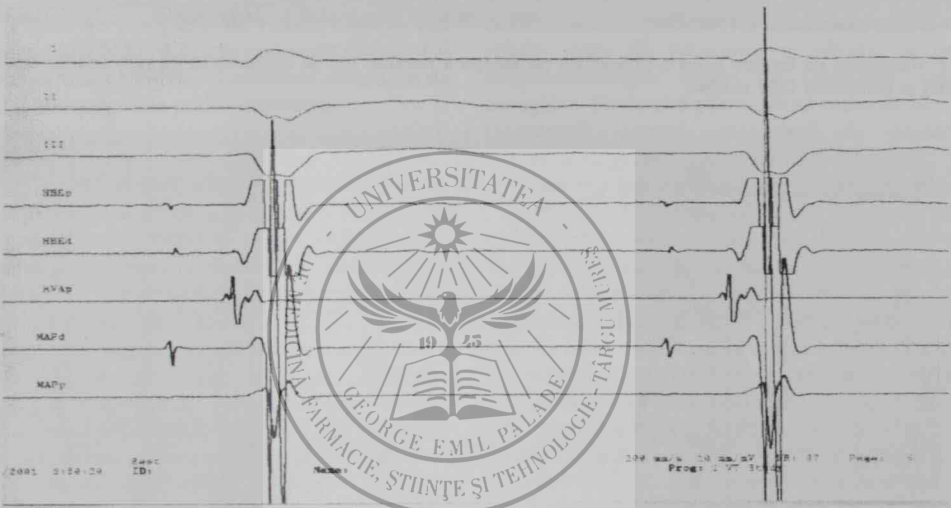


Figura 5. Poziționarea cateterelor pentru realizarea ablației de RF a nodului AV; se remarcă deflexiunea hisiană pe traseele înregistrate la nivelul cateterului plasat la nivelul fasciculului His (HBEp și HBEd) și a electrozilor distali ai cateterului de ablație (MAPd).

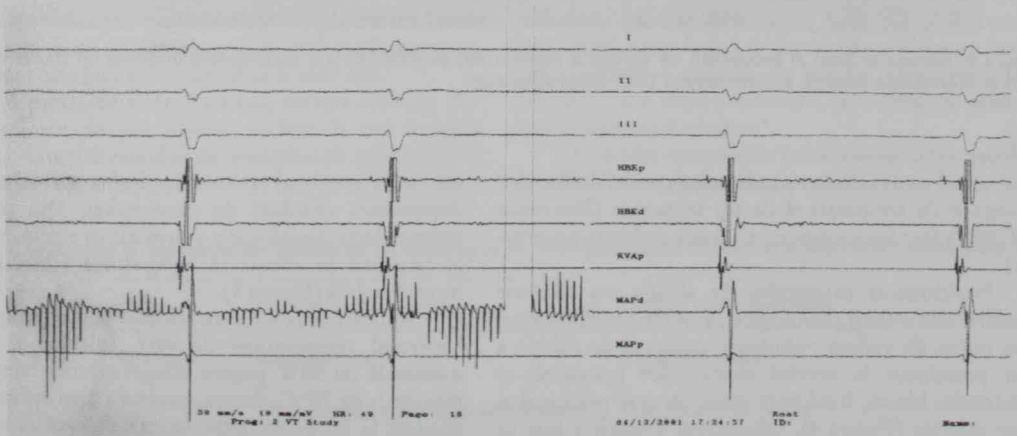


Figura 6. Întreruperea aplicării curentului de RF după ablația cu succes a nodului AV; se remarcă persistența unui ritm joncțional lent având o origine suprahisiană (deflexiunea corespunzătoare depolarizării fasciculului His este încă prezentă pe electrograma înregistrată la nivelul electrozilor proximali ai cateterului hisian)

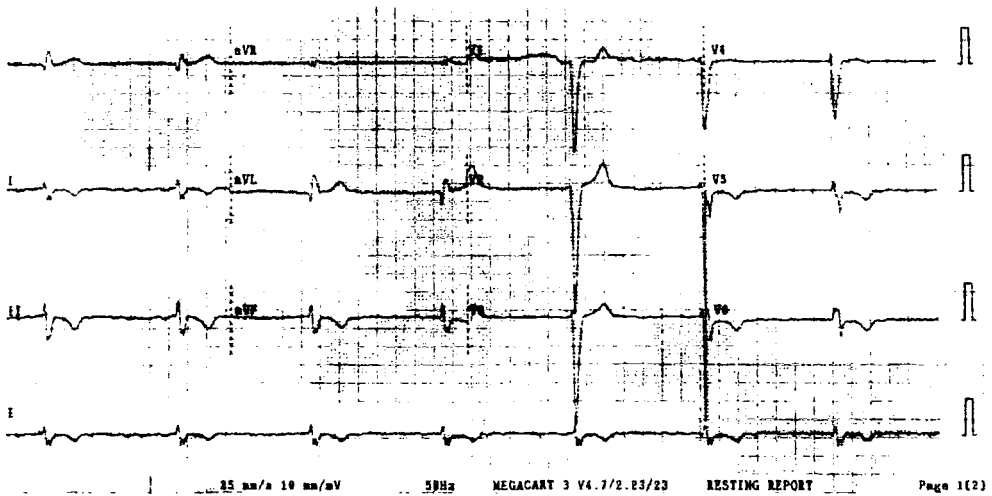


Figura 7. Rezultatul pe termen scurt a procedurii de ablație a nodului AV; se evidențiază un ritm joncțional cu frecvența de 40/min și complexe QRS subțiri.

