

# Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 48  
2002

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



## Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

U.M.F. TÂRGU MUREȘ

REVISTA DE



U.M.F. Târgu-Mureș



0108452537

PM 696

2002, vol. 48, 1

Revista de Medicină și Farmacie

Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

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)-265-215551  
Fax (+40)-265-210407

**CONSILIUL ȘTIINTIFIC**

**Prof. dr. Marius Sabău**  
Rector

**Prof. dr. Örs Nagy**  
**Prof. dr. Constantin Copotiu**  
Prorectori

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

**Prof. dr. Béla Tókes**  
**Prof. dr. Galaftion Oltean**  
**Conf. dr. Dezső Kovács**  
Secretari științifici

**Prof. dr. Ioan Nicolaescu**  
Cancelar

**COLEGIUL DE REDACȚIE**

**Prof. dr. Marius Sabău**  
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

Tehnoredactare: Deák Vasile  
Coperta: MasterDruck Târgu Mureș



**REFERATE GENERALE**

**Manifestări clinice ale pneumosinusului dilatant**  
Alice Juncu, Gh. Mühlfoy ..... 1

**Hormonii tiroidieni și leucocitele cu rol în apărarea nespecifică a organismului**  
Annamăria László, I. Kun, Al. Șchiopu, Camelia Gliga, Ionela Pașcanu, Corina Radu ..... 6

**Markerii inflamației de grad scăzut și accidentele cardiovasculare**  
Diana Pop Petre, Terezia Crăciun Mureșan, D. Bratu ..... 12

**Sterilitatea feminină: chirurgia reparatorie în epoca tehnicilor de reproducere asistată**  
L. Pușcașiu ..... 16

**Modularea contractilității miocardice prin intermediul endoteliului endocardic și coronar**  
M. Sabău ..... 20

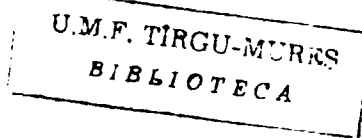
**CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...**

**Noi strategii de tratament și prevenție în neoplazia cervicală indusă de papilomavirus**  
Simona Marcu ..... 24

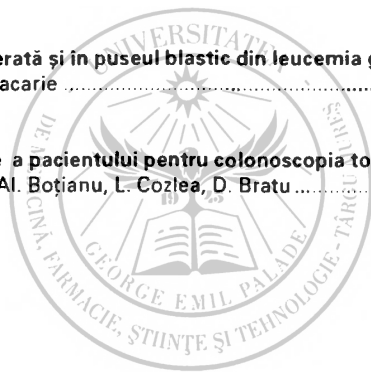
**ARTICOLE ORIGINALE**

**Rolul determinării echilibrului acido-bazic în insuficiența respiratorie la nou-născut**  
Virginia Bodescu, Manuela Cucerea ..... 30

**Studiul unor aspecte epidemiologice la bolnavii cu psoriazis**  
Teodora Cighir, O. Buțiu ..... 35



|   |    |
|---|----|
| <b>Interacțiunile fizico-chimice ale unor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene cu povidon (II.)</b><br>Gyöngyi Dudutz, Mária Kincses Ajtay, Gabriella Molnár .....  | 38 |
| <b>Ureteroscopia retrogradă rigidă în tratamentul litiazei obstructive a ureterului inferior - experiență personală-</b><br>O. Golea .....  | 42 |
| <b>Aspecte epidemiologice, funcționale și terapeutice la bolnavii cu astm bronșic dispensarizați prin serviciul de pneumologie Tg. Mureș</b><br>Gabriela Jimborean, Ioana Fontu, Valeria Șandru, Edith Ianos Simona ..... | 46 |
| <b>Studiu comparativ al eficienței tratamentului chistului renal simplu prin fenestrare versus puncție și sclerozare</b><br>O. Mălău, R. Boja, Orsolya Martha .....   | 51 |
| <b>Infecția cu Helicobacter pylori și cardiopatia ischemică</b><br>Terezia Crăciun Mureșan, Diana Pop Petre, D. Bratu, G. Fodor, I. Țilea, A. Nagy .....  | 53 |
| <b>Conduita terapeutică în faza accelerată și în puseul blastic din leucemia granulocitară cronică</b><br>G. Oltean, Smaranda Demian, I. Macarie .....  | 56 |
| <b>Rolul pregătirii complete și corecte a pacientului pentru colonoscopia totală</b><br>Rodica Rediș, Ana Bratu, D. Rediș, Al. Boțianu, L. Cozlea, D. Bratu .....   | 60 |
| <br><b>PREZENTĂRI DE CAZ</b>  |    |
| <b>Particularitățile microscopice ale unei incluzii dizembrioplazice cervicale de punji branhiiale III-IV</b><br>M. Turcu, J. Simu, Adriana Habor .....   | 63 |
| <b>Endopielotomia percutanată pe rinichi în potcoavă</b><br>S.Nedelcu, R.Boja .....   | 66 |
| <br><b>ISTORIA MEDICINII</b>  |    |
| <b>Cadrul formativ și dinamica intelectualității medicale din Transilvania între anii 1851-1918</b><br>Ioan Chiorean .....  | 70 |



## Manifestări clinice ale pneumosinusului dilatant

Alice Juncu<sup>1</sup>, Gh. Mühlfoy<sup>2</sup>

Entitate patologică studiată de peste 50 de ani în Clinica O.R.L. Târgu Mureș, pneumosinusul dilatant poate prezenta simptomatologie variată oftalmologică, rinologică, neurologică, oro-maxilo-facială. Consultul interdisciplinar asigură corectitudinea diagnosticului. Cuvinte cheie: pneumosinus dilatant, nevralgie, cefalee

*Pneumosinus dilatans is a pathological entity which is under consideration for more than 50 years in ENT Clinic Tîrgu Mureș. It is presented by a varia symptoms: ophthalmologic, neurologic, rhinologic, stomatologic. Interdisciplinary consult is essential for a certainly diagnosis.* Key words: pneumosinus dilatans, neuralgia, headache

**P**neumosinusul dilatant este o afecțiune rară caracterizată prin existența a cel puțin un sinus mărit în volum, fără conținut patologic sau modificări mucoperiostale, însoțit de simptome date de compresia și dislocarea structurilor vecine. mucoperiostul intern și osteogeneza efectuată de mucoperiostul extern, de fapt aceleași mecanisme din pneumatizarea fiziologică, dar care capătă însă dimensiuni aberante.<sup>23</sup>

Cunoscută în literatura de specialitate sub mai multe denumiri cum ar fi pneumocel, chist cu aer, această afecțiune a primit numele de pneumosinus dilatant în 1918, definiția aparținând lui Benjamin.<sup>3</sup>

Primul caz de pneumosinus dilatant sfenoidal a fost publicat în limba franceză în anul 1932 de către doctorul român Bendescu T. în București, rămas din nefericire în literatură fără ecoul meritat. A fost un caz cu evoluție gravă, diagnosticat tardiv, soldat cu cecitate bilaterală.<sup>4</sup>

Primul caz diagnosticat în Clinica O.R.L. din Târgu Mureș a fost în anul 1971, al patrulea caz raportat în literatură; pacientul distingea degetele examinătorului de la 1 m cu ochiul bolnav și și-a recăpătat vederea în urma tratamentului.<sup>22</sup>

### ETIOPATOGENIE

Entitate patologică cu etiopatogenie incomplet elucidată, în concepția noastră se consideră determinată de presiuni negative crescute în interiorul sinusului, după alți autori presiuni pozitive crescute datorate unui mecanism de supapă, cu un ostium sinusal, unanim acceptat ca fiind doar parțial permeabil.<sup>24</sup>

Sinusul suferă un proces de pneumatizare patologică, în cadrul resorbției osoase exercitate de

### SIMPTOMATOLOGIA OFTALMOLOGICĂ

În pneumosinusul sfenoidal și etmoidal posterior cu celulă Onodi voluminoasă, prin compresia sau dislocarea nervului optic pot apare:

-scotoame, subiectiv puncte negre, constituite de zone mici, insulare, din suprafața câmpului vizual, în care bolnavul nu vede datorită unor lezări localizate ale retinei, în care funcția de recepție este abolită.

-ambliopie, scăderea acuității vizuale, unilateral sau bilateral testată cu ajutorul tabelor optotip sau în lipsa acestora citirea unui text tipărit de la 50 cm distanță sau recunoașterea degetelor examinătorului de la 5 m.<sup>18</sup>

-în lipsa tratamentului evoluție spre amauroză unilaterală sau bilaterală, pierdere totală a vederii la un ochi sau binocular prin lezarea ireversibilă a nervului optic.<sup>22</sup>

-atrofia optică ce poate fi cauzată de compresia prelungită fie a tractului nervos, fie a arterei și/sau venelor oftalmice, cu tulburări consecutive în circulația sanguină a retinei, la început cu reducerea circulației venoase, apoi și a celei arteriale, cu instalarea stazei locale și apariția fenomenelor de edem, mai ales papilar cu aspect de papilă tumefiată, proeminentă, cu marginile șterse, modificări mai accentuate înspre partea internă a papilei. Vasele retinei, înecate în edem, pot prezenta din această cauză întreruperi ale traiectului sau venele sunt dilatate și șerpuite, iar arterele sunt filiforme. Prin creșterea progresivă în volum a sinusului afectat se agravează situația papilei, apare staza,

<sup>1</sup>Centrul de Sănătate Militar Târgu Mureș

<sup>2</sup>Clinica O.R.L., Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș  
Adresa de corespondență: Alice Juncu, Piața Trandafirilor nr. 2,  
4300 Târgu Mureș

proeminența se accentuează și apar hemoragii, cele recente au culoare roșie-vie-intensă, iar cele mai vechi devin mai brune. Ele apar pe papilă și peripapilar, sunt de formă rotundă, alteori alungită sau în dungi de-a lungul arterelor, denumite hemoragii "în flăcări".<sup>12</sup>

În stadiile avansate ale bolii se poate ajunge la dislocarea globului ocular fie prin pneumosinus etmoidal sau maxilar, respectiv prin extensia anterioară a celui sfenoidal, ceea ce determină exoftalmie, împingerea globului ocular anterior și în jos sau în afară cu asimetria globului și tulburări de vedere de cauză mecanică. Dislocarea osoasă sau staza vasculară<sup>30</sup> sunt urmate de apariția diplopiei, percepția unei imagini duble la privirea unui obiect, când bolnavul privește binocular.

Sinusul sfenoidal prin hiperpneumatizare își creează recesuri adânci, avansând în direcțiile de minimă rezistență. Extensia spre sinusul cavernos, situat pe peretele lateral al sinusului sfenoidal poate determina compresii pe elementele componente ale acestui complex anatomic, respectiv artera carotidă internă cu plexul ei simpatic, nervul oculomotor și nervul trohlear situați pe peretele lateral al sinusului cavernos, nervul abducens de pe versantul lateral al arterei carotide, nervul oftalmic plasat inferior și nervul optic plasat superior.<sup>13</sup> Afectarea nervilor implicați poate determina din punct de vedere oftalmologic următoarele simptome:

-leziunile de nerv oculomotor dau strabism divergent din cauza deficitului motor al mușchiului drept intern, globul ocular fiind deviat spre unghiul extern al fantei palpebrale sub prezența mușchiului drept extern dacă acesta este indemn. Dacă mușchii dreپți superiori și inferiori sunt paralizați în egală măsură apare pareza mișcărilor de ridicare și coborâre a globilor oculari, deviația nu va fi pe verticală, ci numai pe orizontală. Această leziune determină diplopie când bolnavul privește obiectul cu ambii ochi. Ptoza palpebrală constă în căderea pleoapei superioare, îngustarea inestetică și funcțională a fantei palpebrale cu acoperirea globului ocular, fiind rezultatul paraliziei mușchiului ridicător al pleoapei superioare și reprezintă un simptom frapant de la prima vedere. Midriaza paralică constă în dilatarea anormală și permanentă a pupilei datorită atingerii fibrelor parasimpatice dependente de oculomotor, ceea ce dă consecutiv paralizie sfincterului pupilar și predominanța acțiunii simpatice care determină activarea fibrelor radiare ale irisului, dacă aceste fibre vegetative atașate nervului oftalmic au rămas indemne.

-leziunea nervului trohlear, mai puțin manifestă clinic, se decelează doar printr-o diplopie în care imaginea falsă se formează sub cea reală, fenomenul apărând mai ales la privirea în jos și în afară. De obicei nervii III și IV sunt lezați împreună.

-leziunea nervului abducens determină un strabism convergent datorat deficitului motor al mușchiului drept extern. Globul ocular este deviat spre unghiul intern al fantei palpebrale, prin dominanța mușchiului

drept intern, dacă acesta rămâne indemn, determinând o diplopie directă în care imaginea falsă apare de aceeași parte cu ochiul bolnav și medial de imaginea reală. Fiind cel mai subțire nerv cranian, nervul VI este deosebit de vulnerabil.<sup>26</sup>

Bula etmoidală hiperpneumatizată se asociază cu senzație de greutate și presiune oculară anterioară sau posterioară.

Celula agger nasi voluminoasă poate cauza:

-epiforă, prin compresia ductului lacrimal  
-inflamații ale căilor lacrimale, datorate îngreunării scurgerii secrețiilor sau cuprinderii și afectării acestora prin contiguitate în cazul infecțiilor intercurente ale sinusului frontal.<sup>17</sup>

-senzație de tensiune interorbitală prin compresia consecutivă

-sensibilitate sau durere la nivelul ligamentului palpebral medial prin compresie sau infecție.<sup>27</sup>

### SIMPTOMATOLOGIA NEUROLOGICĂ

Pneumatizarea cornetului superior, rară, citată în literatură, este urmată de hiposmie sau anosmie unilaterala sau bilaterala prin blocarea ariei olfactive.<sup>27</sup>

Leziunea nervului oftalmic la nivelul sinusului cavernos sau vârfului orbitei, poate fi urmată de:

-parestezii sau furnicături în teritoriul nervului  
-hipoestezie sau hiperestezie, prin tulburare a sensibilității superficiale

-dureri de tip nevralgic pe teritoriul frontal sau supraorbital Gartner, cu iradiere în rădăcina nasului, bolta foselor nazale, conjunctivă și cornee, chiar vertex sau celule etmoidale

-abolirea reflexelor cornean și conjunctival, reflexe trigeminofaciale, când este lezată componenta oftalmică

-nevralgia ciliară Harris, sindrom dureros caracterizat prin paroxisme dureroase oculonazale acompaniate de reacții vegetative secreționale, precum rinoreea și dacioreea, respectiv fenomene vasculare, congestia și vasodilatația conjunctivei bulbare și, uneori cu tulburări trofice de tip edem și ulceratii corneene. Localizarea leziunii în ganglionul ciliar este controversată, acesta fiind doar o stație vegetativă.<sup>2</sup> Delimitarea ariei dureroase este asemănătoare celei din nevralgia etmoidală anterioară sau sindromul Charlin, localizată pe ramura nervului nazociliar, cu durerea semnalizată în unghiul intern și superior al orbitei, peretele lateral și extern al nasului și vestibulul nazal, mulți autori folosind termenul de sindrom Harris-Charlin.<sup>26</sup>

Leziunea nervului maxilar prin pneumosinus maxilar sau etmoidal, celula Haller voluminoasă, pneumosinus sfenoidal, pneumatizare izolată a proceselor pterigoidiene poate da:

-parestezii,  
-hipoestezie,  
-nevralgie infraorbitală localizată în pleoapa inferioară, aripa nasului, regiunea malară și temporală, mucoasa foselor nazale, buza superioară, alveole și dinți superiori. Se manifestă prin crize paroxistice dureroase

semnalate de pacient în regiunea obrazului, cu punctul trigger în orificiul canalului maxilar, fără a fi însoțite de fenomene vegetative vasecretorii zise de acompaniament.<sup>11</sup>

-sindromul de ganglion sfenopalatin sau sindromul Sluder, o nevralgie a ganglionului sfenopalatin cu sindrom algic în teritoriul nervilor pterigopalatini și iradiere în ramurile vegetative secretorii și vasomotorii ale ganglionului sfenopalatin. Se manifestă prin crize paroxistice dureroase situate la nivelul osului maxilar, cavității nazale și orbitei, durerea fiind unilaterală cu posibilitatea iradierii în regiunile învecinate luând forma unei hemicranii. Se asociază cu fenomene vegetative vasculare precum congestia mucoasei nazale, turgescența cornetelor, congestia conjunctivei și cu fenomene secretorii ca rinoreea unilaterală apoasă și epifora. Între crizele dureroase nu există modificări vizibile ale mucoaselor nazale.

-sindromul olfacto-optic sau sindromul Foster Kennedy, care asociază anosmia cu amauroza unilaterală și apare în pneumatizarea aripii mici a sfenoidului sau prin compresia din partea pneumosinusului frontal.

-sindromul de apex orbital Rollet Apico, cu afectarea nervilor optic, oculomotor, trohlear, abducens și oftalmic manifestat prin amauroză, oftalmoplegie, nevralgie și/sau anestezie în teritoriul oftalmic în cazul pneumosinusului maxilar, etmoidal sau sfenoidal.

-sindromul petro- sfenoidal Jaccoud sau sindromul infraclinoidian în hiperpneumatizare sfenoidală și afectarea nervilor II, III, IV, V1, VI.<sup>2</sup>

Pneumatizarea proceselor pterigoidiene, unilateral sau bilateral, frecvent observându-se radiologic, asociat sau nu unui pneumosinus sfenoidal, poate fi fără acuze patologice, dar poate cauza uneori și:

-simptomatologie de nerv vidian prin compresie a canalului pterigoidian sau a dehiscenței osoase

-nevralgii maxilare prin compresia exercitată de procesele pterigoidiene unilateral sau bilateral asupra fosei pterigopalatine,

Simpatalgia facială poate apărea în cazul tulburărilor sistemului nervos autonom, cu dureri ale hemifeței imprecis delimitate, de obicei continue cu exacerbări, care durează zile sau săptămâni, determinate de afectarea ramurilor simpatiche. Durerile constau în senzații de usturimi constrictive, uneori superficiale, alteori profunde, nu foarte intense, care pot iradia în ceafă, umăr, membru superior sau trec și de partea opusă. Se însoțesc întotdeauna de stare de anxietate, adesea și de roșeața tegumentelor și de hipertermie locală.<sup>26</sup>

Pneumosinusul dilatant sfenoidal și hiperpneumatizarea celulei Onodi pot da:

-cefalee localizată profund în vertex ca simptom dominant și constant<sup>22</sup>

-sindroame de lojă cavernoasă sau sindroame Foix, cu aspecte clinice diferite după zona din sinusul cavernos afectată, descriindu-se un sindrom anterior cu prindere gravă a nervilor III, IV, VI și a ramurii

oftalmice a trigemenului, unul mijlociu cu prindere moderată a oculomotorilor asociat cu primele două ramuri ale trigemenului și unul posterior cu prindere moderată a oculomotorilor, dar a trigemenului în totalitate. Comprimarea oculomotorului comun de artera carotidă internă determină migrena oftalmoplegică.

-sindromul de fisură orbitală superioară Rochon-Duvigneaud cu afectarea nervilor oculomotori, oftalmic și exoftalmic prin stază venoasă.<sup>2</sup>

Extinderea pneumatizării în aripa mare a osului sfenoid unilateral sau bilateral poate afecta orificiile de traversare a bazei craniului de către ramurile maxilară și mandibulară ale nervului trigemen, gaura rotundă mare și gaura ovală, cu manifestări din partea nervilor respectivi.<sup>27</sup>

Pneumosinusul maxilar și sfenoidal pot da manifestări din lezarea nervului mandibular cu tulburări senzitive, motorii și vegetative:

-parestezii

-hipoestezie

-nevralgie cu localizare în buza superioară, la bărbie, în părțile posterioare și inferioare ale obrazului, în aria tegumentului tâmpiei, în gingii inferioare și planșeul bucal, la nivelul dinților inferiori și limbii în cele două treimi anterioare

-pareze și chiar paralizii ale mușchilor masticatori în formele distructive

-fasciculații, trismus, în iritații nervoase

-tulburări secretorii ale glandei parotide.

Compresia glandei hipofize poate fi urmată de tulburări endocrine, cu deficit hormonal consecutiv.

Compresia cerebrală dată de pneumosinusul sfenoidal sau frontal ridică suspiciunea unor procese expansive intracraniene, deoarece ne putem întâlni cu:

-sindromul de hipertensiune intracraniană, asociind cefaleea cu vărsături în jet și fotofobie

-tulburări de memorie și atenție, copii prezentând o evidentă scădere a randamentului intelectual

-apatie, reducerea interesului pentru orice activitate fizică sau psihică

-manifestări confuzive

-crize epileptiforme, de obicei tip petit mal, dar în unele cazuri chiar și crize grand mal

-apraxie, ataxie, afazie frontală, tulburări vestibulo-cerebeloase de origine frontală, crize adverse oculo-cefalogire la cazurile citate în literatură cu asocierea pneumosinusului dilatant sfenoidal și al sinusului etmoidal posterior cu meningiomi optic sfenoorbitali.<sup>8,21</sup>

-tulburări de comportament și de personalitate.

### SIMPTOMATOLOGIA RINOLOGICĂ

Experiența personală (dr. Muhlfaÿ Gh.) acumulată din practica endoscopică nazosinusală ne-a determinat să denumim cu termenul de compresie meatală mijlocie situația patologică dată de modificări ale relațiilor anatomice la nivelul infundibulului etmoidal, responsabilă de simptomatologia rinologică în multe

cazuri, între care și în o serie de pneumatizări patologice.<sup>14</sup>

Cefaleea este principalul simptom pentru care bolnavul se prezintă la consultație otorinolaringologică și este dată de:

- compresia meatală mijlocie
- compresii ale pereților sinusali asupra structurilor nervoase și vasculare
- dislocări ale structurilor de vecinătate ale sinusului afectat.<sup>22</sup>

Pneumatizarea cornetului inferior, rară, unilaterală sau bilaterală, asociată uneori cu pneumatizarea cornetului mijlociu duce la:

- obstrucție nazală unilaterală sau bilaterală care nu reacționează la tratamente topice,
- tulburări ale drenajului secrețional
- cefalee cronică dată de contactul mucoasei cornetului inferior cu septul nazal sau cornetul mijlociu, stimulul mecanic generând un reflex neuronal care produce durerea.<sup>6</sup>

Pneumatizarea cornetului superior, rară, unilaterală sau bilaterală apare cu:

- hiposmie sau anosmie,
- cefalee cronică de contact prin angajarea cornetului superior anterior între sept și cornetul mijlociu,
- obstrucție nazală<sup>27</sup>
- îngustarea recesului sfenoetmoidal cu perturbarea drenajului secrețional al sinusurilor posterioare.

Pneumatizarea cornetului mijlociu este întâlnită frecvent în practică, uneori fără simptome asociate, în cazul unor fose nazale largi când nu interferează cu fluxul de aer. Pneumatizarea cornetului mijlociu încă poate fi semnificativă clinic și atunci este cunoscută sub denumirea de concha bullosa. Poate fi bilaterală, cu grade diferite de pneumatizare la diferiți pacienți sau comparativ de o parte și de cealaltă, la același pacient, mai ales când se asociază și cu o deviație de sept nazal. Pneumatizarea poate fi foarte mică sau din contră foarte accentuată, cornetele foarte voluminoase intrând în contact cu largi suprafețe din septul nazal sau din peretele lateral nazal, rar putând obstrua complet fosa nazală. Pneumatizarea cornetului mijlociu își are originea în diferite locuri: poate porni din recesul frontal, sinusul lateral, celulele agger nasi sau direct din meatul mijlociu. Se citează în literatură și pneumatizarea din meatul superior pătruns în cornetul mijlociu, denumită de Grünwald "celula interlamelară".<sup>27</sup>

În majoritatea cazurilor concha bullosa conține o singură celulă, ocazional două și foarte rar trei celule. Când sunt multiple de obicei sunt una după cealaltă, caz în care pneumatizarea nu a pornit obligatoriu din același situs, celula anterioară fiind de obicei pneumatizată de recesul frontal, iar cea posterioară direct din meatul mijlociu. Aceste celule pot comunica între ele, dar de obicei sunt complet separate una de cealaltă.<sup>5</sup>

Ventilația celulei turbinate provine din acea arie din care a pornit pneumatizarea. Transportul mucociliar are de asemenea această direcție. Simptomatologia este:

- obstrucție nazală unilaterală sau bilaterală,
- cefalee cronică
- tulburare în drenajul secrețional,
- senzație de corp străin nazal cu strănut și imperiozitatea suflării nasului.