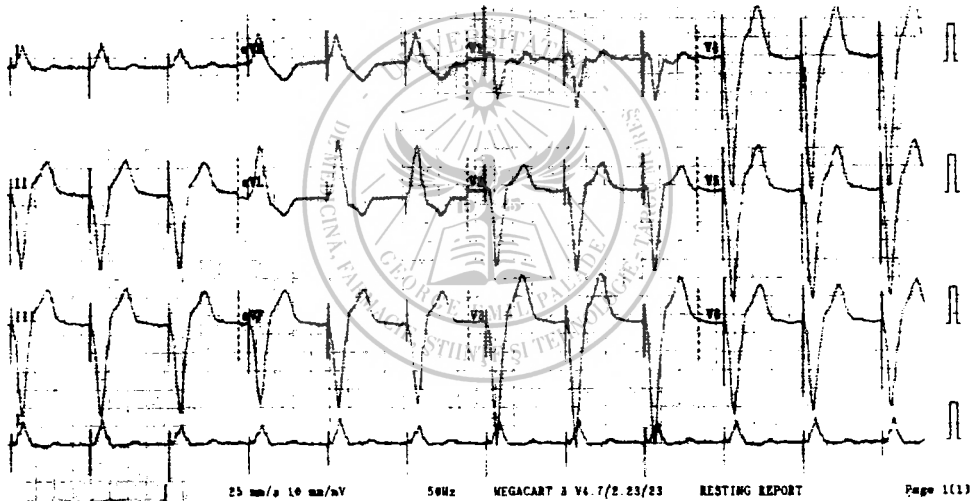


Figura 8. Rezultatul final al procedurii de ablație a nodului AV; cardiostimulare ventriculară eficientă cu frecvența de 75/min și morfologie corectă a complexului QRS electroantrenat.

-un al treilea cateter cvadripolar cu vârf deflectabil și senzor de temperatură de tip termistor (Biotronik AlCath) a fost folosit pentru mapping și ablația propriuzisă.

Poziționarea cateterului de ablație s-a efectuat folosind atât criterii radiologice cât și electrofiziologice. Din punct de vedere radiologic cateterul de ablație a fost poziționat la nivelul electrozilor proximali ai cateterului hisian, fiind apoi retras în spre proximal și ușor inferior (Figura 4). Obiectivul urmărit a fost ca aplicarea curentului de RF să lezeze porțiunea compactă a nodului AV, de preferință în regiunea de abord a căii lente, cu menținerea unui ritm de înlocuire

cât mai proximal care să elimine pe cât posibil dependența absolută de pace-maker. Din punct de vedere electrofiziologic s-a urmărit ca electrozii distali ai cateterului de ablație să înregistreze o electrogramă hisiană stabilă (Figura 5).

Aplicațiile de RF s-au efectuat în mod unipolar, cu controlul temperaturii de vârf, folosind o energie maximală de 50W pentru atingerea unei temperaturi maxime de 70°C, durata maximă a unei aplicații fiind limitată la 60 de secunde. În caz de eșec al aplicației cateterul a fost re poziționat și aplicația repetată. Obiectivul final l-a constituit instalarea blocului AV total, de preferință cu prezența unui ritm de înlocuire

cât mai activ (Figura 6), în acest motiv inițiindu-se stimularea temporară ventriculară.

După 30 min și testarea persistenței blocului AV sub perfuzie cu Isoprenalina s-a trecut implantarea unui pace-maker permanent (model Medtronic Sigma SR), programat în mod VVIR la o frecvență de bază de 90/min în primele 2 zile, iar ulterior la 75/min.

Ablația a decurs fără incidente, singura problemă a procedurii fiind legată de implantarea pace-makerului, datorită dificultății abordului vascular.

Evoluția pe termen scurt

Evoluția imediată și pe termen scurt a fost fără probleme. La două luni după procedură persistă blocul AV total cu ritm joncțional de înlocuire cu complexe QRS subțiri și frecvența de 40-45/min (Figura 7) fără a necesita tratament de control al frecvenței ventriculare. Pacienta a rămas sub cardiostimulare permanentă VVIR, cu prag de stimulare și parametri de detecție excelenți (Figura 8). Din punct de vedere clinic se află în clasa funcțională NYHA II sub tratament standard al insuficienței cardiace (diuretic și inhibitor al enzimei de conversie) și anticoagulare orală cumarinică.

DISCUȚII

Indicațiile controlului frecvenței ventriculare în FA prin întreruperea transcater a conducerii AV nu sunt încă clar codificate; în practică aceste indicații sunt apreciate raportat la alternativa controlului farmacologic al conducerii AV, ambele abordări prezentând atât avantaje, cât și dezavantaje (Tabelul I).