Hiperpneumatizarea bulei etmoidale, asociată sau nu altor variații sinusale, se manifestă prin:

- obstrucție nazală când se extinde anterior chiar de capul cornetului mijlociu

-cefalee frontală

-blocajul infundibulului etmoidal cu posibilitatea întretinerii unor infecții sinusale și prin tulburarea drenajului secrețional

- presiune oculară anterioară sau posterioară
- formarea unui sinus turbinal prin contact cu mucoasa cornetului mijlociu

-senzație de corp străin nazal cu senzația permanentă a necesității suflării nasului.

Celula agger nasi voluminoasă determină, pe lângă simptomele oftalmologice amintite:

- dislocarea mediană a inserției cornetului mijlociu
- cefalee prin compresie meatală mijlocie
- tulburarea drenajului secrețional frontal.

Pneumatizarea rară a procesului uncinat asociată uneori cu concha bulosa sau hiperpneumatizarea bulei etmoidale duce la blocajul hiatusului semilunar și patologie sinusală consecutivă.<sup>27</sup>

Celula Haller, rar observată în podeaua orbitei, când este voluminoasă determină:

- obstrucția ostiumului maxilar,
- simptome din partea nervului maxilar.<sup>10</sup>

Lărgirea inferioară a sinusului sfenoidal determină<sup>14</sup>:

- cefalee cronică în vertex
- aplatizarea regiunii epifaringiene
- otită seroasă cronică unilaterală sau bilaterală prin comprimarea orificiului faringian al trompei lui Eustachio.

Pneumosinusurile maxilare, etmoidale și frontale pot determina dislocări cu:

- deformări osoase ale feței cu bombarea osului maxilar sau frontal<sup>15</sup>

-obstrucție nazală prin împingerea peretelui sinusal spre sept,

- mobilizarea peretelui orbital.<sup>25,29</sup>

Hiperpneumatizarea sinusului lateral, spațiu aerat de dimensiuni variabile, creat între peretele posterior al bulei etmoidale, lamina papiraceea etmoidală lateral, acoperișul etmoidal superior și cornetul mijlociu medial cu:

- tulburare în drenajul secrețional,
- obstrucția recesului frontal.

Examenul endoscopic nazosinusal stabilește gradul de permeabilitate a ostiumurilor sinusurilor afectate, evidențiind eventualele obstacole (polipi, îngroșări și neregularități septale nazale, pneumatizări patologice etc.).

În paroxismele dureroase ale nevralgiilor apar tulburări vegetative vasomotorii și secretorii cu:

- obstrucție nazală,

- rinoree și dacioree apoasă,
- congestia mucoasei meatului mijlociu.<sup>9</sup>

### SIMPTOMATOLOGIA ORO-MAXILO-FACIALĂ

Mobilizarea pereților sinusali maxilari și deplasarea lor de hiperpneumatizare determină:

- deformarea feței
- deformarea palatului și alveolelor dentare,
- implantarea vicioasă dentară
- dureri dentare și ale gingiilor
- nevralgii trigeminale.<sup>7,16,32</sup>

### CONCLUZII

Pacientul cu pneumosinus dilatant se prezintă de multe ori în regim de urgență, prin asocierea frecventă a cefaleei cu tulburări de vedere sau în cadrul unor lungi consulturi interclinice pentru sindroame cefalalgice cronice.

Examenul de specialitate neurologic, oftalmologic, rinologic și oro-maxilo-facial trebuie însoțit întotdeauna de examinările imagistice ale sinusurilor.

Rezolvarea pneumosinusurilor maxilar, etmoidal, lateral, frontal și/sau sfenoidal, pneumatizărilor cornetelor, procesului uncinat, hiperpneumatizărilor bulei etmoidale, celulei agger nasi și Haller este chirurgicală.<sup>20</sup> Rezolvările parțiale constând din lărgirea orificiilor de drenaj ale sinusurilor afectate și chiuretarea mucoasei periorificiale aparțin rinologului și stopează procesul de pneumatizare.<sup>28</sup> Tratatamentul complicațiilor legate de compresiile și dislocările structurilor osoase, nervoase, vasculare solicită echipe chirurgicale complexe formate, după caz, din neurochirurg, oftalmolog, chirurg oro-maxilo-facial, otorinolaringolog, chirurg vascular.<sup>19,31</sup>

### BIBLIOGRAFIE

1. ALLEN G - *Pneumosinus dilatans whis bilateral nerve meningiomas*, J Neurosurg, 1979, 51:508-512.
2. ATAMAN T - *Associated Syndromes of the Cranial Nerves*, in: Ataman T: Cervicofacial Pathology of the Cranial Nerves, Ed Tehnică, The Publishing House for Scientific and Technical Literature, București, 2000, 168-176.
3. BENJAMIN CZ - *Pneumosinus frontalis dilatans*, Acta Otolaryng, Stockh, 1918, 1:412.
4. BENEDESCU T - *Atrophie optique bilaterale en rapport avec un pneumosinus sphenoidal*, Rev Sci Med, București, 1932, 21:570-582.
5. BOLGER WE, BUTZIN CA, PARSONS DS - *Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities. CT analysis for endoscopic sinus surgery*, Laryngoscope, 1991, 101:56-64.
6. CANKAYA H, EGELI E, KUTLUHAN A et al - *Pneumatization of the concha inferior as a cause of nasal obstruction*, Rhinology, 2001, 39:109-111.
7. EJI YANAGISAWA, JOHN KJ - *Maxillary Sinusoscopic View of the "Infraorbital Ridge" for identification of the natural Ostium of the Maxillary Sinus*, ENT Journal, 1999, 43:194-201.
8. HAYASAKI S, SEKIMOTO M, SHIBASAKI H - *Ophthalmologic complications in patients with malignant tumors of the nose and paranasal sinuses*, Ann Ophthalmol, 1992, 24:429-433.
9. HELLIQUEST HB - *Pathology of the nose and paranasal sinuses*, London Butterworth, 1990, 60-81.
10. IMHOF H, CZERNY C - *Aplazie de Bogengange-Nasennebenhöhlen, Pneumatizationvarianten, Aplasie, Pneumosinus dilatans, Pneumatization der kleinen und grossen Keilbeinflügel, Kapf-Hals-Radiologie*, 2001, 4:51-54.
11. JUHL HJ, BUCHWALD CH, BOLLINGER B - *An extensive maxillary pneumosinus dilatans*, Rhinology, 2001, 39:236-238.
12. JEJEGABEL C - *Manifestations oculaires des pneumosinus dilatans*, Arch Ophthal Paris, 1960, 20:28-47.
13. JUNCU A, MUHLFAY GH - *Criteriu de diagnostic al pneumosinusului dilatant sfenoidal*, Otorinolaringologia, 2001, 3:9-10.
14. JUNCU A, MUHLFAY GH, DRAȘOVEANU C - *Contribuții la diagnosticul pneumosinusului dilatant*, Revista de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș, 1999, 45(supl 1):189.
15. KAHLER C - *Zur frage der Entstehung der Pneumatozelen der Stirnhöhle*, Laryng Rhinol, 1950, 29: 363.
16. KOMORI E, SUGISAKI M - *Complication in Le Fort I osteotomy- ectopic pneumosinus maxillary dilatans: A case report*, Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 1988, 16:240-244.
17. KUHN FA, BOLGER WE, TISDAL RG - *The agger nasi cell in frontal recess obstruction: an anatomic, radiologic and clinical correlation*, Operative Techniques, in: Otorinolaringol, Head Neck Surg, 1991, 2:226-231.
18. KOUNTAKIS SE, MAILLARD AAJ, URSO R et al - *Endoscopic approach to traumatic visual loss*, Otolaryngol Head Neck Surg, 1997, 116:652-655.
19. LUXENBERGER W, STAMMBERGER H, JEBELES JA et al - *Endoscopic optic nerve decompression: The Graz experience*, Laryngoscope, 1998, 108:873-882.
20. MESSERKLINGER W - *Die Rolle der lateralen Nasenwand in der Pathogenese, Diagnose und Therapie der rezidivierenden und chronischen Rhinosinusitis*, Laryngol Rhinol Otol, 1987, 66:293-299.
21. MILLER NM, GOLNIK KC - *Pneumosinus dilatans, a sign of intracranial meningioma*, Neurosurgery, 1996, 46:471-474.
22. MÜLFAY V - *Pneumosinus dilatant sfenoidal*, Otorinolaringologie, București, 1972, 5:327.
23. MÜLFAY V, DOINA POP D POPA - *Anomaliu de pneumatizare ale sinusurilor paranazale*, Otorinolaringologie, București, 1975, 4:241-252.
24. MÜLFAY V, DOINA POP D POPA - *Anomaliu de pneumatizare ale sinusurilor paranazale*, Otorinolaringologie, București, 1975, 4:241-252.
25. NOYK AM, ZIZMOR J - *Pneumocele of the maxillary sinus*, Arch Otolaryng, 1974, 100:155-156.
26. POPOVICIU L, AȘGIAN B - *Semiologia nervilor cranieni*, in: Popoviciu L, Așgian B: Bazele semiologice ale practicii neurologice și neurochirurgicale, Ed Medicală, București, 1991, 39-75.
27. STAMMBERGER H, HAWKE M - *Endoscopic and Radiologic Diagnosis*, in: StamMBERGER H, Hawke M: Essentials of functional endoscopic sinus surgery, Mosby-Year Book, Inc, St Louis, 1993, 68-96.
28. SOFFERMAN RA - *The recovery potential of the optic nerve*, Laryngoscope, 1995, 105:1-38.
29. TOVI F, GATOT A, FLISS DM - *Air cyst of the maxillary sinus (pneumosinus dilatans, pneumocele)*, J Laryng Otol, 1991, 105:673-675.
30. VINERS FS, BONSTELLE CT, FLOYD HL - *Proptosis secondary to pneumocele of the maxillary sinus*, Neuroradiology, 1976, 11:57-59.
31. WILLIAM E, BOLGER WE - *Endoscopic transpterygoidal approach to the lateral sphenoid recess*, ENT Journal, 1999, 43:214-226.
32. ZIZMOR J, BRYCE M, SCHAFFER SL et al - *Pneumocele of the maxillary sinus. A second case report*, Arch Otolaryng, 1975, 101:387-388.

## Hormonii tiroidieni și leucocitele cu rol în apărarea nespecifică a organismului

Annamária László<sup>1</sup>, I. Kun<sup>2</sup>, Al. Șchiopu<sup>1</sup>, Camelia Gliga<sup>2</sup>,  
Ionela Pașcanu<sup>3</sup>, Corina Radu<sup>2</sup>

Referatul prezintă în introducere rolul hormonilor tiroidieni (HT) în apărarea nespecifică a organismului și efectorii celulari ai apărării nespecifice.

Se evidențiază relația dintre HT și leucocitele cu rol în apărarea nespecifică ca fagocitele: neutrofilele, eozinofilele, monocitele și macrofagele, respectiv limfocitele: NK, K și LAK. În concluzie, pe baza datelor relatate se poate enunța că HT sunt implicați în modularea numărului și activității leucocitelor cu rol în apărarea nespecifică. Problema este mult studiată, dar la ora actuală încă nu este suficient clarificată.

Cuvinte cheie: hormoni tiroidieni, apărarea nespecifică, fagocitele, limfocitele NK, K, LAK.

*The introduction supplies data concerning thyroid hormones (TH), in connection with the non-specific defence of the body, and the cell effectors of the non-specific defence, revealing the relationship between TH and leucocytes involved in the non-specific defence, such as phagocytes: neutrophiles, eosinophiles, monocytes and macrophages, and lymphocytes NK, K and LAK respectively.*

*According to the data it can be stated that TH are involved in the modulation of the count and activity of leucocytes having a role in non-specific defence. This subject has been studied thoroughly, but it has not been cleared up as yet.*

*Key words: thyroid hormones, non-specific defence, phagocytes, lymphocytes, NK, K and LAK.*

### HORMONII TIROIDIENI

Hormonii tiroidieni (HT) au o acțiune globală asupra întregului organism. Ei participă la realizarea acțiunilor complexe desfășurate în ontogeneză începând din primul trimestru al sarcinii. În perioada perinatală, copilărie și pubertate intervin în creșterea, dezvoltarea și maturizarea organelor și țesuturilor.<sup>35</sup> Aproape toate organele și sistemele constituie ținte pentru acești hormoni, deci au o acțiune pleiotropă.

În afară de multiplele funcțiuni exercitate în organism, HT intervin și în reacțiile majore de apărare nespecifică ca: inflamația, reacția fagocitară, reacția febrilă, apărarea antiinfecțioasă și antitumorală, modulând efectorii umorali și celulari ai apărării în funcție de excesul sau deficitul de hormoni tiroidieni.<sup>29</sup>

### APĂRAREA NESPECIFICĂ

Rezistența organismului față de diverși agenți patogeni poate fi înăscută (naturală, nespecifică), efectuată de către diverse mijloace nespecifice de apărare sau dobândită (imună, specifică), efectuată de către molecule sau/și celulele sistemului imun.<sup>10,11,12,36,38</sup>

Avantajul apărării nespecifice este că aceasta acționează imediat după contactul cu antigenul patogen, formând primele linii de apărare împotriva agresorului. Apărarea nespecifică apare devreme în cursul filogenezei și este realizată de către mijloacele care blochează pătrunderea agresorilor. Acestea sunt: pielea și mucoasele, care acoperă suprafețele interioare ale corpului: tractul respirator, gastrointestinal, urinar, aparatul reproducător masculin și feminin. Tegumentul reprezintă atât o barieră mecanică prin epitelul pavimentos stratificat cheratinizat cât și biochimică prin pH-ul acid determinat de acidul lactic și acizii grași din secreția glandelor sebacee și sudoripare. În plus descuamarea continuă a celulelor epiteliale superficiale elimină agentul patogen aderat de piele. Mucusul existent pe suprafața mucoaselor inhibă penetrarea factorului patogen în țesuturile subadiacente. Astfel, mucusul conține substanțe antimicrobiene atât nespecifice (mucine, lizozim) cât și specifice (anticorpi).<sup>10</sup> După ce agenții patogeni au traversat barierele mecanice acționează asupra lor efectorii celulari (leucocitele) și umorali.<sup>10, 11, 12, 38</sup>

### LEUCOCITELE

Sarcina principală a tuturor tipurilor de leucocite este participarea în apărarea specifică și nespecifică a organismului.

Reacția cea mai sensibilă a răspunsului de fază acută este leucocitoza cu deviere spre stânga a formulei leucocitare și acumularea leucocitelor în capilare la locul inflamat.<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș.

<sup>2</sup>Clinica de Endocrinologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș.

<sup>3</sup>Disciplina de Genetică, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș.

Adresa pentru corespondență: Annamária László, Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, 4300 Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu Nr. 38

Dintre leucocite, un rol major revine fagocitelor (neutrofilele, eozinofilele, monocitele și macrofagele), respectiv leucocitelor nefagocitare. Din ultima categorie fac parte diferitele tipuri de limfocite: NK (natural killer - natural ucigașe); K (killer - ucigașe) și LAK (lymphokine activated killer - ucigașe activate de limfokine). Aceste trei tipuri de celule „ucigașe” sunt considerate ca făcând parte din „prima linie de apărare” deoarece pot ucide spontan, nespecific, dar selectiv celulele modificate, infectate viral sau deviate neoplazic.<sup>10, 11, 12, 15, 36, 38</sup>

Deoarece pe suprafața acestor celule nu s-au putut pune în evidență markerii caracteristici limfocitelor T și B, au fost numite la început limfocite nule<sup>15, 36</sup> sau limfocite non T, non B.<sup>42</sup> Procentul normal de celule nule în sângele circulant variază după Lang<sup>38</sup> și Ghilezan<sup>19</sup> între 2-15%, după Chiricuță<sup>7</sup> între 4-6%, iar după Dejica<sup>10</sup>, între 5-10%.

### Leucocitele fagocitare

Reacția fagocitară reprezintă o reacție nespecifică importantă a organismului, fenomen observat în 1883 de Mecinikov, biolog rus, care a primit premiul Nobel pentru această observație în 1908.

Procesul complex al fagocitozei poate fi împărțit în câteva etape: chemotactism, atașare (recunoaștere), ingestie, degranulare și digestia intracelulară<sup>10</sup>; este realizat de neutrofile, eozinofile, monocite și macrofage.<sup>10</sup>

Fagocitele de profesie, neutrofilele, care formează prima linie de apărare, mai ales în faza de invazie microbiană, distrug integral materialul fagocitat<sup>9</sup>, respectiv țesutul tumoral.<sup>9, 34</sup> Mecanismul intim de citotoxicitate al neutrofilelor se realizează intracelular și extracelular prin eliberarea enzimelor lizozomale și radicalilor liberi ai oxigenului molecular: superoxid, hidrogen hiperoxid, radical hidroxil, oxigen singlet prin care are loc liza agentului patogen. Totodată neutrofilele eliberează proteine ca lactoferitina care leagă fierul, element necesar pentru viața microbilor și celulelor tumorale, respectiv proteina care leagă vitamina B<sub>12</sub>, necesară în sinteza ADN-ului. Se blochează astfel diviziunea celulară realizându-se citostaza.<sup>14</sup>

În inflamațiile de origine alergică, un rol important revine eozinofilelor care, prin neutralizarea sau fagocitarea mediatorilor eliberați, suprimă reacția inflamatorie din stările de hipersensibilitate de tip I. Totodată au efecte citotoxice asupra unor celule epiteliale de la nivelul endoteliilor, traheei sau bronhiilor și sunt principalele celule efectoare ale citotoxicității mediate celular anticorp dependentă (ADCC) în unele parazitoze.<sup>39, 46</sup> Se pare că eozinofilele activate de diferiți mediatorii, în special de IL-5, prezintă o activitate citotoxică antitumorală.<sup>10</sup>

Monocitele și macrofagele care alcătuiesc linia secundară de apărare, degradează parțial și selectiv agentul patogen păstrând doar determinanții antigenici. Se asigură astfel prima fază a reacției de apărare imună specifică, deci inițierea răspunsului imun.<sup>13</sup> Monocitele

și macrofagele au un rol efector important în declanșarea unor procese inflamatoare acute și cronice.<sup>39</sup> În acest scop, ele sunt înzestrate cu o mare capacitate de recepție a stimulilor chemotactici, au o mare motilitate și funcții fagocitare foarte active. De asemenea au și un important rol antitumoral. Aceste celule pot reacționa cu celulele tumorale numai dacă sunt în prealabil activate. In vitro activarea se poate realiza cu numeroși agenți: bacterii, produse bacteriene, complexe imune, IgG agregata, dar mai ales de IFN-gama.<sup>10</sup> Aceste celule ajung din torrentul circulator în țesuturi cu ajutorul moleculelor de adeziune.<sup>11, 12</sup>

Efectul antitumoral se realizează prin citotoxicitate directă prin intermediul a două mecanisme: citostază și citoliză. Pentru explicarea citostazei se presupune că macrofagele tulbură metabolismul fierului în celula țintă. Se pare că două enzime, aconitaza și ribonucleotid reductaza, nu pot folosi fierul și din această cauză scade producerea de energie și sinteza ADN necesare pentru diviziunea celulară. Această ipoteză este susținută și de faptul că sub influența macrofagelor activate din celulele tumorale se eliberează fierul. Hipersideremia este considerată o modificare umorală paraneoplazică. Citoliza se produce cu ajutorul enzimelor lizozomale eliberate și radicalilor liberi ai oxigenului molecular.<sup>5</sup> Citotoxicitatea indirectă se realizează prin mecanism de ADCC.<sup>15</sup> De asemenea, citokina TNF-alfa (cașectina) produsă de macrofage și monocite, celule NK, distrug celulele tumorale<sup>11, 12, 19</sup>, iar TNF-beta (limfotoxina) produsă de T<sub>H1</sub>, CTL, NK, intervin la nivelul celulelor canceroase în moartea programată, adică în apoptoză.<sup>10, 11, 12, 19, 39</sup>

### Leucocitele nefagocitare

Celulele NK reprezintă o linie importantă și primordială de apărare a organismului pe care-l ajută să rejeteze celulele modificate sau chiar alogrefele și contribuie la eliminarea precursorilor celulari inutili. Sunt celule cu viață scurtă, rapid înlocuite cu altele nou formate. Sunt prezente în circulație și în organele mamiferelor, aparținând la o subpopulație limfocitară distinctă și numită LGL (celule granulare mari - large granular lymphocytes). Caracteristica morfologică principală a acestor celule este existența granulelor azurofile citoplasmice. Celulele acestea nu aderă la suprafețe, molecula CD16 este receptorul, au receptori Fc $\gamma$ , prin care leagă fragmentul F $\gamma$  al Ig, dar nu au receptori pentru complement și nu au imunoglobuline de suprafață. Ulterior s-a pus în evidență pe suprafața lor molecula CD 56 care este o glicoproteină din familia proteinelor de adeziune, care intervine în atașarea celulei NK de celula țintă.<sup>19</sup>

În ce privește originea acestui tip de celule, se pare că au un progenitor comun cu limfocitele T, care în stadiile ulterioare de diferențiere evoluează fie spre celule NK, fie spre limfocite T. Diferențierea din precursori (pre-NK) și activarea, pentru a deveni funcțional eficiente, se realizează de citokine IFN-gama și IL-2 produse de celule CD<sub>4</sub>.<sup>10</sup> Celulele NK la

fetus sunt prezente în ficatul embrionar, de unde ajung în circulaţie, unde reprezintă 1-5% din totalul limfocitelor după Olinescu<sup>18</sup>, iar după Ghilezan<sup>19</sup>, 5-15%. Se găsesc în majoritatea organelor şi ţesuturilor dar au o distribuţie diferită de cea a limfocitelor T şi monocitelor.

Nivelul funcţiilor NK este influenţat de o serie de factori ca vârsta, imunoglobulinele, unele citokine ca TNF-alfa, medicamente, alimente, boli, stres. La unii subiecţi activitatea NK este constant ridicată, la alţii, constant scăzută, iar la alţii oscilantă.

Prostaglandinele, corticosteroizii, radiaţiile, histamina, teofilina, diverşi mediatori care stimulează producţia cAMP, inhibă activitatea NK. Alţii, ca IL-2, interferonii, BCG, Cantastim (imunomodulator), activează funcţiile citotoxice nespecifice.

Este posibil ca efectele antitumorale, in vivo, să fie indirecte, celulele NK fiind activate de citokine imunoreglatoare, care pot contribui şi la distrugerea nespecifică, dar selectivă a celulelor tumorale<sup>14,18,27,38,42</sup>

Se consideră că celulele NK au un rol important ca prima linie de apărare antitumorală, antivirală, ca şi în distrugerea eficientă a celulelor canceroase circulante, prevenind şi împiedicând astfel metastazarea. Reactivitatea lor predominantă este contra neoplasmelor limforeticulare. Din acest motiv, se crede că intervin în reglarea proliferării celulelor stem (suşe) hematopoietice şi a celor limfoide imature.<sup>10</sup>

În ce priveşte mecanismul de acţiune, s-a clarificat că activitatea litică a acestor celule se realizează nu numai prin contact direct celule-celule, ci şi prin eliberarea unor citokine ca citolizina (perforina) factorul citotoxic NK (NKCF) granzime<sup>11,12,26</sup> şi alte citokine citotoxice ca IFN-gama, TNF-alfa, respectiv prin ADCC.<sup>10</sup>

Celulele K au receptori Fc, astfel pot liza ţintele care au fixat pe suprafaţa lor molecule de anticorp, realizând citotoxicitatea mediată celular, dependentă de anticorpi sau ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity). Prin receptorul Fc celula efectoare fixează fragmentul Fc al moleculei de anticorp legată prin Fab la suprafaţa celulei ţintă. Această fixare condiţionează ulterior declanşarea mecanismelor ei litice.