Recomandările actuale indică ablația transcater a conducerii AV în situațiile în care controlul farmacologic al răspunsului ventricular în FA este ineficient sau medicația antiaritmică nu este tolerată.⁹ Candidații de elecție pentru această procedură sunt reprezentați de pacienții având patologie medicală asociată și care prezintă afectarea funcției ventriculare, îndeosebi atunci când există elemente care să sugereze tahicardiomiopatia.¹¹ Deși la ora actuală tot mai multe centre de electrofiziologie opiniază în favoarea controlului frecvenței ventriculare în FA permanentă prin ablația joncțiunii AV față de tratamentul medicamentos, procedura este încă subutilizată ca și indicație.³

Din punct de vedere tehnic, ablația nodului AV prin aplicare de șoc electric a fost la ora actuală părăsită datorită riscului de complicații severe, fiind folosită aproape în exclusivitate varianta ablației de

RF. Procedura ablației este relativ bine standardizată urmărindu-se ca leziunea creată să intereseze regiune proximală a părții compacte a nodului AV, situație în care după întreruperea conducerii AV persistă un ritm de înlocuire joncțional suficient de activ, având originea probabil în porțiunea proximală a fasciculusului His.^{6,7} Și la cazul prezentat o asemenea abordare a permis ca ritmul final rezultat să elimine dependența totală pe pace-maker reducându-se eventualele riscuri în cazul unei pierderi incidentale a antrenamentului. În rare situații întreruperea conducerii AV nu poate fi realizată prin abord drept, necesitând abordul stâng transaortic.^{6,7}

De asemenea este propusă și o variantă de "modulare" a conducerii AV prin ablația selectivă efectuată la nivelul căii lente care, datorită perioadei refractare mai scurte, mediază răspunsul rapid în FA. Aceasta prezintă avantajul că elimină necesitatea cardiostimulării permanente fiind însă asociată cu o rată relativ mare de recurențe și adesea cu persistența simptomatologiei legate de răspunsul ventricular neregulat. Pe de altă parte, riscul mare de bloc AV nu recomandă această procedură la pacienții cu contraindicație pentru stimularea permanentă.¹⁴

Rezultatele pe termen scurt ale ablației nodului AV în controlul FA au fost analizate în mai multe studii, cel mai important în acest sens fiind Ablate and Pace Trial (APT), incluzând 157 de pacienți din 16 centre. Rata de succes a procedurii a fost de 99.4% iar la un an supraviețuirea a fost de 85.3%, fiind semnificativ mai scăzută la cei cu fracția de ejeție < 45%. S-a constatat de asemenea o ameliorare semnificativă a clasei funcționale NYHA și a calității vieții apreciate pe baza a diverse chestionare. Amelioarea la un an a fracției de ejeție a ventriculului stâng nu a fost semnificativă față de valorile inițiale, dar trebuie remarcat că această ameliorare devine semnificativă la grupul de subiecți prezentând inițial o frecție de ejeție deprimată; la 14 din cei 46 de pacienți din acest grup ameliorarea a fost spectaculoasă, de la o medie 33±9% în momentul includerii la 61±10% la 3 luni. O altă remarcă interesantă a fost legată de faptul că ameliorarea cea mai semnificativă a fracției de ejeție este realizată în primele 3 luni după procedură, cu o evoluție mult mai puțin importantă ulterior.⁸

Un studiu comparativ între controlul farmacologic și cel nefarmacologic al răspunsului ventricular în FA

Tabelul I. Avantajele și dezavantajele metodelor farmacologice și nefarmacologice de control a frecvenței ventriculare în FA

	Control farmacologic	Control nefarmacologic
Avantaje	Accesibilitate	Eficacitate mare
	Sincronismul contracției ventriculare	Risc proaritmie redus
Dezavantaje	Efect inotrop negativ / risc proaritmie	Accesibilitate redusă
	Eficiența redusă	Dependența de pace-maker

permanentă cu frecvențe ventriculare rapide și alterarea funcției ventriculare a fost publicat de *Brignole și colab.* demonstrând că ablația urmată de implantare de pace-maker este superioară tratamentului medicamentos în controlul simptomelor, dar nu în măsura rezultată din studii necontrolate.²

O observație importantă în rezultată din experiența actuală este necesitatea stimulării ventriculare la frecvențe de 90/min, cel puțin în primele două zile postprocedural, frecvențele uzuale de stimulare fiind asociate cu o rată crescută de moarte subită prin tulburări de ritm ventriculare.⁵ Explicația acestui fenomen o constituie probabil existența fenomenului de remodelare electrică la nivel ventricular, care determină prelungirea duratei repolarizării și crește, în condițiile unor frecvențe cardiace scăzute, riscul pentru torsada vârfurilor.¹²

În ce privește supraviețuirea pe termen lung după ablația nodului AV urmată de implantarea de pace-maker, sunt disponibile relativ puține date. O concluzie importantă o oferă un studiu publicat recent de *Ozcan și colab.* care urmărind retrospectiv pe o durată medie de 36±26 luni un număr de 350 de pacienți la care s-a practicat această procedură concluzionează că în absența unei boli cardiace subiacente supraviețuirea nu diferă de cea așteptată într-o populație generală iar per global supraviețuirea este similară cu cea a pacienților cu FA tratați medicamentos¹⁰.