Deci, celulele Kucid nespecific orice ţintă care a fost recunoscută specific de către moleculele de anticorp. Ele pot recunoaşte ca ţintă hematiile, fibroblastele, limfocitele normale sau deviate neoplazic, etc. Pentru realizarea lizei sunt suficiente cca 100 de molecule de IgG pentru o singură ţintă. Acest fapt subliniază importanţa citotoxicităţii ADCC, pentru că intervine în momente timpurii ale agresiunii când abia începe sinteza IgM şi comutarea de la IgM la IgG. Excesul de Ig inhibă procesul litic. Funcţia acestor celule este influenţată negativ sau pozitiv de diverşi factori ca de exemplu factorii complementului, citostatice, etc.<sup>10,15,19,31</sup>

Celulele LAK sunt efectori citotoxici activaţi de către IL-2. Limfocitele din sângele periferic cultivate in vitro în prezenţa IL-2 şi a antigenului tumoral devin

intens citotoxice faţă de tumorile respective. Originea lor nu este pe deplin cunoscută dar unii autori consideră că precursorii lor sunt mici şi diferiţi de precursorii celulelor NK sau limfocitelor Tc.

Există asemănări morfologice între NK şi LAK, şi cel puţin o parte din efectele antitumorale mediate de NK sunt probabil realizate consecutiv producerii şi eliberării de IL-2, care este un potent stimulator. Au un efect tumoricid în terapia anumitor tumori experimentale şi umane.<sup>10,15,31</sup>

Activitatea acestor leucocite este influenţată de factori genetici, alimentari şi neuroendocrini.<sup>4,15,38</sup> Dintre factorii endocrini încercăm să punem în evidenţă rolul HT.

## HORMONII TIROIDIENI ŞI LEUCOCITELE CU ROL ÎN APĂRAREA NESPECIFICĂ

### Hormonii tiroidieni şi fagocitele

Literatura de specialitate autohtonă este bogată în date privind relaţia dintre tiroidă şi fagocite.

După Eskenasy cit. de Holban<sup>21</sup>, administrarea unei doze unice de tiroxină (T<sub>4</sub>) la şobolanul mascul intact duce la o leucocitoză cu neutrofilie. La şobolanul carentat în proteine apare o leucopenie care are amplitudine mai mare la animalul tiroidectomizat. Dimpotrivă, T<sub>4</sub> protejează animalul carentat, atenuând leucopenia şi neutropenia. Acţiunea pozitivă a extractului tiroidian sau a T<sub>4</sub> nu se observă în toate condiţiile. În regimul hipocaloric, la animalele hipozectomizate sau iradiate, T<sub>4</sub> are influenţă nulă sau negativă, iar tiroidectomia pare a avea şi ea efecte negative. Autorul este de părere că hipertiroidizarea favorizează citodiabaza, nu însă geneza şi maturarea granulocitelor, ipoteză care ar explica leucogranulopenia în tratamentele prelungite.

În hipertiroidia experimentală produsă prin administrarea de T<sub>4</sub> la şobolani în ficat izolat şi perfuzat cu soluţie coloidală de carbon, creşte activitatea celulelor Kupffer, creştere care este în corelaţie cu numărul ridicat al macrofagelor din ficat, observat histologic.<sup>48</sup>

Dimpotrivă, Wall şi colab.<sup>50</sup>, în cercetări experimentale pe şobolani şi cobai cu stări de hipo- şi hipertiroidie, nu au constatat modificări importante în numărul celulelor mononucleare.

Kinoshita şi colab.<sup>25</sup> au urmărit efectul hipo- şi hipertiroidiei experimentale asupra evoluţiei tumorale a carcinomului pulmonar Lewis la şoareci. Creşterea progresivă a tumorii a fost asociată cu scăderea semnificativă a nivelului seric al T<sub>3</sub> şi T<sub>4</sub>. În aceste condiţii experimentale, tratamentul cu T<sub>3</sub> inhibă dezvoltarea tumorii. Concomitent, macrofagele alveolare au arătat o citotoxicitate crescută.

În studiile clinice din 1945 Milcu şi Pitiş (cit. Holban)<sup>21</sup>, au constatat la hipertiroidieni, leucopenie, limfopenie, monocitoză, cu creşterea consumului de oxigen al leucocitelor. În boala Basedow s-a constatat că formula leucocitară este modificată, prezentând neutropenie, limfocitoză şi monocitopenie în 2/3 din cazuri.

Monocitopenia constatată se poate explica prin cercetările lui Matsumara și colab.<sup>33</sup>, care subliniază rolul cheie a monocitelor în tireopatii autoimune. Ele sunt atrase din torrentul circulator în țesuturile tiroidiene de către citokinele MCP-1, (monocyte chemoattractant protein-1) și TGF-beta (transforming growth factor- beta), unde vor fi activate de M-CSF (monocyte stimulating factor). Toate cele trei citokine au fost puse în evidență în celulele foliculare tiroidiene umane.

Hrycek și colab.<sup>22,23,24</sup> au găsit la femei cu hipertiroidie (boala Graves, adenom toxic tiroidian) leucopenie cu neutropenie iar la hipotiroidie, monocitoză cu modificări ultrastructurale ale neutrofilelor în ambele grupe.

La pacienții cu boli tiroidiene autoimune, boala Basedow și Hashimoto, numărul total al leucocitelor arată o tendință de scădere. Numărul absolut al limfocitelor a crescut în măsură mică la basedowieni și nu s-a modificat în tiroidita Hashimoto, pe când în boala Basedow s-a constatat granulocitopenie.<sup>47</sup>

Granulocitopenia constatată la hipertiroidieni (boala Graves) se poate explica și prin creșterea numărului moleculelor de adeziune sICAM (soluble intercellular adhesion molecule-1) în aceste stări, ceea ce ușurează migrarea lor în țesuturi și exercitarea rolului lor fiziologic.<sup>2,45</sup>

Din contră, sub influența hormonilor tiroidieni, Bistriceanu și colab.<sup>4</sup> au observat leucocitoză cu neutrofilie.

În ce privește variația numerică a fagocitelor în hiper- și hipotiroidie, acestea prezintă valori contradictorii atât în cazul cercetărilor experimentale cât și în studiile clinice. Variația neconcordanță a numărului leucocitelor respectiv al formulei leucocitare din sângele circulant se poate explica prin modularea neuniformă a diferitelor faze parcurse de ele: producerea, maturizarea citodiabaza, prezența în circulație și migrarea în țesuturi.

#### Hormonii tiroidieni și celulele NK, K și LAK

Celulele NK, K și LAK constituie grupe aparte a limfocitelor, care nu au pe suprafața lor markeri caracteristici pentru limfocite T și B motiv pentru care sunt denumite și „celule nule”. Ele acționează nespecific, având un spectru larg de celule țintă, dar funcția fiziologică cea mai importantă este de a distruge nespecific celulele alterate sau infectate viral și celulele tumorale.<sup>10,11, 12,15,19,38</sup>

Relația dintre HT și aceste celule este bilaterală. Într-un fel HT modulează numărul și activitatea lor și invers, ele acționează asupra tirocitelor intervenind eventual în patogenia tiropatiilor autoimune.

Prima posibilitate este susținută de multe date dar ele sunt contradictorii.

Kinoshita și colab.<sup>25</sup> au urmărit efectul celulelor NK de origine splenică asupra carcinomului pulmonar Lewis la șoareci cu stări de hipo- și hipertiroidie. În urma tratamentului cu  $T_4$  și/sau tireostatice, activitatea lor a fost suprimată față de grupa de control. În caz de tratament cu  $T_4$ , activitatea lor nu a fost modificată.

Activitatea acestor celule a fost urmărită și în patologia umană. La pacienții cu boala Graves netratată, activitatea lor nu a prezentat diferență față de control. Pentru evaluarea efectului  $T_4$  asupra activității celulelor NK s-a produs un mediu cu  $T_4$  normal și cu  $T_4$  crescut. La grupa de control, activitatea celulelor NK a crescut atât în mediul cu nivel normal de  $T_4$  cât și în mediul cu nivel crescut de  $T_4$ , pe când la pacienții cu boala Graves nu s-a modificat. Rezultatele sugerează că la pacienții cu boala Graves celulele NK prezintă un defect în ceea ce privește răspunsul la acțiunea  $T_4$  in vitro<sup>30</sup>

Activitatea celulelor NK scade semnificativ la pacienții cu eutiroidie și cu oftalmopatie Graves fapt care se explică prin tulburarea eliberării NKCF (NK citotoxic factor) din celulele NK.<sup>41</sup> IL-12 este o citokină caracterizată recent ca factorul stimulator al celulelor NK.<sup>44</sup> S-a demonstrat recent de către Ajjan<sup>41</sup> că în culturi de celule tiroidiene obținute de la bolnavi cu gușă multinodulară, boala Graves, tiroidita Hashimoto acest efect este exprimat, deci HT pot stimula sinteza IL-12 și prin aceasta și formarea celulelor NK.  $T_3$  are un efect stimulator asupra celulelor LAK.

Nu numai activitatea celulelor ci și numărul lor în sângele circulant se modifică în boli tiroidiene.

Astfel, la pacienții cu gușă multinodulară, respectiv gușă multinodulară toxică, Corrales și colab.<sup>9</sup> au constatat creșterea numărului celulelor NK în sângele circulant, indiferent dacă gușa este normo- sau hiperfuncțională. Dimpotrivă, numărul celulelor NK la pacienții cu gușă difuză toxică a arătat o scădere în sângele circulant, această scădere fiind dependentă de evoluția bolii. Valorile au fost mai scăzute în caz de evoluție severă. Rezultatele determinărilor cantitative corelate cu semne clinice și cu alte date de laborator, reflectă severitatea bolii, starea apărării nespecifice și eficacitatea tratamentului.<sup>43</sup>

Există date care reflectă fenomenul invers, adică efectul acestor celule asupra tiroidei.

La pacienții cu boală tiroidiană autoimună activitatea celulelor NK este crescută, fapt ce se asociază cu exacerbarea bolilor tiroidiene autoimune, atât la bolnavii cu tiroidită Hashimoto cât și la cei cu boala Graves. Constatarea de mai sus sugerează că aceste celule au un rol important în controlul evoluției bolii autoimune tiroidiene.<sup>20</sup>

Prin cercetări experimentale pe șobolani s-a urmărit, in vitro, sensibilitatea celulelor insulare pancreatice și a tirocitelor față de activitatea litică a celulelor NK și a citokinelor lor, ca citolizina (performina) sau factorul citotoxic NK (NKCF) de origine splenică. Citolizina și NKCF au avut efecte citotoxice asupra celulelor insulare dar tirocitele au fost rezistente.<sup>26</sup>

În boli tiroidiene autoimune, din infiltratul tiroidian s-au putut evidenția celule progenitoare ale celulelor NK, respectiv  $T_c$ , fenomen care are importanță potențială în alterarea tisulară, care a fost mai puțin pronunțată în glanda bolnavilor cu boala Basedow decât la cei cu boala Hashimoto.<sup>31</sup>

În ceea ce priveşte relaţia dintre tiroidă şi celulele NK, rezultatele sunt contradictorii, menţionându-se că tirocitele sunt insensibile la acţiunea celulelor NK dar şi că intervin în patogenia bolilor tiroidiene autoimune, putând fi puse în evidenţă celule progenitoare în infiltratul tiroidian din tiroidita autoimună.

Terapia cu celulele LAK cauzează foarte frecvent hipotiroidie primară. Pentru elucidarea mecanismului posibil s-a investigat efectul IL-2 asupra funcţiei tiroidei în culturi celulare formate din foliculi tiroidei, în prezenţa sau absenţa limfocitelor autologe provenite din tiroidă. Prin acest model experimental s-a reprodus disfuncţia tiroidiană provocată de terapia cu celulele LAK. IL-2 inhibă funcţia tiroidei prin stimularea producţiei IFN-gama de către NK activate, care este o citokină cu efect inhibant asupra celulelor tiroidiene.<sup>40,44</sup> S-au tratat cu IL-2 în doză mare şi perioadă scurtă bolnavi canceroşi cu scopul de a genera in vivo celule LAK. În urma tratamentului a crescut enorm numărul celulelor NK şi LAK, fără nici o modificare a limfocitelor T şi B, a neutrofilelor şi a monocitelor. Concomitent, la unii bolnavi s-a semnalat hipotiroidie, dar fără efect citotoxic semnificativ.<sup>46</sup> Dimpotrivă, Matsubayashi<sup>32</sup> a demonstrat, în cercetări in vitro, că tirocitele nu sunt sensibile la acţiunea litică a celulelor LAK în bolile tiroidiene autoimune. Tratamentul cu IL-2 şi LAK la un bolnav cu cancer renal metastatic a dus la hipotiroidie cu regresia spontană a tumorii.<sup>3</sup> Nakanishi şi colab.<sup>37</sup> au arătat însă că T<sub>H</sub> are un efect imunostimulator, prin stimularea exprimării IL-2 receptor alfa la celule mononucleare şi formarea celulelor LAK în prezenţa IL-2.

S-a urmărit numărul şi comportarea celulelor K în diferite tireopatii. La bolnavii cu tiroidită subacută şi hipertiroidie, scade semnificativ procentajul celulelor K faţă de grupa de control. Cercetătorii sunt de părere că în serul acestor bolnavi se acumulează o proteină acidă imunosupresivă care ar fi responsabilă pentru scăderea numărului celulelor K.<sup>17</sup> Acelaşi autor<sup>16</sup> a constatat în faza acută a tiroiditei subacute şi la pacienţi cu boala Graves şi scăderea semnificativă a procentului şi numărului absolut al celulelor K.

Datele menţionate şi discutate confirmă că HT sunt implicaţi în modularea numărului şi activităţii leucocitelor cu rol în apărarea nespecifică. Problema este mult studiată, dar la ora actuală nu este încă pe deplin clarificată. Cu toate că rezultatele sunt parţial contradictorii, prin cele relatate am pus în evidenţă încă o faţetă a hormonilor tiroidei pentru care se acceptă în prezent un caracter multifuncţional.

## BIBLIOGRAFIE

1. AJAN RA et al - *Detection of IL-12, IL-13, IL-15 messenger ribonucleic acid in the thyroid of patients with autoimmune thyroid disease*, J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82:666-669
2. BALÁZS CS, KISS E - *Soluble intercellular adhesion molecule-1 (s-ICAM-1) in Graves' Disease*, Acta Microbiologica Immunologica Hungarica, 1994, 41:451-456
3. BESANA C, SABBADINI MG, COOTI C et al - *Autoimmune thyroiditis following interleukin-2 and LAK cell therapy for metastatic renal cell carcinoma: correlation with tumor regression*, Tumori (Italy), 1991, 17:339-342
4. BISTRICEANU M, GRIGORE D, PEREŞIANU D et al - *Imunopatologie sistemului endocrin*, Ed Oltenia Craiova, 1993, 112
5. BOJÁN F - *A macrophágok szerepe a tumorelles rezisztenciában*, Orvosképzés, 1976, 51:261-274
6. BURGER AG, PHILIPPE J - *Thyroid emergencies*, Baillieres Clin Endocrinol, Metab, 1992, 6:77-93
7. CHIRICUTA I, CRIŞAN MONICA - *Imunologia tumorilor maligne*, în: Chiricuţa I: Cancerologie vol I, 1984, 594
8. CORRALES JJ et al - *The relationship between hyperthyroidism and the distribution of peripheral blood T, NK and B lymphocyte in multinodular goiter*, Horm Metab Res, 1994, 26:104-108
9. CRON J, JANCSA P - *Role of phagocytic cells in cancer*, Folia Haematol Leipzig, 1981, 108:481-527
10. DEJICA D - *Tratat de imunologie clinică* vol I, Ed Dacia Cluj-Napoca, 1997, 73-74, 154-193
11. DELVES PJ, ROITT JM - *Advances in immunology: The immune system*. (First of two parts), N Engl J Med 2000, 343:37-39
12. DELVES PJ, ROITT IM - *Advances in Immunology: The Immune System* (Second of Two Parts), N Engl J Med 2000, 343:108-117
13. DOROFTEIU M - *Fagocitoza*, Clujul Medical, 1990, 58/3-4:195-201
14. DRUGĂRIN DOINA, NOVEANU LAVINIA - *Citokine*, în: Gluhovschi Gh: Actualităţi în imunologia clinică, Ed Helicon Timişoara, 1994, 33-98
15. FACHET J, MANDI B - *Az immunrendszer kóréletana*, în: Szollár L: Kórélettan, Ed Semmelweis Budapest, 1996, 61-104
16. FUKAZAVA H et al - *Peripheral K lymphocytes in patients with subacute thyroiditis*, Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi (Japan), 1984, 60:672-683
17. FUKAZAVA H et al - *The influence of immunosuppressive acidic protein on the activity of peripheral K-lymphocytes in subacute thyroiditis*, J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71:193-196
18. GEÇE A - *A gyulladás kóréletana*, în: Szollár L: Kórélettan, Ed Semmelweis Budapest, 1996, 106-133
19. GHILEZAN N - *Progrese în imunologia clinică şi tratamentele biologice ale cancerului*, în: Gluhovschi Gh: Actualităţi în imunologia clinică, Ed Helicon Timişoara, 1994, 193-222
20. HIDAKA Y et al - *Increase in peripheral natural killer cell activity in patients with autoimmune thyroid disease*, Autoimmunity (Switzerland), 1992, 11:239-246
21. HOLBAN RUXANDRA - *Sângele şi glandele endocrine*, Ed Acad RS România, 1962: 43-46, 52-54, 94-95, 104-105, 107, 161-162
22. HRYCEK A et al - *Peripheral blood phagocyte count and ultrastructure of neutrophils in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism*, Acta Haematol Pol, 1989, 20:206-213
23. HRYCEK A, KALINA Z - *Evaluation of the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils in patients with hyperthyroidism*, Endokrynol Pol, 1989, 40:15-24
24. HRYCEK A - *Functional characterization of peripheral blood neutrophils in patients with hyperthyroidism*, Folia Biol (Praha), 1995, 41:79-87
25. KINOSHITA S et al - *Effects of experimental hyper- and hypothyroidism on natural defence activities against Lewis lung carcinoma and its spontaneous pulmonary metastases in C57BL/6 mice*, Tokushima J Exp Med, 1991, 38:2:25-35
26. KITAGAWA Y et al - *Islets cells but not thyrocytes are susceptible to lysis by NK cells*, J Autoimmun (England), 1991, 4/5:703-716

27. KORCAKOVA L, PÁZOUREK J, JAROSIKOVA T et al – *Large granular lymphocytes in blood of healthy donors and patients with tumors*, Neoplasma, 1983, 30: 181
28. LANG I, FEKETF B, KALMÁR L et al – *Az antitest dependens celluláris citotoxycúás ADDC és klinikai vonatkozásai*, Orv Htl, 1977, 118:1585-1590
29. LASZLO ANNAMARIA, KUN I, ŠCHIOPU A et al – *Implicațiile hormonilor tiroidieni în apărarea nespecifică a organismului*, Revista de Medicină și Farmacie (Tg. Mureș), 1999, 451-4:83-89
30. LEE MS et al – *Defective response of natural killer activity to thyroxin in Graves disease*, Korean J Intern Med, 1990, 5:93-96
31. MARIOTTI S et al – *The autoimmune infiltrate of Basedow's disease: analysis of clonal level and comparison with Hashimoto thyroiditis*, Exp Clin Endocrinol (Germany), 1991,97-3:139-146
32. MATSUBAYASHI S – *Interleukin 2-activated killer cells do not mediate autologous thyrocyte lysis in autoimmune thyroid disease in vitro*, Thyroid (United States ), 1991,1:151-156
33. MATSUMARA M, BANBA N, MOTOHASHI S et al – *Interleukin-6 and transforming growth factor-beta regulate the expression of monocyte chemoattractant protein-1 and colony stimulatory factor in human thyroid follicular cells*, Life Sci (England), 1999, 65:PL129-135
34. MERKIEL KRYSZYNA, PROKOPOWICZ A, KOSENKIEWITZ A et al – *Nitroblue Tetrazolium in patients with breast cancer undergoing mastectomy and radiotherapy*, Folia Haematologica, 1985,112: 303-310
35. MILCU ȘT M – *Tratat de endocrinologie clinică* vol I, Ed Acad Române București, 1992, 233-297
36. MORARU I – *Imunologie*, Ed Medicală București, 1984, 84, 567
37. NARANISHI K, TANIGUCHI Y, ONJI M – *Triiodothyronine enhances expression of the interleukin-2 receptor alfa chain*, Endocr J (Japan), 1999, 46: 437-442
38. OLINESCU A – *Imunologie*, Ed didactică și pedagogică RA, București, 1995:69-95,109-114
39. OLINESCU A – *Un sindrom de autoagresiune granulocitară*, Rev Med Română, 1996,43:31-33
40. PÁR A – *Az interferonok biológiai sajátosságai*, Magyar Belorv Arch, 1995,48/2(suppl I):93
41. PEDERSEN BK et al – *Suppressed natural killer cell activity in patients with euthyroid Graves ophtalmopathy*, Autoimmunity (Switzerland), 1989, 2:291-298
42. PETRÁNYI GY – *Lymphocyták természetes citotoxycitásának sajátosságai, genetikája és klinikai jelentősége*, Orv Htl, 1979, 120:627-633
43. PODILLCHAR MD et al – *The determination of natural killer cells in the peripheral blood of patients with diffuse toxic goiter*, Vrach Delo, 1990, 5:51-52
44. SATO K et al – *Pathogenesis of autoimmune hypothyroidism induced by lymphokine-activated killer (LAK) cell therapy: in vitro inhibition of human thyroid function by interleukin-2 in the presence of autologous intrathyroidal lymphocytes*, Thyroid, 1993, 3:179-188
45. SONNET E, MASSART C, GIBASSIER J et al – *Longitudinal study of soluble intercellular adhesion molecule-1 (s-ICAM-1) in sera of patients with Graves disease*, J Endocrinol Invest (Italy), 1999, 22:430-435
46. SZABÓ I – *Az emberi szervezet alapvető életműködése: a vér és a vérkeringés*, Dacia Könyvkiadó, Cluj-Napoca, 1983, 57
47. TANAKA I – *Changes of peripheral mononuclear cell subpopulations in autoimmune thyroid diseases*, Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi, 1985, 61:714-723
48. TAPIA G et al – *Kupffer cell function in thyroid hormone - induced liver oxidative stress in the rat*, Free Radic Res, 1997,26:267-279
49. VOICULESCU C, RADU N – *Antibioticele și imunitatea*, Ed Medicală București, 1987, 61
50. WALL JR et al – *Effect of experimental hyper- and hypothyroidism on number of blood mononuclear cells and immune function in rats and guinea pigs*, J Endocrinol, 1981,91:61-67

## Markerii inflamației de grad scăzut și accidentele cardiovasculare

Diana Pop Petre, Terezia Crăciun Mureșan, D. Bratu

Un proces inflamator sistemic de intensitate scăzută reprezintă o parte integrantă a aterogenezei. Datele din literatura de specialitate sprijină ideea existenței unor procese legate de inflamația de grad scăzut, care pot fi relevante pentru boala coronariană ischemică. De aceea este posibil ca evaluarea unui răspuns inflamator, prin determinarea reactanților de fază acută să amelioreze posibilitatea prevederii unui accident cardiac coronarian, atât la persoanele cu antecedente de cardiopatie ischemică, cât și la persoanele fără astfel de antecedente. În prezent studiile arată că prin evaluarea profilului lipidic standard, determinarea concentrațiilor de proteină C-reactivă poate contribui la ameliorarea anticipării accidentelor cardiovasculare. Intervenția asupra răspunsului imun sau întreruperea leziunilor tisulare inflamatorii de grad scăzut, asociate cu creșterea proteinei C-reactive ar putea oferi noi strategii de prevenție și tratament al accidentelor cardiovasculare. Cuvinte cheie: inflamația de grad scăzut, proteina C-reactivă, accidentele cardiovasculare

*A low intensity systemic inflammatory process represents part of the atherogenesis. Dates from the literature supports the idea of the existence of processes related to the low-grade inflammation, which could be relevant for the ischaemic heart disease. It is possible that the evaluation of an inflammatory response could increase the possibility of prevention of a coronary accident by determining the acute phase reactants, both in persons with or without ischaemic heart disease history. The studies show that by the evaluation of the standard lipidic profile, the C-reactive protein level evaluation could contribute to the increase of anticipation of cardiovascular accidents. The intervention on the immune response or the stoppage of the low-grade inflammatory lesions associated with high C-reactive protein could offer new strategies in the prevention and treatment of cardiovascular accidents.*

**Key words:** low-grade inflammation, C-reactive protein, cardiovascular accidents

Procesul inflamator este o parte integrantă a aterogenezei, dar nu se cunoaște încă mecanismul lui de acțiune. Inflamația peretelui vascular joacă un rol esențial nu numai în inițierea și evoluția aterosclerozei, dar și în erodarea sau fisurarea plăcilor de aterom și eventual chiar în ruperea acestora.<sup>13,27</sup> Mai mult, cercetările recente au evidențiat că diferiții markeri ai inflamației sistemice pot anticipa producerea ulterioară a accidentelor cardiovasculare (infarctul miocardic acut, accidentul vascular cerebral sau sindromul de ischemie periferică acută în evoluția aterosclerozei obliterante a membrelor inferioare), atât la bărbați, cât și la femei. Majoritatea cercetărilor se referă la rolul pe care îl joacă în afecțiunile coronariene, fibrinogenul, o proteină de

fază acută.<sup>9,12</sup> Au fost asociați unui risc crescut de producere a accidentelor cardiovasculare și alți factori de fază acută, cum ar fi proteina C-reactivă, proteina serică amidoid A, albumina serică și numărul de leucocite. Acești markeri ai inflamației pot fi indicatori și a unui proces infecțios cronic (infecția cu *Chlamydia pneumoniae* sau infecția gastrică cronică cu *Helicobacter pylori*), care probabil poate fi corelat cu riscul de producere a unui accident cardiovascular.<sup>19</sup>

În timpul răspunsului inflamator acut lezarea tisulară sau la infecția cu *Chlamydia pneumoniae* sau infecția gastrică cronică cu *Helicobacter pylori*, concentrațiile circulante ale proteinei C-reactive, ale proteinei serice amidoid A, ale albuminei serice, precum și numărul de leucocite pot fluctua în limite largi.<sup>2,20</sup> Concentrațiile plasmatice ale proteinei C-reactive și ale proteinei serice amidoid A pot crește de aproximativ 10000 de ori, numărul de leucocite poate crește de aproximativ 3 ori, iar concentrația serică de

albumină poate să scadă cu aproximativ 20%. În ultimii ani acești markeri inflamatori de fază acută au fost considerați și markeri ai unor modificări sistemice discrete, dar persistente, ai unei inflamații de grad scăzut. Concentrațiile circulante pe termen lung ale acestor markeri demonstrează că ei concordă cu nivelurile sanguine ale colesterolului și cu valorile tensiunii arteriale. Astfel, proteina C-reactivă plasmatică și alți markeri ai inflamației de grad scăzut pot prognoasta riscul crescut de producere al accidentelor cardiovasculare, dar nu se știe dacă această asociere este sau nu cauzală.<sup>5,16</sup>

Studiile experimentale sugerează că proteina C-reactivă poate contribui direct la lezarea vasculară fiind decelată frecvent în plăcile aterosclerotice, având capacitatea de a stimula producerea de factori tisulari de către macrofage și rol în activarea complementului după legarea de LDL-colesterol neoxidat, parțial degradat, dar, nu există dovezi directe care să susțină o asemenea implicare. Este nevoie de efectuarea unor studii care să stabilească evidenta scădere a proteinei C-reactivă după tratamentul cu medicamente hipolipemiente din grupa statinelor.<sup>24</sup>

Proteina C-reactivă, clasică proteină de fază acută a fost asociată cu accidentele cardiovasculare înregistrate în rândul pacienților cu afecțiuni cardiace coronariene în urma studiilor epidemiologice, ea fiind un marker nespecific al proceselor inflamatorii și un indicator prognostic promițător pentru pacienții cu angină pectorală instabilă. O concentrație serică crescută a acesteia prognozează un final nefericit pentru pacienți, independent de simptomele clinice și de semnele electrocardiografice. Astfel, concentrația serică a proteinei C-reactive în momentul eliberării pare să fie cel mai bun marker, valorile mari sugerând o instabilitate persistentă într-o placă coronariană fisurată. Deși o asemenea asociere este susținută de datele epidemiologice, nu se știe dacă ea reflectă sau nu o relație cauzală. S-a sugerat că prin diverse mecanisme proteina C-reactivă ar putea fi direct corelată cu procesul de aterogeneză (ar lega lipoproteinele cu densitate joasă, ar stimula producția de factor tisular sau ar media lezarea tisulară prin activitatea sistemului complementului).

Danesh J. și colaboratorii, în cercetările lor obțin rezultate care confirmă constatările anterioare, și anume o dublare a riscului de producere a unor accidente cardiovasculare asociat cu o creștere fie ea și ușoară a concentrațiilor proteinei C-reactive. Aceste studii concluzionează că un răspuns inflamator sistemic, de intensitate scăzută reprezintă o parte integrantă a aterogenezei. Este posibil ca evaluarea acestui răspuns prin determinarea proteinei C-reactivă să amelioreze posibilitatea anticipării unui accident coronarian. Alți autori (Ridker P. și colaboratorii) în studiile lor au arătat că prin evaluarea profilului lipidic standard, determinarea concentrațiilor proteinei C-reactive îmbogățește informațiile privind factorii de risc cardiovascular.<sup>22</sup>

Care sunt factorii implicați în declanșarea răspunsului inflamator este o întrebare la care în prezent este greu de răspuns. Citokinele (interleukina-6 și factorul de necroză tisulară) inițiază producerea proteinei C-reactive de către ficat, studiile recente arătând asocierea dintre concentrațiile plasmatică ale citokinelor și riscul de producere al infarctului miocardic acut și al decesului prin boala cardiacă coronariană.<sup>26</sup> Au fost constatate aceleași asocieri între afecțiunile cardiace coronariene și moleculele de adeziune de tipul moleculei de adeziune intercelulară-1 și selectinei E, care leagă celulele sanguine de endoteliu și reprezintă una dintre căile precoce ale procesului de aterogeneză.<sup>14,30</sup>

Producerea proteinei C-reactive este însă o reacție nespecifică nu numai la leziunea tisulară, ci și la infecții.<sup>3</sup> Primele observații privind o posibilă legătură între infecția cu *Chlamydia pneumoniae* și boala cardiacă ischemică s-au obținut pe baza unor studii publicate în anul 1988 ale colectivului condus de către Saikku P., care a raportat concentrații crescute ale anticorpilor de tip IgG și IgA apărute în urma infecției produse de *Chlamydia pneumoniae*, asociată cu creșterea de 4 ori a riscului de infarct miocardic acut și angină pectorală.<sup>28,29</sup> O creștere de 2 ori a riscului de cardiopatie ischemică a fost raportată de către colectivul condus de Cook P.J.<sup>1</sup> Astfel, s-a sugerat existența unor asocieri semnificative între semnele infecției cronice cu *Chlamydia pneumoniae* și diferite manifestări ale bolii cardiace ischemice (angina pectorală, anomaliile eliectrocardiografice, stenoza coronariană, angina pectorală instabilă sau infarctul miocardic acut).<sup>1,15</sup> Această asociere nu înseamnă cauzalitate, ci s-ar putea ca infecția cronică cu *Chlamydia pneumoniae* să fie doar un "spectator inocent". Cu toate acestea *Chlamydia pneumoniae* este prezentă frecvent în macrofagele și monocitele de la nivelul plăcii ateromatoase, nu însă și în monocitele circulante, ceea ce indică faptul că placa ateromatoasă atrage într-un fel sau facilitează multiplicarea *Chlamydia pneumoniae* în macrofage. Prezența macrofagelor implică un răspuns inflamator și se știe că modificările inflamatorii pot deteriora suprafața plăcii ateromatoase ducând la ruperea ei și la tromboză.<sup>8</sup> Asemenea mecanisme pot sta la baza rolului infecției cronice cu *Chlamydia pneumoniae* în accelerarea evenimentelor coronariene acute.

Deși studiile recente nu au evidențiat nici o astfel de asociere sau au observat doar corelații fără semnificație statistică, în leziunile aterosclerotice a fost depistată prin diverse metode bacteria *Chlamydia pneumoniae* al cărei AND circulant a fost evidențiat la pacienții cu ateroscleroză.<sup>14,21</sup> La iepuri inocularea nazală cu *Chlamydia pneumoniae* s-a asociat cu ateroscleroză extinsă sugerând implicarea acestui agent microbial în etiologia aterosclerozei.

Recent Wald N.J. și colaboratorii au studiat asocierea dintre datele serologice care evidențiază infecția cu *Chlamydia pneumoniae* și mortalitatea prin

cardiopatie ischemică în rândurile unui lot de bărbați de vârstă medie, activi profesional, studiu care nu a evidențiat nici o relație semnificativă între infecția cu această bacterie și cardiopatia ischemică.<sup>32</sup> Rezultatele la care s-a ajuns nu concordă cu creșterea de 20 ori a riscului asociat cu markerii infecției cu Chlamydia pneumoniae din țesuturile aterosclerotice observat în studiile retrospective elaborate în secțiunile de anatomie patologică.

Studiul care pune în legătură semnele serologice ale infecției cu Chlamydia pneumoniae și riscul mortalității cardiovasculare independent de factorii convenționali de risc cardiovascular a fost acela a lui Strachan D.P. și colaboratorii publicat în anul 1999.<sup>30</sup> Autorii nu au descoperit o asociere între ischemia cardiacă și titrul anticorpilor de tip IgG, dar au găsit o asociere semnificativă între titrul anticorpilor de tip IgA, prevalența și fatalitatea cardiopatiei ischemice. O explicație posibilă ar fi aceea că răspunsul imun și inflamația locală indusă de Chlamydia pneumoniae sunt mai importante decât prezența microorganismului în pereții arteriali. Titrul anticorpilor de tip IgA poate fi un semn relevant al unui răspuns imun persistent, care poate crește riscul rupturii plăcii aterosclerotice, dar reduce viabilitatea Chlamydiei pneumoniae în țesutul arterial. Tratamentele acestei infecții la pacienții cu ischemie cardiacă stabilă poate să influențeze rata de supraviețuire pe termen mai lung.<sup>11,17</sup> În acest studiu au fost investigate și numeroase mecanisme biologice presupuse a face legătura între Chlamydia pneumoniae și boala cardiacă ischemică. Vâscozitatea plămâii pare a fi singurul mecanism care să corespundă. Autorii nu confirmă rezultatele anterioare referitoare la o asociere între titrul de anticorpi de tip IgG și creșterea concentrației de fibrinogen. În ceea ce privește efectele infecției cu Chlamydia pneumoniae asupra concentrațiilor lipidelor circulante, rezultatele studiului concluzionează că un atare mecanism nu poate exista între această infecție și cardiopatia ischemică.

Astfel, toate studiile publicate sugerează că nu sunt disponibile date convingătoare care să susțină o relație causală puternică și independentă între dovezile serologice ale infecției cu Chlamydia pneumoniae și cardiopatia ischemică. Cu toate acestea datele nu exclud existența unei oarecare asocieri și nici faptul că o infecție ar putea iniția un accident acut la pacienții cu cardiopatie ischemică.

În ceea ce privește asocierea proteinelor de fază acută și datele serologice care să ateste infecția gastrică cronică Helicobacter pylori nu s-a constatat nici o asociere semnificativă.<sup>18</sup> Conceptul manifestărilor extragastrice ale infecției cu Helicobacter pylori a fost emis în anul 1993, realizându-se un număr mare de studii asupra acestui interesant domeniu. În prezent Helicobacter pylori este considerat similar cu alți agenți care produc infecții cronice, cum ar fi Chlamydia pneumoniae, citomegalovirusul și virusurile herpetice. Se știe că răspunsul imunologic al gazdei împotriva Helicobacter pylori joacă un rol important în

producerea leziunilor mucoasei gastrice, în special prin eliberarea de citokine și prin autoanticorpi împotriva H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-azei din celulele gastrice. Întrucât este încă neclar cum acționează bacteria la distanță de infecția primară, mecanismele imunologice au fost propuse pentru a explica apariția manifestărilor extragastrice ale infecției cu Helicobacter pylori. S-a emis ipoteza că eliberarea cronică, masivă de mediatori inflamatori sau mai probabil mecanisme de reacție încrucișată între bacterie și antigenii extragastrici ar putea fi mecanismul prin care Helicobacter pylori ar afecta organele extragastrice. Cercetările din ultimul an au studiat și interesanta ipoteză a agenților infecțioși care ar acționa ca trigger pentru aterogeneză.

Începând cu anul 1998 studiile epidemiologice au semnalat asocierea dintre seropozitivitatea pentru infecția cu Helicobacter pylori și boala cardiacă vasculară.<sup>4</sup> Această asociere este slab pozitivă, dar sugerează că infecția cu Helicobacter pylori ar putea fi o cauză evitabilă de boală cardiacă coronariană. Studiul lui Danesh J. și colaboratorii privind infecția cu Helicobacter pylori și apariția precoce a infarctului miocardic, concluzionează asupra unei asocieri moderate între seropozitivitatea pentru această infecție și boala cardiacă coronariană, în special la vârsta tânără.<sup>7</sup> Același autor într-un studiu ulterior asupra inflamației de grad scăzut și bolii coronariene arată că valorile reactanților de fază acută sunt asociate unele cu altele și cu riscul viitor de boală coronariană. Pentru a determina ce factori pot declanșa inflamația de grad scăzut cu câțiva ani anterior debutului bolii coronariene, autorii au studiat și factorii de risc cardiovascular clasici, paralel cu semnele serologice ale infecției cronice cu Helicobacter pylori și Chlamydia pneumoniae. Nici un factor de risc cardiovascular nu a fost corelat puternic cu markerii inflamației. Puterea asocierii bolii coronariene cu concentrațiile de proteină C-reactivă și proteină serică amiloid A pare comparabilă cu aceea a unor factori de risc precum concentrația sanguină de fibrinogen. Deși studiile experimentale sugerează că proteina C-reactivă poate contribui direct la lezarea vasculară (decelarea sa de a stimula producerea de factori tisulari de către macrofage și rolul său în activitatea complementului după legarea de LDL-colesterol neoxidat, parțial degradat) nu există dovezi directe să susțină o asemenea implicare.<sup>10</sup>

Datele din literatura de specialitate privind inflamația de grad scăzut și boala coronariană sugerează că procesul de inflamație de grad scăzut poate fi relevant pentru cardiopatia ischemică.<sup>6</sup> Un răspuns inflamator sistemic, de intensitate scăzută reprezintă o parte integrantă a procesului de aterogeneză și e posibil ca evaluarea acestuia prin determinarea proteine C-reactive să amelioreze posibilitatea anticipării unui accident coronarian ulterior. Intervenția asupra răspunsului inflamator sau întreruperea leziunilor tisulare ar putea oferi noi strategii de prevenție și

tratament al bolilor cardiovasculare. Există posibilitatea ca în funcție de prezența markerilor circulanți ai inflamației prescrierea medicamentelor hipolipemiante, a inhibitorilor de ciclooxigenază sau a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei să fie ajustată. Având în vedere faptul că boala cardiacă ischemică continuă să reprezinte cea mai frecventă cauză de deces pe întregul glob, trebuie să acordăm o importanță deosebită oricărei posibilități noi de profilaxie și tratament al acestei afecțiuni.

## BIBLIOGRAFIE

1. COOK PJ, HONEYBOURNE D, LIP CYH et al - *Chlamydia pneumoniae and acute arterial thrombotic disease*, Circulation, 1995, 92:3148-3149
2. DANESH J, COLLINS R, APPLEBY P et al - *Fibrinogen, C reactive protein, albumin or white cell count meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease*, JAMA, 1998, 279:1477-1482
3. DANESH J, COLLINS R, PETO R - *Chronic infection and coronary heart disease is there a link?*, Lancet, 1997, 350:430-436
4. DANESH J, PETO R - *Risk factors for coronary heart disease and infection with Helicobacter pylori: meta-analysis of 18 studies*, BMJ, 1998, 316:1130-1132
5. DANESH J, WHINCUP P, LENNON L et al - *Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and up-dated meta-analyses*, BMJ, 2000, 321:199-204
6. DANESH J, WHINCUP P, WALKER MARY et al - *Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and undated metaanalyses*, BMJ, 2000, 321:199-201
7. DANESH J, YOUNGMAN LINDA, CLARK SARAH et al - *Helicobacter pylori infection and early onset myocardial infarction: case-control and sibling pair study*, BMJ, 1999, 319:1157-1162
8. DAVIES MJ - *Acute coronary thrombosis: the role of plaque disruption and its imutation and prevention*, Eur Heart J, 1995, 16:3-7
9. ERNST B, KOENIG W - *Fibrinogen and cardiovascular risk*, Vasc Med, 1997, 2:115-125
10. GRISELLI M, HERBERT J, HUTCHINSON WL et al - *C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction*, J Exp Med, 1999, 190:1733-1739
11. GUPTA S, LEATHAM EW, CARRINGTON D et al - *Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction*, Circulation, 1997, 96:404-407
12. HAVERKATE J, JUHAN-VAGUE I, VAN DE LOO J et al - *Is the increase of fibrinogen a cardiovascular risk factor associated with acute phase reaction? Fibrinogen a "new" cardiovascular risk factor*, 1992, Vienna, Blackwell M Zz W, 298-300
13. KOENIG W - *Heart disease and the inflammatory response*, BMJ, 2000, 321:187-188
14. KUO CC, SHOR A, FUKUSHI H et al - *Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries*, J Infect Dis, 1993, 167:841-847
15. MENDALL MA, CARRINGTON D, STRACHAN D et al - *Chlamydia pneumoniae risk factors for seropositivity and association with coronary heart disease*, J Infect Dis, 1995, 30:121-128
16. MENDALL MA, PATEL P, BALLAM L et al - *C-reactive protein: determinants and relation to cardiovascular risk factors*, BMJ, 1996, 312:1061-1065
17. MUHLESTEIN JB, ANDERSON JL, HAMMOND EH et al - *Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model*, Circulation, 1998, 97:633-636
18. PASCERI V, CAMMAROTA G, PATTI G et al - *Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischaemic heart disease*, Circulation, 1998, 97:1675-1679
19. PATEL P, MENDALL MA, CARRINGTON D et al - *Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infection with coronary heart disease and cardiovascular risk factors*, BMJ, 1995, 311:711-714
20. PHILLIPS AN, NEATON JD, COOK DG et al - *Leukocyte count and risk of coronary heart disease*, Am J Epidemiol, 1992, 136:59-70
21. RAMIREZ JA - *Isolation of Chlamydia pneumoniae from the coronary artery of a patient with atherosclerosis*, Ann Intern Med, 1996, 125:979-982
22. RIDKER PM, GLYN RJ, HENNEKENS CH - *C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL-cholesterol in determining risk of first myocardial infarction*, Circulation, 1998, 97:2007-2011
23. RIDKER PM, HENNEKENS CH, ROITMAN-JOHSON B et al - *Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men*, Lancet, 1998, 351:88-92
24. RIDKER PM, RIFAI N, PFEFFER MA - *Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein*, Circulation, 1999, 100:230-235
25. RIDKER PM, RIFAI N, PFEFFER MA et al - *E for the cholesterol and recurrent events (CARE) investigators. Elevation of tumor necrosis factor alfa and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction*, Circulation, 2000, 101:2149-2153
26. RIDKER PM, RIFAI N, STAMPFER M et al - *Plasma concentration of interleukina-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men*, Circulation, 2000, 101:1767-1772
27. ROSS R - *Atherosclerosis: an inflammatory disease*, N Engl J Med, 1999, 340:115-121
28. SAIKKU P - *Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis - an update*, Scand J Infect Dis, 1997, 104:53-56
29. SAIKKU P, LEINONEN M, TENKANEN L et al - *Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki heart study*, Ann Intern Med, 1992, 116:273-279
30. STRACHAN DP, CARRINGTON D, MENDALL MA et al - *Relation of Chlamydia pneumoniae serology to mortality and incidence of ischaemic heart disease over 13 years in the Caerphilly prospective heart disease study*, BMJ, 1999, 318:1035-1040
31. THORN DFI, GRAYSTON JT, SISCOVICK DS et al - *Association of prior infection with Chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary heart disease*, JAMA, 1992, 268:68-72
32. WALD NJ, LAW MR, MORRIS JK et al - *Chlamydia pneumoniae infection and mortality from ischaemic heart disease: large prospective study*, BMJ, 2000, 321:204-207

## Sterilitatea feminină: chirurgia reparatorie în epoca tehnicilor de reproducere asistată

L. Pușcașiu

Progresele teoretice și tehnologice ale ultimilor ani au generat modificări esențiale în tratamentul sterilității. Apariția și răspândirea centrelor care practică tehnici de reproducere asistată, inclusiv în țara noastră a schimbat radical definiția succesului în chirurgia reproductivă, care până nu demult reprezenta singura șansă pentru pacientele cu sterilitate de cauză tubară.

Pe de altă parte, progresele laparoscopiei operatorii în sterilitate, cu rezultate promițătoare mai ales în cazuri selecționate au condus la ideea că tehnicile de reproducere asistată și chirurgia laparoscopică în sterilitate trebuie privite ca atitudini complementare și nu competitive.

Scopul lucrării de față este acela de a prezenta considerațiile care influențează în prezent decizia alegerii uneia sau celeilalte modalități de tratament.

**Cuvinte cheie:** sterilitate, laparoscopie, fertilizare in vitro

*The last years have witnessed significant advances in field of human reproduction and reproductive surgery, developments that have been responsible for a dramatic change in our approach to the infertile couple. In vitro fertilization originally was developed to treat infertile women with irreversible tubal damage. Technological advances and new laboratory techniques have expanded the indications for in vitro fertilization. We do not consider reproductive surgery and in vitro fertilization as competitive but rather as complementary options toward achieving a healthy baby. It is the purpose of this article to suggest how nontechnical and purely technical considerations will influence the choice and results of treatment.*

**Key words:** infertility, operative laparoscopy, in vitro fertilization

**S**terilitatea este azi o problemă care afectează cuplurile pretutindeni în lume.

Sterilitatea este definită ca incapacitatea unui cuplu de a obține o sarcină după 12 luni de viață sexuală neprotejată. Este o condiție care afectează aproximativ 10% din cupluri, cu o incidență anuală de 1,6 la 1000 de cupluri.<sup>29</sup>

Chiar dacă estimarea prevalenței sale este dificil de făcut, variind de la o regiune la alta se consideră că aproximativ 8% din cupluri au o problemă de infertilitate pe parcursul perioadei reproductive a existenței lor.<sup>36</sup>

Dacă extrapolăm acest procent la populația generală obținem o cifră situată între 50 și 80 de milioane de persoane care au probabil o problemă de infertilitate și care le aduce importante probleme, cu suferință personală și afectarea vieții de familie.

Se consideră totodată că 2 milioane de noi cupluri se adaugă anual și că această cifră este în continuă

creștere. Dacă comparăm această cifră cu cea a estimării de 5,9 milioane de noi cazuri de cancer care apar anual putem întrezări impactul pe care infertilitatea îl are asupra sistemului de sănătate al unei țări.<sup>36</sup>

Deși populația planetei este încontinuuă creștere fertilitatea generală a populației este în scădere.

Astfel, un studiu național pe teritoriul Statelor Unite estima în 1988 că 8,4% din femeile între 15 și 44 de ani (adică 4,9 milioane de femei) sunt în imposibilitatea de a obține o sarcină. Dintre acestea 2,2 milioane prezentau sterilitate primară iar 2,7 milioane sterilitate secundară.<sup>30</sup>

Aproximativ 25% din femeile trec printr-un episod de infertilitate într-un anumit punct al vieții lor reproductive.

Din 1988 problema sterilității s-a amplificat prin aceea că sunt mai multe femei infertile în populație. Creșterea numărului femeilor între 35 și 44 de ani conduce la creșterea cu 37% a numărului femeilor fără copii în această grupă de vârstă.<sup>36</sup>

În plus, numărul cuplurilor infertile care se adresează medicului pentru tratament este mult mai ridicat astăzi decât în urmă cu 50 de ani când subiectul era considerat un tabu.