În concluzie, controlul frecvenței ventriculare în FA prin ablația nodului AV urmată de implantare de pace-maker este actualmente o procedură accesibilă, eficientă și sigură, ale cărei indicații este necesar să fie extinse la un număr din ce în ce mai mare de pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. BONSO A, THEMISTOCLAKIS S, GASPARINI G et al - AV junction modification for atrial fibrillation: which end points? in: Raviele A (ed): Cardiac Arrhythmias. Milano, Springer Verlag, 1998, 58-65.
2. BRIGNOLE M, MENOZZI C, GIANFRANCHI L et al - Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998;98:953-960.
3. CANNOM DS - Atrial fibrillation: nonpharmacologic approaches. *Am J Cardiol* 2000;85:25D-35D.
4. DELLA BELLA P, CARBUCICCHIO C, TONDO C et al - Modulation of atrioventricular conduction by ablation of the "slow" atrioventricular node pathway in patients with drug-refractory atrial fibrillation or flutter. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:39-46.
5. GEELEN P, BRUGADA J, ANDRIES E et al - Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:343-348.
6. JAZAYERI MR, DESHPANDE S, DHALA A et al - Transcatheter mapping and radiofrequency ablation of cardiac arrhythmias. *Curr Probl Cardiol* 1994; 19:360-362.
7. KALMAN JM, SCHEINMAN MM - Radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Cardiology Clinics* 1997; 15:721-738.
8. KAY GN, ELLENBOGEN KA, GIUDICI M et al - The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2:121-135.
9. LEVY S, BREITHARDT G, CAMPBELL RW et al: - Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998; 19:1294-1320.
10. OZCAN C, JAHANGIR A, FRIEDMAN PL et al - Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344:1043-1051.
11. SCHEINMAN MM, MORADY F - Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103:2120-2125.
12. ZIPES DP - Atrial fibrillation: from cell to bedside. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8:927-938.

Hipocrate din Cos

Adriana Martin¹, A. Schiopu¹, A. Cojocaru²

Autorii trec în revistă aspectele relevante ale vieții și operei "părintelui medicinei". Se insistă asupra prosperității economice și elevatei vieți spirituale a lumii elene din sec. V-IV î. Hr. în care s-a desăvârșit personalitatea lui Hipocrate. Este subliniată celebritatea de care se bucura magistrul școlii din Cos admirat pentru cunoștințele sale medicale și comportarea sa etică de Platon, Aristotel, Galen și Alexandros din Trales și este relevată perenitatea operei sale. Sunt menționați dintre iatroistoriografii iluștri care s-au dedicat analizei critice a operelor hipocratice și studiului evoluției hipocratismului É. Littré, Ch. Singer, G. Brătescu și C. Săndulescu.

Cuvinte cheie: Hipocrate din Cos, istoria medicinei

The authors have been reviewing the significant aspects both of life and work of "the father of medicine". There have been insisted upon the economical prosperity and the high spiritual life of the Hellenic world in the 5th and 4th centuries B. C. during which the personality of Hippocrates could be formed and developed. It has also been mentioned the celebrity of the Master of the Kos School who was greatly admired due to his medical knowledge and ethic behaviour by Plato, Aristotle, Galen and Alexandros of Trales being emphasized his perennial work. There have been mentioned among the illustrious historiographers who dedicated themselves to the critical analyses of the Hippocratic works and the study of Hippocratism, as well, i. e. E. Littré, Ch. Singer, G. Brătescu and C. Săndulescu.

Key words: Hippocrates of Kos, History of medicine

Civilizația elenă a cunoscut mai multe personalități purtând acest nume: Hipocrate (Hippokrates), strategul atenian căzut în războiul peloponesiac pe câmpul de luptă de la Delion (424 î. Hr.); Hipocrate din Chios geometrul grec din sec. V î. Hr., în fine, *Hipocrate din Cos*, celebrul medic grec, de care ne vom ocupa în cele ce urmează supranumit "părintele medicinei".⁶

"Prometheu - scrie *André Bonnard* în monumentală sa operă "Civilizația greacă" - enumerând în tragedia lui Eschyl binefacerile pe care le datorește omenirea primelor timpuri, acorda primul loc medicinei. "Mai ales - spune el - când oamenii cădeau bolnavi, ei nu aveau, pentru a se vindeca, nimic de mâncat, nimic de băut, nici un unguent, ei nu puteau decât să piară. Ei bine, eu sunt acela care i-a învățat să-și prepare leacuri binefăcătoare, care le-au îngăduit să se apere de orice fel de boală". Hipocrate - adaugă *Bonnard* - bazându-se pe o lungă tradiție, a fost, în secolul al V-lea Prometheul medicinei".³

Deși "un nor s-a aruncat asupra vieții lui Hipocrate" după expresia lui *Émile Littré* (citat de ³) unele fapte de care dispunem sunt sigure.