Din cauza variatei etiologii a sterilității, investigarea ei necesită o metodologie rapidă, exactă, neinvazivă și nu în ultimul rând cât mai puțin costisitoare.

De succesul a 4 evenimente depinde apariția unei sarcini:

- gametogeneza (ovulația și spermatogeneza);
- transportul gameților (feminin și masculin);
- fertilizarea și transportul embrionului;
- implantația.

Investigarea cuplului infertil trebuie să identifice disfuncționalitățile care apar în unul sau mai multe dintre aceste evenimente. Trebuie însă remarcat că multe din fenomenele implicate în reproducerea umană nu sunt încă accesibile investigației sau sunt incomplet cunoscute.

În ultimii 20 de ani apariția laparoscopiei și a complexelor dozări hormonale prin metode radioimune au generat importante progrese în investigarea și tratamentul sterilității.

Laparoscopia a fost introdusă în ginecologie mai întâi ca un instrument de diagnostic. Popularitatea ei a început să crească inițial în rândul ginecologilor de limbă engleză datorită succesului de care s-a bucurat sterilizarea chirurgicală la cerere prin ocizie tubară pe cale laparoscopică.

Dar entuziasmul inițial nu s-a extins și asupra altor procedee operatorii. Acest lucru s-a produs însă în ultimii 15 ani, dintre endoscopiști, ginecologilor revenindu-le meritul de a fi trecut de la laparoscopia diagnostică la cea terapeutică.

Astfel în 1988 Dubois în Europa și Nežhat în Statele Unite realizează lanțul imagistic: conectând o videocameră la laparoscop obține pe monitorul TV imaginea organelor abdominale. Cu toate că intervențiile devin astfel mai fezabile, scepticismul general este încă mare, noutatea tehnică părând puțin atractivă.

Începutul deceniului 9 va fi acela care va consacra însă laparoscopia operatorie și aceasta datorită unui complex de împrejurări în care includem: apariția frecventă de videofilme la congresele de chirurgie, fapt ce a dus la popularizarea eficientă a metodei, progresele impresionante ale industriei biomedicale, cu acerba concurență între firmele producătoare, au dus la mari progrese în instrumental, calitatea imaginii și siguranța actului chirurgical.

Nu în ultimul rând, mijloacele mass-media care au prezentat progresele chirurgiei laparoscopice cu mare impact asupra publicului, care sedus de rezultatele estetice și de evoluția post-operatorie facilă, a început să solicite tot mai mult acest procedeu.

În ginecologie, primele laparoscopii operatorii descrise au fost acelea care vizau refacerea fertilității după leziuni tubo-peritoneale, domeniu în care se considera că standardul îl reprezintă tehnicile de microchirurgie.<sup>10, 14, 37, 40</sup>

La ora actuală însă se consideră că performanțele laparoscopiei operatorii sunt comparative cu ale microchirurgiei prin laparotomie având în plus avantaje estetice, de recuperare post-operatorie și financiară.<sup>4, 15, 19, 23</sup>

În sterilitatea de cauză tubo-peritoneală primele studii au fost publicate de Gomel în 1977, pe un lot de

33 de paciente din care 24 au fost urmărite peste un an postoperator, obținându-se o rată a sarcinilor de 59%.<sup>24</sup>

Același autor mai publică apoi un studiu în care 37 de paciente au fost urmărite peste 18 luni post-operator, raportând un număr de 20 de sarcini intrauterine (57%) și 2 sarcini ectopice.<sup>22</sup>

În 1979 Mettler raportează 36% sarcini obținute pe un lot de 20 de paciente la care s-a practicat adezioliza laparoscopică peritubară și 21% sarcini la un lot de 19 paciente la care a efectuat ovarioliza. Studiul nu precizează localizarea anatomică a aderențelor și nici evoluția acestor sarcini.<sup>31</sup>

În 1983 Gomel raportează un lot de 93 de paciente la care a efectuat salpingo-ovarioliză. Dintre acestea 79 aveau aderențe perianexiale severe iar 13 moderate, cu imposibilitatea captării ovulului de către fimbrii. Toate pacientele din acest lot aveau o durată a sterilității de minimum 20 de luni. După o perioadă de urmărire de 9 luni, 57 de paciente au avut o sarcină intrauterină (62%) din care au rezultat 54 de nașteri cu feți vii (59%) iar 5 au fost sarcini extrauterine.<sup>22</sup> Aceste date reflectă rezultate similare cu cele raportate după microchirurgia prin laparotomie.

În 1983 Favez raportează un procent de 56% sarcini intrauterine pe un lot de 50 de paciente<sup>11</sup> iar Bruhat obține 52% sarcini într-un grup de 93 de paciente dar în nici unul dintre aceste studii nu se specifică rezultatele acestor nasteri.<sup>7</sup>

Procentul de sarcini ectopice de 4-7,5% prezent în aceste studii, ca urmare a intervenției arată că apariția aderențelor peritubare se asociază frecvent cu leziuni ale endotelului tubar.

În 1990 un autor canadian publică rezultatele unui studiu multicentric, controlat, randomizat, în cazul aderențelor perianexiale, studiu care urmărește evaluarea indicelui de sarcini la un lot tratat laparoscopic prin salpingo-ovarioliză, respectiv un alt lot fără tratament. După 2 ani de urmărire procentul de sarcini a fost de 45% la cele 69 de paciente tratate, respectiv de doar 16% la cele 78 de paciente fără tratament, date care pledează ferm pentru valoarea salpingo-ovariolizei în cazul aderențelor perianexiale.<sup>39</sup>

Într-un studiu publicat de Gomel în 1983 privind rezultatele fimbrioplastiei, acesta prezintă un procent de 48% sarcini intrauterine într-un lot de 40 de paciente și 2 sarcini extrauterine<sup>22</sup> iar Mettler raportează 31% sarcini pe un grup de 51 de femei, nici unul din aceste studii neprecizând localizarea procesului patologic și rezultatele acestor sarcini.<sup>31</sup>

Dubuisson în 1990 publică rezultatele unui studiu în care a urmărit 31 de paciente la care a practicat fimbrioplastie: după 18 luni, 8 paciente (25,8%) au obținut sarcini intrauterine și în 4 cazuri (12,9%) au apărut sarcini ectopice.<sup>17</sup>

Aceste studii au fost studii necontrolate, rezultatele lor fiind apropiate celor obținute prin microchirurgie pe cale clasică.

Rezultatele neosalpingostomiei pe cale laparoscopică au fost inițial publicate în 1977 dar pe loturi mici. În studiul lui Mettler, 10 din cele 38 de

paciente urmărite au obținut o sarcină după neosalpingostomie, neprecizându-se însă locul leziunii și nici rezultatele acestor sarcini.<sup>31</sup>

Un studiu francez din 1991 efectuat pe un lot de 87 de paciente atesta 29 de sarcini intrauterine respectiv 6 ectopice.<sup>9</sup>

Dubuisson publică un studiu cuprinzând 34 de neosalpingostomii soldate cu 10 (29,4%) sarcini intrauterine și o sarcină extrauterină. În acest studiu pacientele au fost divizate în 4 subgrupuri potrivit unui scor tubar de gravitate a leziuni tubare.<sup>17</sup>

Rezultatele reproductive după chirurgia laparoscopică în endometrioză asociată cu sterilitatea au fost de asemenea încurajatoare, dovedindu-se superioare atât chirurgiei clasice prin laparotomie cât și tratamentului medicamentos.<sup>1,20,33</sup>

Acest val de entuziasm a dus la o explozie a abordului laparoscopic susținută și de progresele continue ale tehnologiei medicale în domeniu. Însă și cealaltă față a medaliei a apărut: rata mare a intervențiilor a dus la apariția tot mai frecventă a complicațiilor pe de o parte iar pe de altă parte tot mai multe asociații profesionale și forumuri științifice au ridicat problema superiorității reale a laparoscopiei impunând studii randomizate care să dovedească această superioritate.<sup>3,26</sup>

Problema s-a modificat odată în plus la nașterea în 1978 a Louisei Brown, primul om născut după fertilizare in vitro. De atunci apariția și apoi răspândirea centrelor care practică reproducerea asistată, mai ales fertilizarea in vitro cu transfer de embrioni este în continuă creștere, inclusiv în țara noastră.

Astfel într-un raport mondial publicat în decembrie 2001 cu ocazia celui de-al 17-lea Congres Mondial de Fertilitate și Sterilitate de la Melbourne, Australia se relatează despre rezultatele reproductive din 1504 clinici din 44 de țări, raportul anterior din 1995 înregistrând doar 775 de clinici. Acest raport înregistrează datele obținute după 388.303 proceduri, cu o creștere de 77% față de raportul din 1995.

În privința rezultatelor fertilizării in vitro cu transfer de embrioni acestea s-au ameliorat de la 20,4% în 1995 la 24,7% sarcini per aspirație de oocit, respectiv rata de nașteri per aspirație a crescut de la 14,7% la 19,1%. În paralel a crescut însă și rata sarcinilor gemelare de la 24,3% la 27,3%.

Rata globală a sarcinilor cu 3 sau mai mulți feți a înregistrat însă o scădere de la 4,2% la 3,4%. Din păcate rezultatele centrelor din țara noastră nu se regăsesc în acest raport.<sup>2</sup>

Apariția, răspândirea și continua ameliorare a rezultatelor acestui gen de tratament a impus în ultimii ani o redefinire a ratei succesului în chirurgia laparoscopică. Dacă la mijlocul anilor 80 se postula că laparoscopia va înlocui probabil în totalitate chirurgia clasică prin laparotomie în patologia genitală benignă, în infertilitate și în mare parte în chiar unele afecțiuni canceroase s-a ajuns la mijlocul anilor 90 să se afirme chiar că procedeele de reconstrucție tubară sunt inutile,

aceste paciente cu sterilitate tubară trebuind să fie tratate din start prin reproducere asistată motivația fiind dată de calculul ratei lunare a sarcinilor (sau fecundabilitatea) care la populația normală este de 20% și care este mai ușor de atins prin procedeele de reproducție asistată.<sup>5, 12, 13, 16, 21, 25, 27, 34, 35, 42</sup>

Pe de altă parte rata succesului reproductiv în fertilizarea in vitro cu embriotransfer scade odată cu înaintarea în vîrstă, indiferent de modul de tratament al infertilității, ratele succesului variază de la un program la altul iar în cadrul aceluiași program variază cu vîrsta pacientei și cu diagnosticul stabilit.<sup>6,38</sup>

Cea mai exactă evaluare a eficacității programelor de reproducere asistată este furnizată de Societatea pentru Tehnologie Reproductivă Asistată din SUA, care a început să culegă aceste date din 1985, tinzînd să elimine efectele variației interprogram.

În raportul pentru anul 1992 o rată de 16,8% a nașterilor a fost raportată per oocit recuperat în cazul FIV standard, cu o rată a anulării de 15,4%, o rată a pierderii sarcinii de 20% și o rată a sarcinii ectopice de 1,2% per transfer.

Rata nașterilor în cazul transferului embrionilor crioprezervați a fost de 11,6% iar ratele defectelor congenitale nu au fost mai mari decît în populația generală.<sup>28</sup>

Sintetizînd datele de mai sus s-a afirmat că rata cumulativă a sarcinilor după 4 cicluri de fertilizare in vitro este superioară în comparație cu chirurgia reproductivă, generînd în plus rate mai reduse ale sarcinii ectopice, apariția imediată a sarcinii și chiar costuri mai reduse pentru fiecare naștere.<sup>23,27</sup>

Aceste studii nu iau însă în considerare importanțele costuri adiționale generate de urmărirea prenatală specială necesară de multe ori acestor sarcini, indicelui crescut de naștere prin operație cezariană și mai ales costurile terapiei necesare combaterii prematurității și terapia prematurilor născuți după ridicatul procent de sarcini gemelare și multiple.<sup>4, 11, 32, 41</sup>

Pe de altă parte însă studii la fel de actuale infirmă superioritatea absolută a fertilizării in vitro arătînd că în cazuri bine selecționate rezultatele chirurgiei laparoscopice sunt redutabile, oferind șanse bune pentru o ulterioară concepție pe cale naturală.<sup>42</sup>

Datele de mai sus arată dificultatea stabilirii superiorității unui tratament față de celălalt și impune necesitatea unei decizii individualizate pentru fiecare caz în parte.

Extrapolarea acestor date la condițiile specifice țării noastre este foarte dificil de făcut în condițiile în care factorul financiar este de cele mai multe ori hotărîtor, asigurările de sănătate neimplicîndu-se încă în programele de reproducere asistată.

Într-o epocă a schimbărilor rapide și a globalizării lucrarea se vrea o aducere la zi a performanțelor noastre, necesară în această etapă de elaborare a strategiilor în domeniul sănătății în care medicina bazată pe evidență și cost-eficiența vor avea rolul esențial.

## BIBLIOGRAFIE

1. ADAMSON GD, PASTA DJ - *Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis*. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 1488-1504.
2. ADAMSON D, LANCASTER P, DE MOUZON J, ET AL., *International Working Group for Registers on Assisted Reproduction: World collaborative report on assisted reproductive technology*, 1998. In Healy DL, Kovacs GT, McLachlan R, Rodriguez-Armas O: *Reproductive medicine in the twenty-first century*. Proceedings of the 17th World Congress on Fertility and Sterility, Melbourne, Australia. The Parthenon Publishing Group Inc, New York, London 2001, 209-19.
3. AZZIZ R - *Operative endoscopy: the pressing need for a structured training and credentialing process*. Fertil Steril 1992; 58: 1100-02.
4. AZZIZ R, STEINKAMPF MP, MURPHY A - *Postoperative recuperation: relation to the extent of endoscopic surgery*. Fertil Steril 1989; 51: 1061-4.
5. BENADIVA C, KLIGMAN I, DAVIS O, ROSENWAKS Z - *In vitro fertilization versus tubal surgery: is pelvic reconstructive surgery obsolete?* Fertil Steril 1995; 64: 1051-61.
6. BOUCKAERT A, PSALTI I, LOUMAYE E, DE COOMAN S, THOMAS K - *The probability of a successful treatment of infertility by in-vitro fertilization*. Hum Reprod 1994; 9: 448-55.
7. BRUHAT MA, MAGE G, MANHES H - *Laparoscopy procedures to promote fertility: ovariolysis and salpingolysis results of 93 selected cases*. Acta Europ Fertil 1983; 14: 476-9.
8. CALLAHAN TL, HALL JE, ETTNER SL, ET AL. - *The economic impact of multiple- gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence*. N Engl J Med 1994; 331: 24-9.
9. CANIS M, MAGE G, POULY JL - *Laparoscopic distal tuboplasty: report of 87 cases and a 4-year experience*. Fertil Steril 1991; 56: 616-621.
10. CAREY M, BROWN S - *Infertility surgery for pelvic inflammatory disease: success rates after salpingolysis and salpingostomy*. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 296-300.
11. DAYA S - *Cost-effective fertility therapy*. In Healy DL, Kovacs GT, McLachlan R, Rodriguez-Armas O: *Reproductive medicine in the twenty-first century*. Proceedings of the 17th World Congress on Fertility and Sterility, Melbourne, Australia. The Parthenon Publishing Group Inc, New York, London 2001, 122-140.
12. DECHERNEY AH - *In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) versus tubal surgery*. J Assist Reprod Genet. 1992; 4: 311-2.
13. DIAZ DG, HUNT RB - *Reconstructive surgery versus assisted reproductive technology: a treatment dilemma*. In Hunt RB (ed.): *Atlas of female infertility surgery*, Mosby-Year Book, Chicago-New York, 1992, 216-8.
14. DLUGI AM, REDDY S, SALEH WA - *Pregnancy rates after operative endoscopic treatment of total (neosalpingostomy) or near total (salpingostomy) distal tubal occlusion*. Fertil Steril 1994; 62: 913-20.
15. DONEZ J, CASANAS-ROUX F - *Prognostic factors in fimbrial microsurgery*. Fertil Steril 1986; 46: 200-5.
16. DUBUISSON JB - *Are there still indications for tubal surgery in infertility*. Presse Med. 1998 Nov 14;27:1793-4.
17. DUBUISSON JB, BOUQUET DE JOLINIÈRE J, AUBRIOT FX - *Terminal tuboplasties by laparoscopy: 65 consecutive cases*. Fertil Steril 1990; 54:401-404.
18. FAYEZ JA - *An assessment of the role of operative laparoscopy in tuboplasty*. Fertil Steril 1983; 39: 476-9.
19. FRITZSCHE H - *Microsurgical therapy in tubal sterility*. Zentralbl Gynakol. 1990;112:1325-9.
20. GANT NF - *Infertility and endometriosis: comparison of pregnancy outcome with laparotomy versus laparoscopic techniques*. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1072-81.
21. GOICAL B - *Primary therapy for tubal disease: surgery versus IVF*. Int J Fertil Menopausal Stud. 1995; 40:297-302.
22. GOMEL V - *Salpingo-ovariolysis by laparoscopy in infertility*. Fertil Steril 1983; 40: 607-11.
23. GOMEL V - *From microsurgery to laparoscopic surgery: a progres*. Fertil Steril 1995; 63: 464-8.
24. GOMEL V - *Salpingostomy by laparoscopy*. J Reprod Med 1977; 18:265-7.
25. GOMEL V, TAYLOR PJ - *In vitro fertilization versus reconstructive tubal surgery*. JARGE 1992; 9: 306-9.
26. GRIMES DA - *Frontiers of operative laparoscopy: A review and critique of the evidence*. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1062-1071.
27. HOLST N, MALTAU JM, FORSDAHL F, ET AL. - *Handling of tubal infertility after introduction of in vitro fertilization: changes and consequences*. Fertil Steril 1991; 55: 140-3.
28. HORNSTEIN MD, SCHUST DJ - *Infertilitatea*. In Berek JS (ed): *Novak's Gynecology*, 1996, Williams & Wilkins, Baltimore, 915-962.
29. HULL MGR, GLAZENER CMA, KELLY NJ - *Population study of causes, treatment and outcome of infertility*. Br Med J, 1983, 291: 1693-1697.
30. JONES HW, TONER J - *The infertile couple*. N Engl J Med 1993; 329: 1710-5.
31. METTLER L, GIESEL H, SEMM K - *Treatment of female infertility due to tubal obstruction by operative laparoscopy*. Fertil Steril 1979;32:384-8.
32. NEUMANN PJ, GHARIB SD, WEINSTEIN MC - *The cost of successful delivery with in vitro fertilization*. N Engl J Med 1994; 331: 239-43.
33. NEZHAT C, CROWGEY SR, NEZHAT F - *Videolaseroscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility*. Fertil Steril 1989; 51: 237-40.
34. PENZIAS AS, DECHERNEY AH - *Is there ever a role for tubal surgery?* Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1218-1223.
35. REISS II - *Management of tubal infertility in the 1990s*. Br J Obstet Gynaecol. 1991 Jul;98(7):619-23.
36. ROWE PJ, COMHAIRE FH, HARGREAVE TB, ET AL. - *Introduction*. In Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ (eds): *WHO manual for standardized investigation and diagnosis of the infertile couple*. Cambridge University Press, Cambridge-New York-Melbourne, 1993, 1-6.
37. SEMM K, METTLER L - *Technical progress in pelvic surgery via operative laparoscopy*. Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 121-6.
38. SOCIETY FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY, AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. *Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1993 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry*. Fertil Steril 1995; 64: 13-21.
39. TULANDI T, COLLINS JA, BURROWS E - *Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy among women with periaadnexal adhesions*. Am J Obstet Gynecol 1990;162: 354-7.
40. Tulandi T: *Reconstructive tubal surgery by laparoscopy*. Obstet Gynecol 1987b;42: 195-8
41. VAN VOORHIS BJ, STORVALL DW, ALLEN BD, ET AL. - *Cost-effective treatment of the infertile couple*. Fertil Steril 1998; 70: 995-1005.
42. WINSTON RM - *Tubal surgery or in vitro fertilization?* J Assist Reprod Genet. 1992; 4:309-1.

## Modularea contractilității miocardice prin intermediul endoteliului endocardic și coronar

M. Sabău

Ajustarea regională sau globală a activității miocardului este influențată de endoteliul endocardic și coronar prin eliberarea de factori care acționează pe cale paracrină (endoteline, prostaglandine) sau prin intermediul barierei sânge-miocard ce controlează compoziția ionică a mediului intern în jurul celulelor miocardice. Endoteliul endocardic și coronar participă la realizarea efectelor inotrop pozitive sau negative ale unor substanțe sau modifică efectele altora (serotonină, vasopresină, acetilcolină, angiotensina II).

**Cuvinte cheie:** endoteline, NO, prostaglandine, contractilitate miocardică

*The global or regional activity of the myocardium is influenced by the endocardial and coronary endothelium by releasing substances such as endothelins, NO, prostaglandins or through the blood-myocardium barrier that controls the ionic composition of the myocardial cells surroundings. Endocardial and coronary endothelium influences the positive or negative inotropic effects of some substances or modifies the effects of serotonin, vasopressin, acetylcholine and angiotensin II.*

**Key-words:** endothelins, NO, prostaglandins, myocardial contractility

**R**olul endoteliului în reglarea vasomotorie periferică este binecunoscut ca urmare a numeroaselor studii apărute după descoperirea în 1980 de către Furchgott și Zawadzky<sup>10</sup> a rolului obligatoriu al celulelor endoteliale în relaxarea musculaturii arteriale indusă de acetilcolină.<sup>6,16,31,32</sup>

Endoteliul cu imensa sa suprafață, cuprinsă între 4-700 m<sup>2</sup>, echivalent ca masă cu 5 inimi normale (1.5 kg) poate fi considerat ca un adevărat organ; organul endotelial care are un rol important, atât în condiții fiziologice cât și patologice nu numai în controlul tonusului vasomotor ci și în modularea performanței cardiace.<sup>3,4</sup>

Suprafața endoteliului cardiac este mult mărită de existența șanțurilor, a trabeculelor, a mușchilor papilari ca și de prezența numeroaselor microvilozități la suprafața celulelor endoteliale și are un important rol de senzor datorită prezenței unor receptori pentru diferite substanțe din sângele circulant.<sup>2,24</sup>

Rolul endoteliului cardiac și a celui coronar în modularea activității mecanice a inimii este mai puțin cunoscut, dar este tot mai frecvent menționat în lucrările apărute în ultimul deceniu.<sup>12,13,19,22,23,25,26,27,28,34</sup> Acestea subliniază existența unui mecanism de autoreglare a performanței cardiace care participă la ajustarea regională sau globală a activității miocardului prin intervenția endoteliului.

Stimulul fiziologic care acționează in vivo asupra celulelor endoteliale este reprezentat de stress-ul de

forfecare și de deformarea ritmică în cursul ciclului cardiac. Endocardul este supus unui stress mecanic deosebit din cauza diferențelor mari de presiune din cavitățile inimii, ca și din cauza variațiilor formei pereților cardiaci.<sup>25,26</sup>

Comunicarea funcțională dintre celulele endoteliale și cardiomiocite, realizată prin factori eliberați de primele, este amplificată prin comunicarea intercelulară reprezentată de joncțiunile strânse prezente în număr mare la nivelul celulelor endoteliale.

Secreția substanțelor biologice active, mecanism mai evident și deci general acceptat, se face prin intervenția Ca<sup>2+</sup> și cu participarea unor canale ionice, în mod direct sau indirect.<sup>27</sup>

Odată cu înaintarea în vârstă, capacitatea de a sintetiza și elibera aceste substanțe scade progresiv, limitând acțiunea lor.<sup>2</sup>

Distrugerea endoteliului endocardic la nivelul mușchiului papilar izolat modifică aspectul contracției izometrice pe care o scurtează și îi reduce ușor amplitudinea, în timp ce viteza de scurtare nu se modifică.<sup>3</sup>

Observații similare au fost menționate și în cazul inimilor izolate la care s-a distrus endocardul prin expunerea tranzitorie la triton X-100 sau al inimilor in situ supuse ultrasunetelor de mare putere și de înaltă frecvență.<sup>13</sup>

Fenomene asemănătoare se produc și în cazul afectării celulelor endoteliale de la nivelul circulației coronare.<sup>3</sup> Se poate deci afirma că endoteliul vascular coronar modulează direct caracteristicile contractile ale miocardului adiacent într-o manieră similară și aditivă cu modularea prin intermediul endoteliului endocardic.

Scăderea performanțelor contractile se datorește în special reducerii sensibilității proteinelor contractile la  $Ca^{2+}$ , activitatea contractilă fiind deci influențată mai ales prin modificarea proprietăților miofilamentelor și nu atât prin mișcările  $Ca^{2+}$ .<sup>4,34</sup>

Endotelul participă la realizarea efectelor inotrope ale unor substanțe cum ar fi peptidul atrial natriuretic sau fenilefrina și modifică efectele unor substanțe ca serotonina, vasopresina, acetilcolina, angiotensina II.<sup>35</sup> Celulele endoteliale posedă o activitate enzimatică prin enzima de conversie a angiotensinei și kininaze.<sup>26,27</sup>

Cercetări experimentale realizate cu efluentul obținut din culturi de celule endoteliale au arătat că acesta conține diferite substanțe active care influențează contractia miocardului.<sup>28</sup>

ENDOTELINELE, izolate în 1988 de Yanagisawa, constituie o familie de peptide formate din 21 aminoacizi. Există cel puțin 4 endoteline ET1, ET2, ET3 și un peptid autacoid extras din tractul intestinal murin, denumit constrictor vasoactiv intestinal.<sup>12</sup>

Izopeptidele endotelinice sunt foarte asemănătoare cu sarafoxinele izolate din veninul de șarpe. Producția lor este stimulată de stress-ul de forfecare, hipoxie sau substanțe ca epinefrina, angiotensina II, arginin-vasopresina, factorul de creștere  $\beta$ , trombina, IL1, ionoforul de  $Ca^{2+}$  A23187.<sup>24</sup>

Activitatea mecanică ciclică a inimii crește eliberarea ET1.

ET1 este principala isoformă secretată de endoteliu ca și de cardiomiocit. Activitatea sa este mediată de 2 tipuri de receptori A și B care au putut fi caracterizați și clonați.<sup>31</sup> Receptorii A se găsesc din abundență în aortă, inimă și rinichi, în timp ce receptorii B au fost evidențiați mai ales în endoteliu.<sup>1</sup> Ei sunt cuplați cu mai multe sisteme de semnalizare intracelulară: hidroliza fosfoinozitudelor, activarea metabolismului acidului arahidonic, inhibarea adenilil ciclazei.

ET1 și  $\alpha 1$  receptorii au căi postreceptor comune, ET1 stimulând mai ales IP3 și mai puțin DAG.<sup>23</sup>

ET1 exogenă are efecte inotrop pozitive atât la nivelul celulelor atriale cât și al celor ventriculare.

Efectele se realizează prin creșterea  $Ca^{2+}$  citosolic datorită creșterii influxului prin canalele de  $Ca^{2+}$  și a eliberării sale din depozitele intracelulare ca și prin creșterea sensibilității miofilamentelor la  $Ca^{2+}$  datorită alcalinizării citosolice mediată prin protein kinaza C.<sup>26</sup> Activarea protein kinazei C este implicată în modularea răspunsului inotrop și prin modificarea ciclului  $Ca^{2+}$  datorită fosforilării canalelor de  $Ca^{2+}$  și  $K^{+}$ .<sup>12</sup>

ET1 acționează și asupra schimburilor  $Na^{+}$ - $H^{+}$ .

Efectele sunt dependente de vârsta celulelor miocardice, la celulele ventriculare imature ET1 producând efecte inotrop negative prin reducerea mișcărilor  $Ca^{2+}$  și o ușoară acidoză.

Deși efectele farmacologice sunt evidente, este neclar dacă ET1 endogenă joacă un rol asupra activității inimii în condiții fiziologice, cu atât mai mult cu cât vasoconstricția coronară pe care o induce are efecte opuse. Se crede totuși că un astfel de rol ar exista, el constând în principal în prelungirea relaxării.

În condiții patologice (ischemie acută, infarct miocardic, ICC, hipertensiune arterială, șoc cardiogen) producția de ET1 crește contribuind la agravarea leziunilor prin vasoconstricție coronară și tulburări de reperfuție.

În hipoxia moderată, celulele endoteliale mai eliberează un factor neidentificat încă dar care nu este de natură proteică, cu o greutate moleculară sub 0.5 kDa, care deprimă contractia, întârzie relaxarea și reduce lungimea diastolică, fără a influența mișcările  $Ca^{2+}$  dar cu inhibarea activității ATPazice a miozinei.<sup>26,28</sup> Acest factor ar putea avea rol în condiții patologice în care hipoxia sau ischemia sunt asociate cu deprimarea reversibilă a funcției contractile, cum este cazul în hibernare.<sup>27</sup> Efectele acestei substanțe ar putea fi favorabile prevenind supraîncărcarea cu calciu a celulelor și implicând limitarea leziunilor ireversibile ce apar după reperfuție.<sup>30</sup>

Faptul că efectele biologice pot să apară în lipsa unui nivel plasmatic crescut al ET1, sugerează o acțiune de tip autocrin sau paracrin.<sup>1</sup>

Totuși nivele crescute de ET au fost menționate atât în diferite modele experimentale cât și în cazurile clinice, factorul principal care duce la eliberarea lor fiind ischemia, probabil printr-un mecanism în care este implicat fenomenul de up regulation al receptorilor endotelinici A.<sup>23</sup>

În insuficiența cardiacă, concentrația plasmatică a ET1 crește proporțional cu gravitatea acesteia, dovedindu-se un indicator prognostic mai bun decât fracția de ejeție a VS, activitatea reninei plasmatice sau rezistența vasculară periferică.<sup>19</sup>

ET1 poate juca un rol important în patogeneza hipertrofiei miocardice, efectele mitogenice asociindu-se cu exprimarea proto oncogenelor c-fos și c-jun. Există dovezi experimentale că atât ET1 exogenă cât și cea endogenă favorizează dezvoltarea hipertrofiei ventriculare.<sup>27</sup>

Folosirea unor substanțe care blochează sinteza ET1, receptorii acesteia sau utilizarea anticorpilor monoclonali au efecte protectoare asupra miocardului nu numai prin îmbunătățirea circulației coronare ci și prin acțiunea de stabilizare a membranelor, antioxidantă și de de inactivare a radicalilor liberi ai  $O_2$ .<sup>23</sup>

Prezența enzimei de conversie a angiotensinei și a activității kininazice la nivelul celulelor endoteliale endocardice și coronare permite modularea locală a nivelului angiotensinei și al bradikininei.<sup>27</sup> Bradikina induce eliberarea de NO, PG, ATP și a factorului hiperpolarizant prin stimularea receptorilor kininici B2 de la nivelul celulelor endoteliale.

Creșterea activității bradikininei endogene contribuie și la acțiunea antihipertrofică, cardio-protectoare și antiaritmică a inhibitorilor enzimei de conversie, așa cum au dovedit numeroase studii experimentale

Angiotensina II, pentru care există receptori la nivelul miocardului, are efecte inotrope directe, cel puțin la unele specii animale, la om efectele nefiind

clarificate. Se pare că acțiunea este mai marcată la nivelul musculaturii atriale și mai puțin la nivelul celei ventriculare. Mecanismul de acțiune ar consta nu atât în creșterea  $Ca^{2+}$  citosolic, cât într-o creștere a răspunsului miofilamentelor la  $Ca^{2+}$  ca urmare a alcalozei intracelulare.

OXIDUL NITRIC (NO) identificat inițial ca EDRF se produce la nivelul endoteliului ca urmare a acțiunii unor stimuli legați de stress-ul de forfecare, hipoxia moderată sau a unor substanțe cum ar fi bradikinina, substanța P sau acetilcolina.<sup>27,29</sup>

În organism sinteza NO se realizează cu ajutorul a 3 izoforme ale NO-sintazei la nivelul neuronilor, al macrofagelor și la nivelul endoteliului. Sintazele neuronală și endotelială necesită prezența  $Ca^{2+}$  și a calmodulinei în calitate de cofactori și generează cantități mici de NO. Sintaza inductibilă eliberată de macrofage, celulele endoteliale, celulele musculare netede sau miocitele cardiace ca răspuns la citokine (IL1b IL6, FNTa, interferon  $\gamma$ ) sau la endotoxinele bacteriene nu necesită  $Ca^{2+}$  sau calmodulină și poate duce la eliberarea de cantități mari de NO pe perioade lungi.<sup>5</sup> Nivele crescute ale citokinelor au fost menționate la cazurile de angină instabilă, infarct miocardic sau după intervențiile de bypass coronarian.<sup>30</sup>

Acțiunile NO sunt mediate prin guanilil ciclază și creșterea cGMP, deși nu sunt excluse nici alte mecanisme.<sup>5,21,30</sup>

Acțiunile cGMP la nivelul inimii cuprind:

- modularea influxului sarcolemal al  $Ca^{2+}$  în prezența cAMP
- modificări ale PA
- reducerea sensibilității miofilamentelor la  $Ca^{2+}$
- fosforilarea proteinelor din RS
- controlul volumului celular.

Efectele directe ale NO urmărite pe miocite ventriculare izolate, mușchi papilar sau inimi izolate au arătat o ușoară scădere a forței de contracție și o relaxare mai precoce, fără modificarea fazei inițiale a contracției.<sup>27</sup>

Efectele indirecte sunt urmarea efectelor vasodilatatoare și a modificării perfuziei coronare.

Reducerea răspunsului miofilamentelor la  $Ca^{2+}$  putea avea efecte protectoare în cazurile de stunning, prin minimalizarea contracturii provocate de supraîncărcarea calcică în cursul reperfuziei.

În cazul inimilor intacte, NO eliberat local la nivelul endocardului are efecte limitate datorită timpului scurt de înjumătățire, dar NO eliberat de endoteliul coronar ar putea influența funcția contractilă globală a inimii.<sup>15,20</sup>

La om, NO provoacă o reducere a presiunii sistolice maxime a VS și începerea mai devreme a relaxării, fără modificarea  $dP/dt$  max.<sup>22</sup> Presiunea telediastolică este semnificativ redusă iar volumul telediastolic este crescut cu deplasarea în jos a curbei presiune-volum, ceea ce arată o distensibilitate telediastolică crescută.

În cazul creșterii Fc, așa cum se întâmplă în efort, eliberarea crescută de NO îmbunătățește relaxarea și

distensibilitatea VS crescând umplerea ventriculară și perfuzia coronară.

Nu este clar dacă modificarea pe termen lung a producerii de NO în cazul atleților ar putea influența structura și funcția inimii prin acest mecanism.

În cazurile patologice, reducerea producției de NO induce tulburări ale relaxării și umplerii ventriculare ca și a perfuziei coronare cu creșterea presiunii de umplere ventriculară și congestie pulmonară.

NO poate modula efectele inotrope ale stimulării adrenergice, răspunsul la izoproterenol fiind crescut în urma inhibării producției de NO.<sup>11</sup>

Efectele NO depind de concentrația acestuia.<sup>30</sup>

Dozele mici au efecte inotrop pozitive, în timp ce dozele mari au efecte negative, fapt care ar explica efectele diferite ale NO sintazelor.

NO-sintaza constitutivă din citoplasma celulelor endoteliale dependentă de  $Ca^{2+}$  și calmodulină eliberează pM de NO cu efecte inotrop pozitive, în timp ce NO-sintaza inductibilă independentă de  $Ca^{2+}$  eliberează nM de NO cu efecte inotrop negative.<sup>5,9,17,18</sup>

Este posibil ca NO să deprime funcția miocardică în urma reacției cu superoxidul și formarea de peroxinitrit, produs toxic ce apare în urma ischemiei și reperfuziei.<sup>30</sup> Eliberarea crescută de NO reduce contractilitatea miocardului ischemic.

Celulele endoteliale ca și miocitele cardiace mai pot elibera PG, adenzină, ATP sau factorul activator plachetar (PAF).

Efectele adenzinei asupra miocardului sunt controversate. Acțiunile inotrop negative se realizează prin intermediul receptorilor A1 care induc o reducere a nivelului cAMP în miocardul ventricular sau o deschidere a canalelor de  $K^+$  dependente de ATP în miocardul atrial.<sup>30</sup>

PROSTAGLANDINELE de diferite tipuri sunt eliberate la nivelul endoteliului endocardic și coronar. Ele pot influența contracția miocardică mai ales indirect și în condiții patologice ca urmare a efectelor lor vasodilatatoare, antiagregante sau chiar citoprotectoare.<sup>14</sup>

PGE1 crește forța de contracție la inimile izolate de broască, șobolan, cobai dar nu și la cele de iepure, câine sau pisică.

PGE2 are oarecare efecte inotrope în timp ce PGF2 $\alpha$  nu are efecte vizibile.<sup>14</sup>

PGI2 are efecte inotrope variabile în funcție de specie. Analogii prostacilinei de tip Iloprost sunt folosiți în practica clinică pentru efectul lor protector, ameliorând disfuncția postischemică.<sup>74</sup>

ATP este eliberat de celulele endoteliale ca răspuns la stimulările vegetative sau ca răspuns la unele substanțe cum ar fi bradikinina.<sup>27,34</sup>

ATP poate induce eliberarea de NO din celulele endoteliale și prin urmare poate contribui la modularea funcției contractile pe această cale. Poate de asemenea exercita efecte inotrop pozitive mediate prin receptorii purinergici P2 și creșterea  $Ca^{2+}$  citosolic.

Modul în care ATP endogen intervine în reglarea contractilității miocardice este încă discutat.

Efectele ATP pot fi atribuite degradării sale rapide la adenzină și activării receptorilor P1 care, ca și în cazul receptorilor muscarinici, influențează conductanța pentru  $K^+$  și adenilil ciclaza prin proteinele care leagă specific GTP. Receptorii P1 reduc de asemenea curenții de  $Ca^{2+}$  la nivelul miocitelor atriale și antagonizează curenții de  $Ca^{2+}$  stimulați de receptorii  $\beta$  adrenergici la celulele ventriculare.<sup>33</sup>

ATP poate avea și efecte inotrop pozitive la nivel ventricular prin activarea canalelor calcice prin proteinele Gs. Efectele inotrop pozitive necesită contracararea efectelor negative realizate prin receptorii P1. Acest lucru s-ar putea realiza prin receptorii P2 care cresc curenții calcici sau prin creșterea sensibilității proteinelor contractile la  $Ca^{2+}$ , așa cum se întâmplă în cazul stimulării  $\alpha 1$  adrenergice. Presupunerea nu a putut fi însă confirmată direct prin stimularea receptorilor P2 pe cardiomiocitele izolate.<sup>34</sup>

Efectele ATP sunt deci multiple și uneori antagonice. În condiții fiziologice o creștere mică a ATP extracelular are efecte inotrop pozitive prin creșterea  $Ca^{2+}$  intracelular. Activarea schimburilor  $Cl^-HCO_3^-$  (efect P3) și  $Na^+H^+$  (efect P2) alcalinizează ușor celulele și sensibilizează miofilamentele la  $Ca^{2+}$  contribuind la efectul inotrop.

În condiții de ischemie și reperfuție celulele endoteliale produc PAF care poate influența negativ activitatea contractilă fie direct, fie prin generarea unor mediatori secundari (leucotriene, tromboxan, anioni superoxid, TNF $\alpha$ ).<sup>30</sup> Nu este încă bine clarificat rolul pe care PAF îl poate juca în condiții clinice. Sinteza și eliberarea sa sunt stimulate de radicalii liberi ai oxigenului.<sup>30</sup>

Se poate spune deci că endoteliul endocardic și coronar joacă un important rol în modularea contractilității miocardice.

## BIBLIOGRAFIE

1. ABASSI Z, ELLAHAM S, WINAVER J, HOFFMAN A - *The intrarenal endothelin system and hypertension*, News Physiol Sci, 2001, 16:152-156
2. BASSENGE E - *Endothelial function in different organs*, Progr Cardiovasc Dis, 1996, 39:209-228
3. BRUTSAERT D - *The endothelium*, Annu Rev Physiol, 1989, 51:263-273
4. BRUTSAERT D, DEKEULENAER G, FRASEN P ET AL - *The cardiac endothelium functional morphology, development and physiology*, Progr Cardiovasc Dis, 1996, 39:239-262
5. CANNON P, YANG X, SZABOLCS M ET AL - *The role of inducible NO synthase in cardiac allograft rejection*, Cardiovasc Res, 1998, 38:6-15
6. CARTER TH, PEARSON J - *Regulation of prostacyclin synthesis in endothelial cells*, News Physiol Sci, 1992, 7:64-66
7. FABER N, PIEPER G, THOMAS J, GROSS G - *Beneficial effects of Iloprost in the stunned canine myocardium*, Circ Res, 1988, 62:204-215
8. FERRARI R, CARGONI A, CECONI C ET AL - *Protective effect of a prostacyclin mimetic on the ischaemia or reperused myocardium*, J Mol Cell Cardiol, 1988, 20:1095-1106
9. FERRARI R - *Tumor necrosis factor in CHF: a double faced cytokine*, Cardiovasc Res, 1998, 37:554-559
10. FURCHGOTT R, ZAWADZKI Z - *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*, Nature, 1980, 288:376-377
11. GEALEKMAN O, ABASSI Z, RUBINSTEIN ET AL - *Role of myocardial inducible NO synthase in contractile dysfunction and  $\beta$ -adrenergic hyporesponsiveness in rats with experimental volume-overload heart failure*, Circulation 2002, 105:236-243
12. GROSMMANN J, MORGAN J - *Cardiovascular effects of endothelin*, News Physiol Sci, 1997, 12:113-121
13. HENDERSON A, LEWIS M, SHAH A, SMITH J - *Endothelium, endocardium and cardiac contraction*, Cardiovasc Res, 1992, 26:305-308
14. KARMAZYN M, DHALLA N - *Physiological and pathophysiological aspects of cardiac prostaglandins*, Can J Physiol Pharmacol, 1983, 61:1207-1225
15. KOJDA G, KOTTENBERG K - *Regulation of basal myocardial function by NO*, Cardiovasc Res, 1999, 51:514-523
16. KUO L, CHILIAN M, DAVIS M - *Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arteries*, Am J Physiol, 1988, 255 :H1558-H1562
17. LEITE-MOREIRA A, CERQUEIRA-GOMEZ M - *Importancia do endotelio na insuficiencia cardiaca*, Rev Port Cardiol, 1998, 17:177-180
18. LEITE-MOREIRA A, CORREIRA-PINTO J, TAVARES M ET AL - *Efeitos do NO sobre funcao cardiaca*, Rev Port Cardiol, 1998, 17:177-180
19. LOVE M, McMURRAY J - *Endothelin in heart failure - a promising therapeutic target ?*, Heart 1997, 77:93-94
20. MOHAN P, BRUTSAERT D, PAULUS W, SYS S - *Myocardial contractile response to NO and cGMP*, Circulation, 1996, 93:1223-1229
21. MONCADA S, PALMER J, HIGGS E - *Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology*, Pharmacol Rev, 1991, 43:109-143
22. PAULUS W, VANTRIMPONT P, SHAH A - *Acute effects of NO on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in man*, Circulation 1994, 89:2070-2078
23. PERNOW J, WANG Q - *Endothelin in myocardial ischaemia and reperfusion*, Cardiovasc Res, 1997, 33:518-526
24. RENEMAN R - *Endothelial cells as mechanoreceptors*, News Physiol Sci, 1993, 8:55-56
25. SHAH A, SHATTOCK M, LEWIS M - *Action potential duration and endocardial modulation of myocardial contraction in the ferret*, Cardiovasc Res, 1992, 26:376-378
26. SHAH A, MEBAZAR H, WETZEL R, LAKATTA E - *Novel cardiac miofilament desensitising factor released by endocardial and vascular endothelial cells*, Circulation, 1994, 89:2492-2497
27. SHAH A, MASON R, PEPPER C ET AL - *The cardiac endothelium: cardioactive mediators*, Progr Cardiovasc Dis, 1996, 39:263-284
28. SMITH J, SHAH, LEWIS M - *Factors released from the endocardium of the ferret and pig modulate myocardial contraction*, J Physiol (Lond), 1991, 439:1-14
29. SNYDER S, BRETT D - *Biological roles of NO*, Sci Am, 1992, 5:28-35
30. STANGL V, BAUMANN G, STANGL K, FELIX S - *Negative inotropic mediators released from the heart after myocardial ischaemia-reperfusion*, Cardiovasc Res, 2002, 53:514-523
31. THOMAS CH, SIMONSON M, DUNN M - *Endothelin receptors and transmembrane signals*, News Physiol Sci, 1992, 7:207-211
32. VANHOUTE P, MOMBOLI J - *Vascular endothelium vasoactive mediators*, Progr Cardiovasc Dis, 1996, 39:229-238
33. VASSORT G, SCAMPS F, PUCEAT M, CLEMENT O - *Multiple site effects of extracellular ATP in cardiac tissues*, News Physiol Sci, 1992, 7:212-215
34. WANG J, MORGAN J - *Endocardial endothelium regulates myofilament Ca responsiveness in ferret myocardium*, Circulation 1991, 84: Suppl II, 623
35. Winegrad S - *Endothelial cell regulation of contractility of the heart*, Annu Rev Physiol, 1997, 59:505-525

## Noi strategii de tratament și prevenție în neoplazia cervicală indusă de papillomaviruși

Simona Marcu

Carcinomul cervical, a treia neoplazie ginecologică, este mai frecvent la femeii mai tinere, deseori cu consecințe serioase. Anual se înregistrează 40.000 de cazuri noi, ceea ce reprezintă aproximativ 5,7% din incidența globală a cancerului. Singurul sau cel puțin factorul de risc predominant în dezvoltarea cancerului cervical este infecția cu tipurile de papillomavirus cu risc crescut, ADN-ul fiind găsit în 96% din leziunile preneoplazice și 92% din cancerele cervicale. Recunoașterea asocierii dintre infecția cu papillomavirus și cancerul cervical a determinat presiuni în vederea realizării de vaccinuri împotriva acestui virus. Tehnologiile de recombinare a ADN-ului au deschis calea descifrării structurii și ciclului de viață a papillomavirusului, care poate să ajute la realizarea unor metode terapeutice și de prevenție care să interfereze cu replicarea și expresia ADN-ului viral. **Cuvinte cheie:** papillomavirus, imunoprevenție, vaccin

*Carcinoma of cervix uteri, the third gynaecologic neoplasia, is more frequent in younger women, often with serious consequences. Yearly they are 40.000 new cases, which represent about 5,7% of the global incidence of cancer. The only or at least the prevailing risk factor in the cervical cancer development is the human papillomavirus high-risk type, its DNA being found in 96% of preneoplastic lesions and 92% of cervical cancers. Recognition of the association of genital papillomavirus infection with cervical cancer has produced pressure to develop papillomavirus vaccines. Recombinant DNA technology has paved the way for unraveling the structure and life cycle of the virus that might help to develop some preventive and therapeutic methods which should interfere with the replication and expression of viral DNA.*

**Keywords:** papillomavirus, immunoprevention, vaccine

**C**arcinomul cervical, a treia neoplazie ginecologică ca și frecvență, apare în ultimul timp frecvent la femeii mai tinere, deseori cu consecințe serioase. În țările în curs de dezvoltare, cancerul cervical este o problemă de sănătate publică fiind pe primul loc la femeile din aceste țări. Principala strategie de control pentru acest cancer este screeningul prin utilizarea testului Pap. Sistemul de stadializare al Federației Internaționale de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) asigură pe plan mondial statistici epidemiologice și de răspuns terapeutic.<sup>6,10</sup>

### ROLUL GLOBAL AL CANCERELOR HPV INDUSE

Ca și frecvență, cancerul cervical reprezintă a doua tumoare malignă la femeile din lumea întreagă. Anual se înregistrează aproximativ 440.000 cazuri noi, ceea ce reprezintă în jur de 5,7% din incidența globală a cancerului.