Hipocrate s-a născut la Cos în jurul anului 460 î. Hr. și a murit în 377 î. Hr. (alte date posibile: 356, 355 sau 380 î. Hr.) fiind înmormântat în apropiere de Carina, lângă Larissa în Tesalia; longevitatea sa a intrat în legendă.

Oraș comercial așezat pe insula cu același nume din Marea Egee, insulă situată lângă coasta cariană a Asiei Mici în fața *Halicarnasului* - Cos era renumit nu numai pentru viața sa economică prosperă¹⁰ ci și pentru templele lui Asclepios și celebra școală medicală al cărei reprezentant ilustru a fost Hipocrate însuși. Insula fusese colonizată de doriieni dar era de civilizație și dialect ionian.

Contemporan cu filozoful Democrit și istoricul atenian Tucidide (născuți prin hazard exact în același an cu celebrul medic) Hipocrate s-a bucurat încă în viață fiind, de un prestigiu imens și o recunoaștere fără egal care depășea cu mult limitele lumii elene.

Hipocrate aparținea familiei "asclepiazilor"⁹ întemeiată probabil în anul c. 750 î. Hr., corporație de medici care pretindea că descind din Asclepios, celebrul medic al vremurilor homerice.

Hipocrate s-a inițiat în arta medicală avându-i ca mentori pe *Heraclide*, tată său, și pe *Herodicos din Selymbria* care recomanda (c. 475 î. Hr.) tratamentul bolilor prin exerciții fizice energice.⁵

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

²Disciplina de Istoria Medicinei, Stomatologiei și Farmaciei, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresă de corespondență: Aurel Cojocaru, Disciplina de Istoria Medicinei, Stomatologiei și Farmaciei, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38, 4300 Târgu-Mureș

Hipocrate a călătorit mult în Grecia și în afara ei, continuând tradiția medicilor călători (perioadeuți). Și-a lărgit astfel câmpul propriei sale experiențe și și-a îmbogățit cunoștințele traversând Tesalia, Propontida, Scitia, Italia meridională, Asia Mică, probabil Africa (Egiptul). Există controverse în ce privește călătoriile sale din Scitia, Asia Mică și Egipt precum și participarea sa la combaterea epidemiei de ciumă descrisă de Tucicide. L-a vizitat la Abdera pe Democrit, mai în vârstă decât el, pe care se pare că l-a vindecat de tulburările psihice de care suferea. La Perinth și pe insula Thasos, unde a rămas trei ani face remarcabile studii clinice și epidemiologice; notează o epidemie de parotidită, mai multe cazuri de orhite urliene și de paralizie difterică.

Relațiile sale cu medicii școlii din Cnidos au fost colegiale deși au stat mereu sub semnul polemicii.

Acuzațiile lui Varro (Varron) și Pliniu de a fi distrus arhivele medicale din Cos sunt discutabile dat fiind ținuta etică ireproșabilă a lui Hipocrate: mai curând poate fi vorba de un gest simbolic care să demonstreze public dezacordul său față de medicina sacerdotală practică în asclepioane.

Fiii lui Hipocrate, *Tesalos* și *Dracon* și ginerele său *Polib* i-au continuat opera, ei înșiși având fii și nepoți medici. *Tesalos* a fost medicul curții macedonene și este considerat fondatorul școlii dogmatice. *Polib*, urmașul spiritual al maestrului ar fi autorul tratatului "Periphyseos anthropou" (Despre natura omului) din "Colecția hipocratică" (c. 390 î. Hr.), tratat în care își găsește prima formulare extinsă doctrina celor patru umori fundamentale.

Ne dăm seama de celebritatea de care se bucura magistrul școlii din Cos și din faptul că făcând o comparație a medicinei cu alte arte, *Platon*, cu o generație mai tânăr, îl situează pe Hipocrate pe același plan cu cei mai mari maștri ai timpului său, sculptorii *Policlet* din *Argos* și *Fidias* din *Atena*. Suntem în secolul lui *Pericle* (sec. V î. Hr.), al lui *Sofocle* și *Xenofon*, o perioadă istorică privilegiată demnă de cel mai mare dintre medicii tuturor timpurilor.⁴⁵

După moartea sa, *Aristotel* în "Politica" îl va numi Hipocrate cel Mare, *Galen*, mai târziu îl numește "inventatorul demn de admirat al tuturor lucrurilor frumoase" iar *Alexandros din Trales* îl va califica "divinul". Posteritatea îi va asocia adesea pe *Hipocrate* și *Galen* recunoscând în ei pe cei doi mari medici ai antichității grecești, relevând similitudini și disonanțe în operele lor.

Prestigiul "părintelui medicinei" va străbate secolele, portretele sale suferind o perpetuă metamorfoză după gustul artistic al epocii.⁵

La șase secole de la redactarea celor "Douăsprezece cărți de medicină" ale lui *Alexandros din Trales* (c. 580) găsim într-un manuscris bizantin din sec. XII de la Biblioteca Vaticanului Jurământul lui Hipocrate transcris în formă de cruce. În toate țările civilizate, absolvenții facultăților de medicină depun în spiritul tradiției elene un jurământ care, deși nu-i

aparține poartă numele său, iar în anul 1960 din inițiativa lui *Spyridon Oeconomos* s-a creat la Cos sub egida guvernului grec în amintirea lui o fundație culturală medicală internațională.