Deși au fost necesare mai multe decade pentru a valida sistemele de testare a HPV și pentru a evalua credibilitatea anumitor rezultate de laborator, în prezent se consideră că infecțiile cu HPV (Human Papilloma Virus), mai ales cu tipurile cu risc crescut, au fost stabilite ca fiind singurul sau cel puțin factorul de risc predominant pentru dezvoltarea cancerului cervical. ADN HPV specific a fost găsit în mai mult de 96% din leziunile cervicale preneoplazice, când testarea a permis identificarea a mai mult de 60 din tipurile cunoscute de HPV și cu o tehnologie mai puțin sensibilă, în 92% din biopsiile de cancer cervical.<sup>1,19</sup>

Dacă se ia în considerare că mai mult de 50% din cancerele vulvare, peniene, perianale și anale, respectiv mai mult de 20% din cancerele orale, laringiene și nazale conțin predominant tipuri de HPV anogenitale cu risc crescut, înseamnă că aproape 10% din afecțiunile canceroase din lumea întreagă sunt legate de aceste infecții.

Potențialul infecțios al tipurilor HPV cu risc scăzut, de obicei în asociere cu alți carcinogeni fizici sau chimici (expunerea la soare în epidermodisplazia verucoasă) nu este nici el de neglijat. Astfel, studiile

epidemiologice și seroepidemiologice identifică infecțiile cu anumite tipuri ai acestui grup de PV, papillomavirushi, ca unul din cei mai importanți factori de risc în dezvoltarea cancerului uman, în speță cervical, ceea ce deschide calea unor noi strategii în prevenția cancerului.<sup>19</sup>

După ipoteza lui Hausen dezvoltarea cancerului este consecința unei dereglări celulare. Pentru a asigura transformarea malignă ar fi necesari o serie de cofactori: razele UV, cocarcinogenii, fumatul, hormonii, anumite oncogene și/sau antioncogene, infecții virale (herpes simplex tipul 2, virusul Epstein-Barr), bacteriene sau cu chlamidii, HPV având numai un rol de inițiere.<sup>2</sup>

Prevalența crescută a infecțiilor HPV genitale transmise sexual și rolul central jucat de tipurile specifice de HPV în dezvoltarea carcinomului cervical, al doilea cancer ca și frecvență la femeile din lumea întreagă, explică prezentul larg interes pentru acești viruși.<sup>4</sup>

### CARCINOAMELE CERVICALE

Infecțiile cu PV apar în urma unor leziuni minime ale suprafeței mucoase sau cutanate cervicale, astfel fiind facilitată pătrunderea virusului în celulele bazale ale epitelului scuamos de la suprafață. Ca urmare pot apare infecții latente, subclinice sau clinice, manifestate prin leziuni benigne (veruci, papiloame), displazice sau pre-neoplazice (condiloame, neoplazia intraepitelială cervicală sau NIC) și chiar maligne, carcinoame ale colului uterin.

Carcinomul de col uterin începe cu o leziune cervicală intraepitelială neinvazivă, NIC sau leziune intraepitelială scuamoasă (SIL), cu potențial de transformare malignă. Majoritatea NIC de grad scăzut regresează spontan sau sub tratament. Leziunile care persistă pot progresa în NIC de grad ridicat, NIC II-III. Acestea regresează rar și constituie precursorii cancerului invaziv. NIC de grad ridicat se pot dezvolta și de novo, așa cum susțin studii largi pe femei cu citologie cervicală normală și care găzduiesc HPV cu risc crescut.<sup>4</sup>

Secvențele ADN HPV sunt detectate în peste 90% din cazurile de NIC și carcinom cervical invaziv. Până în prezent au fost identificate cel puțin 35 genotipuri ce infectează tractul genital, dar numai unele din ele în NIC de grad ridicat și carcinom invaziv. În cadrul unui studiu larg de supraveghere a carcinomului cervical au fost identificate 12 genotipuri în 93,1% biopsii găsite HPV pozitive prin metoda PCR înalt sensibilă, dintre care cele mai frecvente au fost HPV 16 (49,9%), HPV 18 (13,7%) și HPV 45 (8,4%). Alte tipuri, HPV 31, 33, 35, 39, 52, 56, 58, 59 și 68, au fost responsabile de 1,2 – 5,3% din cazurile pozitive, fiind considerați ca viruși cu risc intermediar. De regulă, tipurile HPV 18 predomină în adenocarcinoamele și carcinoamele adenoscuamose, iar HPV16 în carcinoamele epidermoide. Rata de depistare a secvențelor ADN HPV este mai mică în carcinoamele vaginale, vulvare, peniene și anale; dar ele ajung până la cel puțin 50%.<sup>4,19</sup>

Pentru depistarea HPV au fost puse la punct metode, cum ar fi reacția de amplificare în lanț PCR sau hibridizarea de acid nucleic molecular, care s-au dovedit a fi utile în studiul epidemiologiei și istoriei naturale a infecțiilor HPV. În prezent este evaluată utilitatea tipizării HPV în managementul pacienților.

Testele pentru depistarea genotipurilor HPV genitale oncogene ar trebui să-și găsească o aplicabilitate clinică în triajul pacientelor care necesită colposcopie și biopsie, după diagnosticul citologic al atipiei cu semnificație nedeterminată sau leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut. Clonarea și caracterizarea a noi genotipuri de HPV ar putea lărgi spectrul de cancere umane asociate infecției cu papillomavirushi. Înțelegerea rolului jucat de tipuri cunoscute de HPV sau alte genotipuri în carcinogeneza pielii reprezintă o nouă provocare. Realizarea de sisteme pentru replicarea in vitro a HPV ar putea ajuta la descifrarea ciclului de viață al HPV și la obținerea de metode terapeutice care să interfereze cu replicarea și expresia ADN-ului viral sau cu proteinele codificatoare de viruși.<sup>4</sup>

### CICLUL DE VIAȚĂ AL PV

În prima etapă a ciclului de viață a PV productiv, genomii virali sunt menținuți în straturile epiteliale profunde sub formă unor copii multiple (mai puțin de 20-50 genomi) de episomi nucleari ce se replică în faza S împreună cu cromozomul gazdei. Regiunea precoce a genomului viral este în mod obișnuit transcrisă la niveluri scăzute sau foarte scăzute. E1 și E2 sunt necesari pentru sinteza ADN PV și E6, E7 și mai probabil, E5 induc proliferarea celulelor bazale și parabazale, conducând la hiperplazie epitelială și papilomatoză extinsă.<sup>4,20</sup>

A doua etapă a ciclului de viață viral are loc în cursul diferențierii terminale a cheratinocitelor, pe măsură ce acestea migrează spre suprafață. Replicarea ADN-ului vegetativ viral și expresia proteinelor nestructurale E4, sinteza proteinelor capsidei L1 și L2 și ansamblul de particule virale au loc succesiv. În cursul acestui proces, este crescută transcripția a E1 și E2 și cel puțin în cazul HPV EV, cea a E6 și E7 și este declanșată expresia transcriptelor dependente de diferențiere, ce codifică proteinele E4, L1 și L2.

Replicarea virală interferează cu diferențierea terminală a celei gazdă, conducând la un efect citopatic care se poate manifesta sub variate forme, cum ar fi vacuolizarea perinucleară ce caracterizează celulele coilocite din leziunile genitale. În baza efectului citopatic specific au fost propuse criteriile, citologic și histologic, de identificare a tipurilor HPV asociate cu variate leziuni cutanate.<sup>4,3,19</sup>

Disponibilitatea antigenilor virali care conservă epitopii conformaționali, cum ar fi particulele virus-like, ar trebui să permită dezvoltarea de teste serologice specifice și exacte, să ducă la îmbunătățirea cunoștințelor legate de imunobiologia HPV și la proiectarea unor strategii de imunoprevenție și imunoterapie a tumorilor induse de HPV.<sup>4</sup>

În prezent nici un vaccin care să poată preveni infecția cu HPV nu este disponibil. O protecție de succes împotriva infecției a fost obținută pe diferite animale, prin vaccinuri cu particule virus-like. Înseamnă că imunoprevenția leziunilor cauzate de infecția cu HPV este un țel realizabil. Iar în ceea ce privește imunoterapia neoplaziei genitale, sunt testate vaccinuri ce se bazează pe inducerea celulelor T citotoxice împotriva proteinelor E5 și E7 a tipurilor HPV oncogene. Toate acestea ar trebui să contribuie la controlul carcinomului invaziv al colului uterin, o boală larg răspândită<sup>4,20</sup>, alături de educația de prevenire a bolilor transmise sexual care ar trebui să cuprindă informații referitoare la infecțiile cu HPV și la comportamentul pentru prevenirea lor.

### PROGRESIA MALIGNĂ ȘI MECANISMELE DE APĂRARE

Papillomavirusii pot fi supuși latenței, vasta majoritate a infecțiilor fiind autolimitate. Mecanismele care duc la regresie și vindecare clinică rămân însă obscure. Studiile clinice au arătat că o disfuncție a imunității celulare, fie ea constituțională, iatrogenă sau indusă de boală se asociază cu persistența infecției, lipsa de răspuns la tratament și progresia spre displazie și malignitate. Aceste observații subliniază rolul cheie jucat de sistemul imun în apărarea împotriva infecției cu PV.

Imunobiologia infecțiilor HIV este departe de a fi complet înțeleasă. În general nu apar răspunsuri imune puternice deoarece HPV induce cel mai des, infecții latente sau cronice iar infecția productivă nu duce la liza celei gazdă.<sup>4,9</sup>

*Răspunsul umoral.* În infecția naturală împotriva epitopilor conformaționali produși de particule virale intacte apar reacții umorale. Datorită disponibilității particulelor virus-like (VLP) și dezvoltării de teste ELISA (tehnici imunisorbante bazate pe VLP sensibile legate de enzime), evaluarea răspunsului serologic la infecția cu HPV pășește într-o nouă eră. Seropozitivitatea la VLP de HPV16 a fost prezentă în 31% și respectiv, 52% din cazuri cu NIC de grad scăzut și ridicat, comparativ cu 16,5% a martorilor. Anticorpi antiVLP HPV16 au fost găsiți în 73% din neoplaziile intraepiteliale severe și 51% carcinoame cervicale invazive cu ADN de HPV16 pozitiv. Rezultă că anticorpii serici antiVLP HPV16 ar fi markeri corespunzători ai comportamentului sexual și un indicator relativ sensibil al infecției cervicale cu HPV 16, persistente. De asemenea, au fost găsiți ca fiind asociați cu un risc excesiv de dezvoltare a NIC de grad ridicat. La 72% din pacientele cu carcinom cervical invaziv HPV16 pozitiv au fost prezente anticorpi împotriva a uneia sau ambelor oncogene E6 și E7 HPV16. Cea mai puternică asociere a fost observată în cancerul tardiv, astfel că acești anticorpi nu pot fi considerați markeri de prognostic în identificarea cazurilor cu risc de progresie de la displazie la cancer invaziv.<sup>4,19,20</sup>

*Răspuns imun mediat celular.* Este foarte probabil ca imunitatea celulară să joace un rol important în controlul infecțiilor HPV. La nivelul verucilor genitale în regresie au fost observate infiltrate cu limfocite T - CD4 pozitive și macrofage, ceea ce sugerează prezența unei reacții de hipersensibilitate întârziată. Probabil că și limfocitele citotoxice CD8-pozitive joacă un rol crucial, țintele fiind oncoproteinele E6 și E7. Citotoxicitatea naturală poate fi de asemenea implicată în supravegherea imunologică a tumorilor asociate cu HPV.<sup>4,15</sup>

La pacienții cu cancer s-au observat frecvent răspunsuri imune deprimare. În numeroase tumori expresia receptorului alfa de interleukină 2 (IL-2R alpha) pe limfocite activate ce infiltrază tumorile a fost deprimată. Deoarece IL-2R alpha joacă rol de pivot în dezvoltarea și propagarea celulelor T funcționale, expresia lor scăzută, poate duce la o funcție redusă a limfocitelor citotoxice reactive tumorale.

Metodele de inhibare a proteazei au demonstrat că inhibitorii tisulari de metaloproteinaze au anulat procesul de proteoliză cancer mediat prin IL-2Ralpha și au restabilit funcția de proliferare a celulelor T. Marcajele imunohistochimice au evidențiat expresii crescute a metaloproteinazelor (MMP) MMP-1, MMP-2 și MMP-9, în țesutul canceros cervical. Studii in vitro adiționale au arătat că MMP-9 mediază clivajul IL-2R alpha și deprimă capacitatea proliferativă a celulelor T atinse de cancer. Rezultatele sugerează un nou rol al MMP în imunosupresia mediată tumoral și furnizează un posibil potențial terapeutic pentru pacienții cu cancer cervical.<sup>14</sup>

Analiza cinetică a unor modele in vitro, pe culturi mixte, a arătat că celulele cancerului cervical au deprimat expresia a IL-2R alpha pe celulele T întâlnite. Cantitatea de mRNA de IL-2alpha în celule CD8+T derivate din limfocite infiltrative tumorale a fost compatibilă cu cele din celule CD8+T activate corespunzătoare. S-a mai observat că celulele canceroase cervicale ar putea induce eliberarea expresiei de IL-2R alpha solubil pe celule T întâlnite.<sup>9,14</sup>

Alte studii au arătat că în sângele periferic al femeilor cu CIN II, CIN III și cancer in situ numărul de limfocite T care au exprimat antigenul CD3+DR+ a scăzut. La paciente cu CIN I, CIN III și cancer in situ nivelul celulelor CD4+ a scăzut; nivelul celulelor CD8+ a crescut. Aceste paciente au avut un nivel mai scăzut al raportului CD4/CD8, numărul celulelor B fiind standard. Aceste rezultate ar putea avea implicații importante în prognosticul și imunoterapia infecției cu HPV.<sup>9,15</sup>

În ultimul timp incidența cancerului cervical a crescut la femeile tinere, ceea ce nu este un fenomen neașteptat de vreme ce comportamentul de risc printre femeile tinere a crescut și el. În țările dezvoltate peste 44% din cazurile de cancer cervical sunt atribuite numai infecției cu HPV16.<sup>11</sup> Oricum, după cum arată studiile de screening pilot pe ADN de HPV și alte tipuri de HPV cu risc crescut, în afară de HPV16 și HPV18 sunt implicate.

### TRATAMENT ȘI PREVENȚIE ÎN INFECȚIA CU HPV

Stabilirea infecției cu HPV, în special cea cu tipuri oncogene, ca și cauză majoră a neoplaziei cervicale, a cancerului cervical invaziv (ICC) și a cancerelor asociate, a determinat cercetătorii să depună eforturi deosebite pentru a realiza vaccinuri profilactice HPV, de prevenire a neoplaziei cervicale. Cancerul cervical și celelalte cancere asociate cu HPV constituie o problemă de sănătate publică majoră. Eradicarea infecției cauzale majore este pe termen lung, în mod cert, măsura preventivă cea mai arzătoare.

Dată fiind posibilitatea ca regresia infecțiilor cu papilomavirushi să fie mediată prin mecanisme imune și ca rezistența la reinfecție să aibă de asemenea o bază imună, realizarea de vaccinuri împotriva PV este atractivă. Unele vaccinuri vor fi concepute pentru a preveni infecția și altele în scop terapeutic.<sup>9,18,19</sup>

Vaccinarea terapeutică. Astfel, au fost realizate vaccinuri împotriva HPV cu risc crescut, care în prezent se apropie de faza III de evaluare clinică. Evaluarea eficacității lor în carcinomul invaziv și precursorii săi imediați: carcinomul in situ și displazia severă, adică neoplazia intraepitelială cervicală de grad III, CIN III, este importantă, pentru a evita contaminarea precoce a populației țintă prin utilizarea oportunistă de vaccinuri HPV licențiate.

Evaluarea efectului protector al unui vaccin împotriva ICC este posibilă atât în țări cu screening în masă cât și în cele fără. Efectele vaccinării asupra răspândirii diferitelor HPV în populație vor trebui monitorizate, aspectele etice, evaluarea cost-beneficiu și compararea cu alte noi metode de control a cancerului cervical constituind sursa unor viitoare investigații.<sup>7,11</sup>

Înțelegerea sporită a biologiei papilomavirusului conduce deja la noi posibilități de tratament și /sau prevenție iar ritmul de dezvoltare în acest domeniu se așteaptă să crească.

Recent s-au obținut progrese considerabile în cazul vaccinurilor care ar putea preveni infecția cu PV. Studiile efectuate pe animale cu vaccinuri împotriva PV animale au dus la rezultate foarte încurajatoare. Prin transferul pasiv de imunoglobuline de la animale imunizate cu VLP la cele neimunizate s-a observat o protecție anticorp-mediată împotriva infectării experimentale cu virus. În concluzie, prevenția ar putea fi indusă de imunitatea direcționată împotriva proteinelor capsidice; expresia proteinei capsidice virale majore L1 a fost suficientă pentru a produce particule virus-like (VLP); teoretic ar putea fi produse cantități nelimitate de VLP în celulele insectelor sau drojdie.<sup>4,9,20</sup>

O posibilă problemă în cazul vaccinării ar fi că protecția este probabil specifică de tip, în baza specificității de tip a anticorpilor protectori și a divergenței considerabile între diferitele tipuri de HPV.

Teoretic, în ceea ce privește interferarea cu bolile induse de agenți infecțioși exogeni cum ar fi HPV, realizarea de produși îndreptați împotriva agentului infecțios, cu efecte neglijabile asupra gazdei ar trebui să fie relativ ușoară. Aceasta s-ar putea obține cu vaccinuri

care folosesc sistemul imunitar pentru a combate infecția, și antivirale care interferă cu funcțiile virale specifice.<sup>9,11</sup>

Vaccinurile terapeutice acționează asupra unor leziuni deja constituite. Deși vaccinurile pe bază de L1 VLP au o eficiență terapeutică discutabilă, pe anumite modele animale s-au obținut rezultate pozitive prin imunizări cu unele proteine virale.

Majoritatea răspunsurilor terapeutice, pentru proteinele HPV, au fost obținute mai ales pe sisteme tumorale în care o proteină HPV era o componentă a acestui sistem, decât în leziuni induse de infecția cu PV. Aceste metode au avantajul de a demonstra protecția împotriva unei proteine HPV. Rămâne de stabilit în ce măsură aceste sisteme, care diferă mult de infecția autentică cu PV, pot prezice un răspuns eficient în bolile induse de HPV.

Pe lângă imunizarea cu peptide virale imunogene sau cu proteine virale cu lungime completă, proteinele virale fuzionate la alte secvențe ar putea avea un efect adițional. Recent s-a descris un prototip al acestei metode în care proteina HPV16 E7 a fuzionat cu o parte a proteinei LAMP-1. Rezultă o proteină de fuziune, activă împotriva reticulului endoplasmatic, ce poate induce un răspuns de tip clasa II mult mai mare la E7 decât proteina E7 însăși. Proteina de fuziune LAMP-1/E7 a fost activă împotriva unui model tumoral HPV-16 E7 în care proteina E7 de tip sălbatic a fost inactivă.<sup>9,20</sup>

Alte metode folosesc epitopi antigenici ai proteinei E6 și mai mult ai E7, fie sub formă de vaccinuri polipeptidice, ca și proteine himere integrate în proteine L1, fie ca și vaccinuri ADN, pentru imunizarea gazda în cazul unei infecții preexistente.

În cazul multora din purtătorii de carcinom, în ciuda expresiei masive a oncoproteinei E7, a eșuat recunoașterea acestei proteine la nivelul celulelor carcinoatoase. Aceasta ar putea constitui o problemă de prezentare de antigen corespunzător și necesită investigații ulterioare.<sup>18,20</sup>

Producerea și aplicarea proteinelor himere în prevenirea și terapia imună pare o problemă interesantă teoretic, potențialul unor astfel de vaccinuri fiind substanțial. Astfel, în cazul în care aplicarea lor se dovedește eficientă, reducerea semnificativă a incidenței cancerului ar putea fi o consecință importantă.

Antiviralele reprezintă o formă alternativă de intervenție specific virală care poate să ocupe un loc în tratamentul infecției HPV. Varietatea tipurilor HPV și divergența antigenică dintre ele face posibil ca un imunogen viral ce a format o parte a unui vaccin să fie activ numai împotriva unui singur tip de HPV sau a unui grup mic de tipuri de HPV, cum ar fi de exemplu acizii nucleici antisens, ce inhibă sinteza de proteine virale via legării și inactivării lor la ARN viral specific.

Alte antivirale ar acționa prin inhibarea unui proces comun tuturor PV, având teoretic avantajul major de a fi, probabil, activi împotriva tuturor tipurilor de HPV. De exemplu, E2 acționează prin fixarea la situsurile de legare a ADN E2, similare în toate

genoamele PV. De aceea ar fi utilă identificarea unei singure molecule care să inhibe fixarea în cazul oricărei proteine E2, deși rămâne să se determine dacă această acțiune specifică va inhiba efectiv infecția cu PV.<sup>9,17</sup>

În afară de interferarea cu replicarea virală, antiviralele care inhibă E6 și E7, ar acționa, cel puțin în tumorile maligne și posibil în displazii, prin inducerea morții celulare (apoptoză). Supresia simultană a funcției E6 și E7 a HPV-18 în liniile celulare HeLa a indus pierderea viabilității celulare. Acest proces are loc și in vivo fapt sugerat de studiile pe animale infectate cu HPV16, potențialul terapeutic la oameni însă, rămâne să fie determinat.<sup>9</sup>

Adenovirusii recombinanți defectivi de replicare sunt larg utilizați ca vectori terapeutici genetici în protocoalele clinice, incluzând și cele de tratament al cancerului. Comparativ cu alte sisteme de vectori, adenovirusii mediază eficient transferul de gene într-un număr mare de tipuri de țesuturi. Obiectivul acestei metode terapeutice, ca acești vectori să ajungă în toate celulele tumorale lăsând neafectat țesutul sănătos, este încă departe de realitate.

Recent a fost conceput de Barker și Berk un adenovirus mutant (ONYX-015), denumit dl1520, care se replică eficient numai în celulele tumorale. Baza specificității tumorale ar fi dată de o deleție în funcția genei virale E1B, având drept rezultat pierderea expresiei proteinei virale 55-kDa (E1B55K). Se știe că E1B55K se leagă de supresorul tumoral proteic p53<sup>8</sup>, și blochează activarea transcripției mediate prin p53. S-a presupus că legarea a E1B55K de p53 este necesară pentru replicarea eficientă a adenovirusului de tip sălbatic, wild-type (wt) în celule p53 pozitive. În sprijinul acestei ipoteze, s-au prezentat date ce arată că replicarea lui ONYX-015 s-a limitat la celulele tumorale p53 wt deficiente. De vreme ce pierderea funcției genei supresoare tumorale p53 apare în mai mult de 50% din toate tipurile de cancere umane s-a propus ca virusul să fie larg folosit în terapia canceroasă. În consecință a fost inițiată faza I de evaluare clinică, acum fiind extinsă la faza II. Ulterior, aceiași cercetători au arătat că replicarea lui dl1520 poate avea loc și în celule tumorale p53 pozitive, dar nu în celule primare de origine multiplă. Se pare că replicarea dl1520 este independentă de statusul p53 în celulele tumorale. În concluzie, se poate spune că adenovirusul mutant este capabil să se replice și să distrugă celulele umane atinse de variate infecții, inclusiv cea cu papilomavirus.<sup>8,13</sup>

**Vaccinarea preventivă.** Identificarea de tipuri specifice de HPV ca și carcinogeni umani, respectiv, incidența globală crescută a cancerului cervical, de 11,8% din toate cancerele la femei, a îndemnat la eforturi de realizare a unui vaccin care să prevină aceste infecții. În prezent par promițătoare: prin folosirea de capsidă virală obținută prin inginerie genetică, proteine L1 sau L1 și L2 spontan asamblate, preparate care s-au dovedit a avea succes la animale - căni și iepuri.<sup>11,14</sup>

În ceea ce privește vaccinarea la oameni, au fost produse particule virus-like similare pentru HPV6, 11,

16 și 18. Aceste vaccinuri sunt în faza I de evaluare clinică, în viitorul apropiat trecându-se la faza II de studiu clinic. Există astfel promisiunea unui adevărat vaccin specific anti-cancer, care împreună cu vaccinul împotriva hepatitei B să poată preveni un număr mare al cancerelor frecvente la om.<sup>9,11</sup>

Chemoterapia în infecțiile cu PV se află încă la început. Experimente preclinice au arătat că anumite droguri sunt capabile să suprimă activitatea genetică a HPV. Unul dintre acestea este acidul retinoic. Un efect considerabil în supresia activității genetice a HPV, selectivă pe celulele imortalizate are și pyrrolidine-dithiocarbamatul, iar deoxyglucoza inhibă transcripția HPV în celulele imortalizate ca și maligne, pe culturi celulare. Transcripția HPV poate fi afectată și de citokine cum ar fi acestea TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , unele interleukine și leukoregulina, nici una din acestea nefiind încă aplicată în condiții clinice. S-a observat că expresia constitutivă a unei chemokine, MCP-1, proteina 1 chemotactică a macrofagelor, a inhibat într-o oarecare măsură tumorigeneza în celule de carcinom cervical la șoareci. Va fi interesant de evaluat efectul clinic al administrării de MCP-1, posibil după aplicarea terapiei genetice.<sup>14,19</sup>

În privința interferonului, efectul clinic asupra infecției PV a fost nesatisfăcător.<sup>17</sup>

De asemenea, a fost bine documentată eficacitatea clinică a chimioterapiei neoadjuvante (NAC) pe grupe distincte de pacienți cu cancer cervical, însă parametrii celulari ai răspunsului terapeutic nu sunt încă bine cunoscute. Pentru a evidenția rolul moleculelor de adeziune ca și determinanți ai răspunsului la NAC și evoluției bolii, biopsiile efectuate înainte de aplicarea chimioterapiei s-au folosit imunomarcaje pentru  $\alpha$ -catenină,  $\beta$ -catenină, E-cadherină și CD44 isoform 6 (CD44v6). Se pare că CD44v6 este implicată în răspunsul la NAC și eventual în evoluția bolii. Evaluarea expresiei CD44v6 ar putea ajuta la selectarea cazurilor care ar putea să răspundă la NAC, adică a celor în care expresia a CD44v6 semnificativ redusă la nivelul tumorilor înainte de tratament. De notat că răspunsul la NAC nu a prezis o evoluție favorabilă a bolii.<sup>3</sup>

În ultimele două decenii s-a înregistrat un progres enorm stabilindu-se clar că HPV este un agent cauzal important în numeroase leziuni benigne și maligne. Viitoarele cercetări asupra PV conțin mari promisiuni privind extinderea înțelegerii rolului acestor virusi în boală, identificarea mecanismelor imune și moleculare, ce stau la baza biologiei lor și obținerea de măsuri virus specifice efective, care să interfereze cu infecția HPV.<sup>9</sup>

Vaccinurile preventive vor avea la bază particule virus-like sintetice, specifice de genotip, astfel concepute ca să producă anticorpi neutralizanți împotriva epitopilor conformaționali. Durata protecției induse la om rămâne să fie stabilită. Va fi posibilă realizarea și de vaccinuri terapeutice, infecția naturală cu HPV inducând un răspuns imun slab iar tumorile asociate PV exprimă proteine nonself imunogene.