Opera sa în totalitate sau parțial tradusă în limbile de circulație internațională (și nu numai), formează obiectul de studiu a numeroși exegeți.^{5,7,9} Primele documente biografice referitoare la Hipocrate au fost culese abia după un secol și jumătate de la moartea sa de *Eratostene*. Printre biografiile lui Hipocrate cea mai documentată este cea a lui *Soranos din Efes* (sec. II d. Hr.) la care se adaugă manuscrisul anonim de la Berlin.

Care este opera magistrului din Cos? În decurs de două secole de la moartea lui Hipocrate s-au adunat aproape 70 de tratate (mai exact 53 de scrieri repartizate în 72 de cărți) redactate în limba literară a grecilor - dialectul ionian - într-un stil simplu, precis, elegant, pe care în sec. III î. Hr. școala alexandrină le va reuni pentru prima dată în așa numitul *Corpus Hippocraticum*, păstrat în celebra bibliotecă din Alexandria.

Primele comentarii sistematice ale "Colecției hipocratice" aparțin lui *Heraclide din Tarent* și *Zeuxis* (c. 50 î. Hr.) iar *Erottian* (sec. I d. Hr.) va alcătui în anul c. 60 d. Hr. un glosar al termenilor folosiți în tratatele din Colecția hipocratică. Aceste opere vor face până astăzi obiectul unor repetate traduceri și excelente comentarii.

Învățații moderni estimează că lucrările componente ale "Colecției hipocratice" nu sunt opera unui singur autor. Ele au fost redactate de medicii școlii din Cos și de medicii cnidieni, posibil și din alte școli medicale.⁹

"Foarte sumar spus - scria *André Bonnard* - este îngăduit să descoperim în interiorul "Colecției hipocratice" trei mari familii de medici. Sunt medicii teoreticieni, filozofi amatori de speculații aventuroase. La polul opus, se situează medicii din Școala din Cnidos la care respectul faptelor este de așa natură, încât ei se arată incapabili să le depășească. În sfârșit - și acest al treilea grup este acela al lui Hipocrate și al discipolilor săi, acela al Școlii din Cos - sunt medicii care, bazându-se pe observație, pornind de la ea și numai de la ea, au grijă permanentă să o interpreteze, să o înțeleagă. Acești ultimi medici sunt spirite pozitive: ei se opun presupunerilor arbitrare, fac apel permanent la rațiune. Aceste trei grupuri de autori sunt în mod egal opuse medicinei din sanctuare. Dar numai ultimul grup fundează medicina ca știință".¹

Iatroistoriografia modernă afirmă că, *Corpus Hippocraticum* conține câteva opere, considerate azi veritabile capodopere, scrise de Hipocrate însuși. Cele 8 tratate ale "Colecției" redactate în opinia lui *André Bonnard* de "părintele medicinei" sunt: 1) "Despre aer, ape și locuri", 2) "Despre diagnostic", 3) "Despre regim în bolile acute", 4) Cartea I-a din "Epidemii", 5) Cartea a III-a din "Epidemii", 6) "Aforisme" (primele patru secțiuni), 7) "Despre articulații" și 8) "Despre fracturi".¹

După *Émile Littré* dintre tratatele "Colecției" aparțin lui Hipocrate: 1) "Despre aer, ape și locuri", 2) Cartea a II-a din "Epidemii", 3) "Despre prognostic" și 4) "Despre boală sfântă".⁷

Manuscrisele din "Colecția hipocratică" care ne-au parvenit datează din secolul al X-lea și al XII-lea d. Hr. cea mai mare parte din ele sunt conservate la Paris, Viena, Florența și Vatican. *Comentarii* opereii sale sunt numeroși: grecii, Galen, bizantinii, arabii, umaniștii Renașterii, de pildă Foësius de Metz. *Aldo Manuzio* tipărește la Veneția în 1526 în limba greacă prima ediție a operelor hipocratice, iar în sec. XIX *Émile Littré* publică o ediție critică, operă monumentală în 10 volume pe măsura erudiției acestui savant.⁷

În *medicina românească* medievală, *Marcu Porfiropolu*, profesor la Academia Domnească din București traduce în 1710 "Aforismele" lui Hipocrate din elena clasică în neogreacă cu comentariile lui Galen, iar pe la 1720 un anonim le traduce în românește sub titlul "Alegerile lui Ippocrat" O pictură murală exterioră din biserica de la Căineni ni-l înfățișează pe Hipocrate cel Mare dintr-o perspectivă bizantină.

În *Corpus Hippocraticum* se reflectă după *Ch. Singer* elemente ale civilizației miceniene, mesopotamiene, egiptene, a filozofiei ionice, a școlilor medicale din Cos și Cnidos a școlilor medicale și filozofice siciliene, ateniene și alexandrine, fără a exclude interferența unor elemente de medicină și filozofie indiană și persană (cit de ⁵).

Perenitatea operelor hipocratice rezidă în caracteristicile lor fundamentale: observarea atentă a faptelor, evaluarea critică a datelor clinice, explicarea

rațională a bolilor, interdependența dintre organism și mediul ambiant. Conduita medicului contemporan se impune a fi călăuzită de celebrul aforism al maestrului: "Ars longa, vita brevis, experimentum periculosum, occasio fugax, iudicium difficile".^{1,2,3,5,8}

La noi în țară lui Hipocrate i-au fost consacrate în secolul al XX-lea numeroase monografii, studii, articole, eseuri, dintre care menționăm prestigioasa sinteză a lui *G. Brătescu*.³ Excelente traduceri după textele hipocratice ne-a lăsat de asemenea iatroistoriograful bucureștean *C. Săndulescu*.⁴

BIBLIOGRAFIE

1. ASCHOFF L, DIEFGEN P - *Kurze Übersichtstabelle zur Geschichte der Medizin*, Verlag von JF Bergmann, München, 1940:7-9
2. BERG I - *Dicționar de cuvinte, expresii, citate celebre*, Editura științifică, București, 1969:45
3. BONNARD A - *Civilizația greacă*, Editura științifică, București, (traducere și note: Iorgu Stoian), 1967:2
4. BOURGEY L - *Medicina greacă de la origini până la sfârșitul epocii clasice*, în R Taton: *Istoria generală a științei*, Editura științifică, București, (traducere: D Neagu, Gr Tănăsescu, C Viet), 1970, 1:283-304
5. BRĂTESCU G - *Hipocratismul de-a lungul secolelor*, Editura științifică, București, 1968
6. COJOCARU A - *Istoria medicinei*, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș, 1995, 1:167-171
7. LITTRÉ É - *Oeuvres completes d'Hippocrate*, 10 vol, J B Bailliere, Paris, 1839-1861
8. MAGNER LN - *A History of Medicine*, Marcel Dekker Inc, New-York-Basel-Hong Kong, 1992:66-74
9. SĂNDULESCU C - *Medicina greacă și romană*, În Bologa VL (sub îngrijirea): *Istoria medicinei universale* (redactori: CI Bereuș, G Brătescu, N Vătămanu), Editura medicală, București, 1970:145-188
10. STRUVE VV, KALLISTOV DP - *Grecia antică* (traducere: Maria Gornstein), Editura științifică, București, 1958

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi es Gyogyyszereszeti Szemle este publicația Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, revistă care publică articole din orice domeniu al cercetării și practicii medicale în limbile română, maghiară și limbi de circulație internațională, cu tematica grupată în următoarele secțiuni: referate generale, articole originale, prezentări de cazuri clinice. Revista publică de asemenea scurte informații legate de apariții editoriale, participări la manifestări științifice, articole privitoare la istoria medicinei, stagiile de pregătire sau orice alte aspecte ale vieții medicale și universitare.

Manuscrisele trebuie redactate în conformitate cu instrucțiunile prezentate mai jos, numai cele care vor respecta aceste cerințe urmând a fi înaintate spre aprobare Consiliului științific.

Manuscrisele vor fi depuse în plic închis la registratura Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș (cam 142) sau vor fi trimise pe adresa Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș, "pentru Revista de Medicină și Farmacie".

Un articol poate fi acceptat pentru publicare cu condiția ca acesta (sau părți din acesta) să nu fi fost anterior publicat decât în rezumat.

Toate articolele trimise spre publicare trebuie să fie însoțite de o "Scrisoare de însoțire" semnată de toți autorii articolului în care să se menționeze: 1. faptul că lucrarea nu a mai fost trimisă spre publicare, 2. dacă lucrarea a fost/ nu a fost publicată în rezumat, 3. dacă autorii doresc ca manuscrisul și ilustrațiile să le fie returnate în cazul neacceptării articolului, 4. dacă autorii sunt/ nu sunt abonați ai revistei, 5. numărul de cuvinte conținute de manuscris (fără rezumat și legenda la figuri), 6. că este exclus orice potențial conflict de interese.

CONSIDERENTE ETICE

Revista publică publică materiale referitoare la investigații umane sau experiențe pe animale cu condiția ca planul lucrării să fi fost aprobat de comitetele locale de etică sau să fie în concordanță cu standardele existente în țara de unde provine articolul.

Orice detalii sau fotografii trimise spre publicare în care s-ar putea realiza identificarea unui pacient trebuie să fie însoțite de consimțământul scris al pacientului sau al executorului său legal.

Pentru schemele și figurile provenite din alte materiale trebuie menționată sursa bibliografică sau permisiunea autorului.

FORMATUL MANUSCRISELOR

Manuscrisele se expediază în triplu exemplar, însoțite obligatoriu o dischetă (sau suport CD-ROM) conținând informația respectivă

Redactarea manuscriselor va fi făcută la două rânduri, pe hârtie format A4, cu păstrarea de margini libere de 2,5 cm și folosind caractere românești de tip Arial 12 pt. Titlul articolului, rezumatele în limba română și engleză, textul articolului, figurile, legenda figurilor, tabelele, legenda tabelelor, bibliografia vor începe, fiecare, pe pagină separată.

Pagina de titlu va include titlul articolului (în aceeași limbă ca și textul propriu-zis), numele autorilor, adresa autorilor responsabili pentru corespondență. Numele autorilor se precizează după cum urmează: inițiala prenumelui și numele la bărbăți (ex. N.Ionescu), prenumele și numele în întregime la femei (ex. Maria Ionescu).

Titlul articolului va conține cel mult 150 caractere (inclusiv spațiile dintre cuvinte), fiind interzisă folosirea abrevierilor.

Rezumatul va cuprinde maximum 200 cuvinte și se redactează în mod obligatoriu în limbile română și engleză. Rezumatul nu va conține tabele, figuri sau referințe bibliografice. Pe aceeași pagină vor fi menționate cel mult 4 cuvinte cheie sugestive pentru tematica articolului.

Textul articolului va începe pe pagină separată, fără a fi precedat de titlu, fiind structurat în cazul articolelor originale sub următoarea formă: introducere, material și metodă, rezultate, concluzii și discuții.

Lungimea articolului va fi cuprinsă între: 1000-2000 cuvinte pentru editoriale, 2500-4000 cuvinte pentru referate generale, 1500-2500 cuvinte pentru articole originale și 1000-1500 cuvinte în cazul prezentărilor de caz.

Cu excepția unităților de măsură se recomandă evitarea abrevierilor; în situația în care acestea nu pot fi evitate, explicarea acestora se va face la prima mențiune în text.

Tabelele se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre romane (ex. Tabelul I).

Figurile se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre arabe (ex. Figura 1); graficele vor fi executate fără fundal, în nuanțe alb/negru/gri.

Se acceptă o figură și un tabel la fiecare 400 cuvinte. Figurile și tabelele se citează în text în paranteze rotunde conform modelului: (Figura 1, Tabelul I), fiind specificată poziția acestora în text printr-un chenar în interiorul căruia se va înscrie numărul figurii sau al tabelului. Legenda figurilor sau tabelelor se redactează pe pagină separată.

Vor fi acceptate fotografiile clare, originale, realizate alb/negru (expediate în 3 exemplare, în plicuri separate), cu dimensiuni 80/80 mm, pe fiecare figură fiind notat numărul figurii și orientarea acesteia (sus /dreapta /stânga /jos).

În cazul preluării figurilor sau tabelelor din alt material, autorul trebuie să precizeze sursa bibliografică, eventual permisiunea autorului. Desenele originale vor fi semnate de autor.

Nu se precizează în textul articolelor numele celor care au efectuat diferite investigații sau analize de laborator.

Mulțumiri. Se prezintă la sfârșitul textului, înainte de bibliografie, împreună cu suficiente detalii privitoare la sprijinul primit (fonduri, echipamente, medicamente).

Bibliografia se citează în text în paranteze drepte [1, 2] și se numerotează în ordine alfabetică. Pentru fiecare referință se vor menționa cel mult trei autori, pentru restul folosindu-se abrevierea et al. Pentru titlul revistelor, abrevierile se vor face în conformitate cu Index Medicus, U.S. National Library of Medicine. Dacă revista nu este citată în Index Medicus, se scrie numele ei complet. Editarea bibliografiei se va face respectând întocmai (tip de caractere, ordinea citărilor, semne de punctuație) următorul model:

-pentru articole se menționează: numele autorilor, titlul articolului, numele revistei, anul apariției, volumul, prima și ultima pagină. Exemplu: Hammermeister KE, Dodge HT – *Evidence from a nonrandomized study that coronary surgery prolongs survival in patients with two-vessel coronary disease*. Circulation 1979, 59: 1430-1435.

-pentru cărți se menționează: autorul capitolului, numele capitolului, editorii, numele cărții, editura, anul apariției, prima și ultima pagină. Exemplu: Franz M – *Monophasic action potential mapping*, in Shenasa M, Borggreffe M, Breithardt G (eds): Cardiac Mapping. Futura Publishing Co.Inc. Mount Kisco, NY, 1993, 565-583

REDACTARE COMPUTERIZATĂ

Pentru fișierele text este acceptată redactarea cu versiunea Word for Windows 97 (Office 97) a editorului de texte Word (*.jpg, *.tif, versiune grayscale. Graficele se vor efectua în Word for Windows 97, nu vor conține fundal, vor fi realizate în nuanțe de gri și se vor salva sub formă de document (*.doc). Tabelele vor fi redactate și salvate în formatul Word 97 (*.doc). Tabelele și figurile se redactează în fișiere separate, purtând numărul tabelului sau figurii respective.

CONTROLUL MANUSCRISELOR

Nu mai manuscrisele care vor respecta întocmai indicațiile de mai sus vor fi examinate de Colegiul de redacție și Consiliul științific și trimise la referenți. Numai după includerea articolului într-un număr al revistei autorii vor primi o scrisoare prin care se certifică acceptarea articolului.