## BIBLIOGRAFIE

1. BOSCH FX, MANOS MM, MUNOZ N et al – Int Biol Study Cervical Cancer (IBSSC) Study Group, *Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective*, J Natl Cancer Inst, 1995, 87:796-802
2. CHARDONNET Y, BEJUI-THIVOLET F, VIAC J - *Épithéliums malpighiens et infections à papillomavirus*, Arch Anat Cytol Path, 1992, 40:202-211
3. COSTA S, TERZANO P, BOVICELLI A et al – *CD44 isoform 6 (CD44v6) is a prognostic indicator of the response to neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma*, Gynecol Oncol, 2001, 80:67-73
4. FAVRE M, RAMOZ N, ORTH G – *Human Papillomaviruses: general features*, Clinics in Dermatology, 1997, 15:181-198
5. HEISE C, SAMPSON JOHANNES A, WILLIAMS A et al – *ONYX-015, an, E1B gene-attenuated adenovirus, causes tumor-specific cytolysis and antitumoral efficacy that can be augmented by standard chemotherapeutic agents*, Nat Med, 1997, 3:639-645
6. HSAIRI M, FAKFAKH R, GHYOULA M et al – *Cost effectiveness of cervical cancer screening strategies in Tunisia*, Tunis Med, 2000, 78:557-561
7. LEHTINEN M, KIBUR M, LUOSTARINEN T et al – *Prospects for phase III-IV HPV vaccination trials in the Nordic countries and in Estonia*, J Clin Virol, 2000, 19:113-22
8. LEVINE AJ, MOMAND J, FINLAY CA – *The p53 tumour suppressor gene*, Nature, 1991, 351:453-456
9. LOWY DR – *HPV infection: future prospects*, Clinics in Dermatology, 1997, 15:299-302
10. NICOLET V, CARRIGNAN L, BOURDON F et al – *MR imaging of cervical carcinoma: a practical staging approach*, Radiographics, 2000, 20:1539-1549
11. PAAVONEN J, HALITUNEN M, HANSSON BG et al - *Prerequisites for human papillomavirus vaccine trial : results of feasibility studies*, J Clin Virol, 2000, 19:25-30
12. ROTH JA, CRISTIANO RJ – *Gene therapy for cancer: what have we done and where are we going?* J Natl Cancer Inst, 1997, 89:21-39
13. ROTHMANN T, HENGSTERMANN A, WHITAKER NJ et al. – *Replication of ONYX-015, a potential anticancer adenovirus, is independent of p53 status in tumor cells*, J Virol, 1998, 72: 9470-9478
14. SHEU BC, HSU SM, HO SM et al – *A novel role of metalloproteinase in cancer- mediated immunosuppression*, Cancer Res, 2001, 61:234-242
15. SPIVAK MYA, LAKATOSH VP, LAZARENKO LM et al – *Interrelation of lymphocyte subpopulations in peripheral blood under cervical papillomavirus infection*, Folia Microbiol (Praha), 1999, 44:721-725
16. VERMA IM, SOMIA N – *Gene therapy-promises, problems and prospects*, Nature, 1997, 389:239-242
17. ZUR HAUSEN H – *Papillomaviren als Krebserreger*, Geburtsh u Frauenheilk, 1998, 58:291-296
18. ZUR HAUSEN H - *Yobei Ito Memorial Lecture: Papillomaviruse in human cancers*, Leukemia, 1999, 13:1-5
19. ZUR HAUSEN H – *Papillomavirus infections – a major cause of human cancers*, Biochimica et Biophysica Acta, 1996, 1288:55-78
20. ZUR HAUSEN H – *Human Papillomaviruses and Cancer: A retrospective*, in Tommasino M (eds): Papillomaviruse in Human Cancer: The role of E6 and E7 Oncoproteins, Landes Bioscience, 1997, 1-24

## Rolul determinării echilibrului acido-bazic în insuficiența respiratorie la nou-născut

Virginia Bodescu<sup>1</sup>, Manuela Cucerea<sup>2</sup>

Determinarea gazelor sanguine și a echilibrului acido-bazic este esențială pentru diagnosticul și conduita terapeutică în toate cazurile de insuficiență respiratorie, mai ales la nou-născut. Scopul acestui articol este să determine care sunt cele mai frecvente tulburări ale echilibrului acido-bazic la nou-născuții cu insuficiență respiratorie și corelația dintre dezechilibrele acido-bazice și greutatea la naștere, scorul APGAR și evoluția cazurilor. Studiul a cuprins un număr de 26 cazuri de insuficiență respiratorie la nou-născuții din secția ATI nou-născuți în anul 2000. Analiza cazurilor s-a făcut pe grupe de afecțiuni care au dus la insuficiența respiratorie: boala membranelor hialine, asfizia la naștere, pneumonie, urmărindu-se modificările acido-bazice la debutul bolii și în evoluție. Pe toate grupele de studiu, acidoza este cea mai frecventă modificare întâlnită (58%), în proporții sensibil egale respiratorie (30,76%) și metabolică (26,93%).

Întrepretarea corectă a rezultatelor trebuie să țină seama de faptul că în multe cazuri se asociază mai multe afecțiuni, care pot determina tulburări ale echilibrului acido-bazic. De aceea, determinarea parametrilor acido-bazici trebuie făcută în fiecare caz, în special la nou-născuții cu respirație artificială, pentru a asigura un tratament corect și eficient.

**Cuvinte-cheie:** nou-născut, insuficiența respiratorie, dezechilibre acido-bazice

*The analysis of arterial blood gases (ABG) and acid-base status is essential for diagnostic and therapy in all cases of respiratory insufficiency, especially in neo-nates. The goal of this article is to determine the most frequent acid-base disturbances in neonates with respiratory insufficiency, the correlation between acid-base disturbances and birth weight, APGAR score and evolution of cases. 26 cases of respiratory distress from Newborn Intensive Care Unit, treated in 2000, were analysed. The analyse has been focused on the most frequent disease that can produce respiratory insufficiency in neonates: hyaline membrane disease, pneumonia, apnea, by determining the acid-base status from the beginning and after treatment. In all cases, acidosis (respiratory - 30,7% as well as metabolic - 26,9%) seems to be the main disturbance. In order to accurately determine acid-base status, first we have to keep in mind that the newborn may have more than one condition that can produce acid-base imbalances. This is the reason the acid-base status must be determined each time, especially in intubated newborns; in order to treat them efficiently and correctly.*  
**Key words:** newborn, respiratory insufficiency, acid-base disturbances

Determinarea parametrilor acido-bazici în insuficiența respiratorie la nou-născut permite identificarea unei tulburări a echilibrului acido-bazic (acidoză sau alcaloză), recunoașterea originii sale (respiratorie sau metabolică) și aprecierea compensării (compensată sau necompensată), cu implicații directe asupra conduitei terapeutice. Tratamentul acidozei este esențial la pacienții critici. Stabilirea unei căi aeriene sigure și hiperventilația cu oxigen 100% scade PaCO<sub>2</sub> și îmbunătățește oxigenarea arterială pentru a ajuta la corectarea acidozei tisulare. Același rezultat respiratoriu nu se tratează prin administrarea de bicarbonat.<sup>1,2</sup>

A acțiunea de tamponare a bicarbonatului necesită ventilație adecvată astfel încât bioxidul de carbon rezultat din reacția HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> + H<sup>+</sup> să poată fi eliminat. Tratamentul inițial al acidozei metabolice include hiperventilația pentru a reduce PaCO<sub>2</sub> și resuscitarea volemică și/sau suport vasoactiv pentru a îmbunătăți perfuzia sistemică. Administrarea de bicarbonat de sodiu pentru tratamentul acidozei metabolice severe rămâne controversată. De aceea, determinarea parametrilor acido-bazici trebuie făcută în fiecare caz, în special la nou-născuții cu respirație artificială, pentru a asigura un tratament corect și eficient.

### MATERIAL ȘI METODĂ.

Studiul este retrospectiv. Lotul de studiu a cuprins 26 nou-născuți internați în secția Terapie intensivă – nou-născuți în anul 2000 cu diagnosticul de insuficiență respiratorie. Criteriile de selecție au fost: prezența

<sup>1</sup> Clinica Pediatrie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș  
<sup>2</sup> Clinica de Obstetrică-Ginecologie și Nou-născuți nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș  
Adresa pentru corespondență: Dr. Virginia Bodescu, Clinica Pediatrie II Târgu-Mureș, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr 38, 4300 Târgu-Mureș

insuficienței respiratorii, apreciată pe baza semnelor clinice, gravitatea cazului, determinarea parametrilor acido-bazici. Am urmărit: vârsta gestațională, sexul, greutatea la naștere, scorul APGAR la 1 și 5 minute după naștere, analiza parametrilor acido-bazici, evoluția cazului. Recoltarea probelor s-a făcut din sângele arterial, recoltat fie prin puncție arterială, fie pe cateter arterial, din arterele: radială, femurală și ombilicală. Probele au fost analizate cu analizorul de gaze AVL. Interpretarea valorilor a urmat o schemă simplă de evaluare a echilibrului acido-bazic, în funcție de 3 parametri: pH, PaCO<sub>2</sub> și HCO<sub>3</sub><sup>16</sup>

Analiza statistică. Pentru a determina incidența insuficienței respiratorii, sex ratio, ponderea diferitelor modificări ale echilibrului acido-bazic – am folosit statistica procentuală. Scorul APGAR a fost apreciat ca medie sau, în unele locuri, ca valoare absolută. Datele pe categorii au fost analizate cu testul  $\chi^2$ , diferențele semnificative fiind considerate la un  $p < 0,05$ . Variațiile pH-ului, PaCO<sub>2</sub> și HCO<sub>3</sub> au fost analizate ca medie plus sau minus deviație standard.

## REZULTATE

Din cei 96 de pacienți internați în secția Terapie intensivă, am cuprins în lotul nostru 26 cazuri care corespundeau criteriilor de selecție: prezența insuficienței respiratorii, apreciată pe baza semnelor clinice (tahipnee – peste 60 respirații/minut, cianoza, tiraj), bătăile aripioarelor nazale, geamăt) și documentată pe baza analizei gazelor sanguine și a parametrilor acido-bazici (modificarea pH-ului, a PaCO<sub>2</sub> și HCO<sub>3</sub>)<sup>8</sup> La debutul insuficienței respiratorii, vârsta nou-născuților a fost în majoritatea cazurilor  $\leq 1$  zi (85%), principalele cauze ale insuficienței respiratorii în perioada neonatală precoce fiind: boala membranelor hialine, unde semnele clinice apar imediat după naștere și devin evidente la 3-4 ore<sup>2,5</sup> și asfizia la naștere.<sup>6</sup> Sex ratio a fost: 2,25/1-M/F.

Greutatea la naștere a nou-născuților este un alt factor care poate influența patologia perinatală și deci și apariția tulburărilor acido-bazice. Pe lotul nostru am avut:

- 6 cazuri (23%) cu greutatea peste 2500 g
- 15 cazuri (28%) cu greutatea între 1000 – 2500 g (LBW – Low Birth Weight)
- 5 cazuri (19%) cu greutatea sub 1000 g (ELBW – Extremely Low Birth Weight)

Greutatea la naștere a fost în medie - 1829±904g. În majoritatea cazurilor (81%) nou-născuții au avut greutatea la naștere sub 2500 g, categorie la care riscul de apariție a bolii membranelor hialine, și deci a insuficienței respiratorii, este mai mare. Incidența bolii, conform datelor din literatură, este invers proporțională cu vârsta gestațională și greutatea la naștere.<sup>13</sup> În cazuistica noastră, toți prematurii cu greutatea la naștere sub 1000 g (ELBW) au fost afectați de lipsa surfactantului și au făcut boala.

Toți cei 26 de nou-născuți luați în studiu prezentau insuficiență respiratorie de diferite etiologii (Tabelul I).

Tabelul I. Cauzele insuficienței respiratorii la nou-născuții din lotul studiat

| Afecțiunea care a produs insuficiența respiratorie | Numărul de cazuri |
|--|-------------------|
| Asfizia la naștere                                 | 13                |
| Boala membranelor hialine                          | 11                |
| Pneumonie  | 9                 |
| Hemoragia intracraniană                            | 9                 |
| Septicemie   | 4                 |
| Hemoragia pulmonară                                | 2                 |
| Convulsii  | 2                 |
| Meningita  | 2                 |
| Alte cauze   | 2                 |

Am urmărit modificările parametrilor acido-bazici: pH, PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, pentru a determina tulburările echilibrului acido-bazic. Au fost considerate primele determinări ASTRUP, la internarea nou-născuților în secția de terapie intensiv – valorile medii sunt expuse în tabelul II.

Tabelul II. Valorile principalilor parametri acido-bazici în cazurile cu insuficiență respiratorie la nou-născut

| Parametrul               | Valoarea medie ± deviația standard |
|--------------------------|------------------------------------|
| pH                       | 7,275 ± 0,134                      |
| PaCO <sub>2</sub> (mmHg) | 44,5 ± 18,4                        |
| HCO <sub>3</sub> (mEq/l) | 19,5 ± 4,4                         |

Am analizat separat cei 3 parametri care determină echilibrul acido-bazic: pH, PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>. În funcție de valoarea pH-ului, am găsit următoarele rezultate:

- 8 cazuri cu pH cuprins între 7,35-7,45 (30,7%)
- 16 cazuri cu pH sub 7,35 (61,53%) dintre care 14 cazuri cu pH între 7,35-7,10 și 2 cazuri cu pH < 7,10
- 2 cazuri cu pH peste 7,45 (7,69%) dintre care 1 caz cu pH-7,45 și 1 caz cu pH 7,50.

În majoritatea cazurilor, un pH acid este modificarea cea mai frecventă în insuficiența respiratorie la nou-născut.

Al doilea parametru este PaCO<sub>2</sub>, care reflectă componenta respiratorie a echilibrului acido-bazic. În funcție de acest parametru, am găsit:

- 11 cazuri cu PaCO<sub>2</sub> în limite normale (42,3%)
- 7 cazuri cu PaCO<sub>2</sub> < 35 mmHg (26,92%)
- 8 cazuri cu PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg (30,76%) dintre care 7 cazuri cu valori peste 50 mmHg

În aproape jumătate din cazuri valoarea PaCO<sub>2</sub> (care exprimă componenta respiratorie a echilibrului acido-bazic) a fost în limite normale. Rezultatele sunt de așteptat, întrucât difuzibilitatea bioxidului de carbon este mult mai mare decât a oxigenului, și deci hipoxia și nu hipercarbica este modificarea principală în insuficiența respiratorie. Pe de altă parte, toți nou-născuții erau deja sub tratament în momentul determinării, deci aceste modificări reflectă mai degrabă eficacitatea tratamentului, decât o modificare primară a PaCO<sub>2</sub>.

Tabelul III. Valorile pH, PaCO<sub>2</sub> și HCO<sub>3</sub> și diagnosticul clinic în cazurile de acidoză respiratorie

| Nr. crt. | pH<br>7,35-7,45 | PaCO <sub>2</sub><br>35-45 mmHg | HCO <sub>3</sub><br>22-26 mEq/l | Diagnosticul clinic   |
|----------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|---|
| 1        | 7,15            | 71,7                            | 24,5                            | Prematur gr. III Asfixie gr. 2. Sindrom convulsiv.<br>Pneumonie congenitală   |
| 2        | 7,18            | 60,5                            | 22,1                            | Prematur gr. III. Boala membranelor hialine. Asfixie gr. 2  |
| 3        | 6,9             | 100,8                           | 22,4                            | Prematur gr. III. Boala membranelor hialine.<br>Hipertensiune pulmonară persistentă. Hemoragie intracraniană<br>Hemoragie pulmonară |
| 4        | 7,27            | 53,1                            | 23,7                            | Prematuri gr I. Asfixie gr. 1. Comă<br>Hemoragie intracerebrală. Convulsii,   |
| 5        | 7,16            | 74,2                            | 20,8                            | Prematur gr. III. Asfixie gr. 2. Boala membranelor hialine.<br>Hemoragie intracerebrală. Edem cerebral acut                         |
| 6        | 7,18            | 55,4                            | 20,1                            | Prematur gr. III. Coagulare intravasculară diseminată.<br>Hemoragie intracraniană. Hemoragie pulmonară.                             |
| 7        | 7,20            | 54,3                            | 20,6                            | Dismatur. Asfixie gr. 2. Sindrom de detresă respiratorie forma medie  |
| 8        | 7,18            | 57,8                            | 20,9                            | Prematur gr. III. Boala membranelor hialine. Meningită.<br>Asfixie gr. 2  |
|          | 7,15 ±0,10      | 66±16,14                        | 21,9±1,5                        |   |

Tabelul IV. Valorile pH, PaCO<sub>2</sub> și HCO<sub>3</sub> și diagnosticul clinic în cazurile de alcaloză respiratorie

| Nr. crt. | pH<br>7,35-7,45 | PaCO <sub>2</sub><br>35-45 mmHg | HCO <sub>3</sub><br>22-26 mEq/l | Diagnostic clinic  |
|----------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| 1        | 7,49            | 17,5                            | 13                              | Prematur gr. 4 Asfixie gr. 3<br>Boala membranelor hialine<br>Hemoragie cerebrală |
| 2        | 7,50            | 16,8                            | 17,8                            | Prematur gr III. Anemie posthemoragică. Pneumonie congenitală. Septicemie        |

Coroborând cele două componente ale echilibrului acido-bazic: pH-ul, care indică acidoza sau alcaloza și PaCO<sub>2</sub>, care arată implicarea aparatului respirator în modificarea echilibrului acido-bazic, am găsit un număr de 8 (30,76%) cazuri de acidoză respiratorie pură (Tabelul III).

În toate cazurile, pH-ul a fost scăzut (sub 7,30, iar într-un caz sub 7 – acidoză severă), PaCO<sub>2</sub> crescut (peste 50 mmHg – într-un caz peste 100 mmHg, corelat cu pH-ul de 6,9), în timp ce valorile bicarbonatului au rămas în limite normale, deci nu a apărut compensarea metabolică – rinichiul are nevoie de câteva zile pentru a începe să compenseze prin reținerea bicarbonatului (bază) și excreția H-ionilor (acid), iar mecanismele celulare sunt destul de lente și în practică, au puțină importanță în determinarea echilibrului acido-bazic.

Tabelul IV prezintă valorile celor 3 parametri acido-bazici și diagnosticul clinic în cazurile de alcaloză respiratorie.

În ambele cazuri, pH-ul a fost crescut, PaCO<sub>2</sub> scăzut iar HCO<sub>3</sub> scăzut (ca mecanism compensator). Din cele două cazuri de alcaloză respiratorie, unul era ventilat mecanic, cu un FiO<sub>2</sub> – 30% (IPPV – Ventilație cu presiune intermitent pozitivă) iar al –doilea a primit oxigen 100% pe mască (alcaloza respiratorie apare mai frecvent la pacienții ventilați mecanic).

Al treilea element care ne ajută în interpretarea valorilor gazelor sanguine este un parametru calculat de aparat, în funcție de pH și PaCO<sub>2</sub> (care sunt parametri măsurați) și anume HCO<sub>3</sub>. În funcție de acest parametru, am găsit:

-15 cazuri cu valori normale ale bicarbonatului (22-28 mEq/l) (57,69%)

-11 cazuri cu valori sub 22 mEq/l (42,30%)

Coroborând valorile pH-ului cu cele ale HCO<sub>3</sub>, (componenta metabolică a echilibrului acido-bazic), am găsit 7 cazuri (26,92%) cu acidoză metabolică pură (Tabelul V)

Tabelul V. Valorile pH, PaCO<sub>2</sub> și HCO<sub>3</sub> și diagnosticul clinic în cazurile cu acidoză metabolică

| Nr. crt. | pH<br>7,35-7,45 | PaCO <sub>2</sub><br>35-45 mmHg | HCO <sub>3</sub><br>22-26 mEq/l | Diagnostic clinic  |
|----------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| 1.       | 7,27            | 41,9                            | 18,7                            | Prematur gr III. Hemoragie intracraniană. Hemoragie cerebrală  |
| 2.       | 7,15            | 46                              | 14,3                            | Pneumonie de aspirație   |
| 3.       | 7,26            | 37                              | 16,5                            | Prematur gr II. Sindrom de detresă respiratorie moderat.<br>Pneumonie congenitală. Hemoragie intracraniană |
| 4.       | 7,30            | 38,2                            | 18,5                            | Prematur gr III. Sindrom de detresă respiratorie moderat   |
| 5.       | 7,24            | 44,7                            | 18,9                            | Prematur gr III. Asfixie gr. 3   |
| 6.       | 7,06            | 34,3                            | 9,4                             | Asfixie gr 2. Hemoragie intracraniană. Pneumonie de aspirație  |
| 7.       | 7,22            | 25,8                            | 18,2                            | Prematur gr III. Pneumonie congenitală. Septicemie   |
|          | 7,21±0,08       | 38,2±6,9                        | 16,3±3,4                        |  |

În 6 din cele 7 cazuri, acidoza metabolică a fost necompensată (PaCO<sub>2</sub> normal), iar într-un caz PaCO<sub>2</sub> a fost scăzut, deci acidoza metabolică a fost compensată.

Pe lotul de studiu, din totalul de 26 de nou-născuți cu insuficiență respiratorie, am găsit:

- 9 cazuri fără tulburări ale echilibrului acido-bazic;
- 8 cazuri cu acidoză respiratorie
- 7 cazuri cu acidoză metabolică
- 2 cazuri cu alcaloză metabolică

În ceea ce privește evoluția scorului APGAR, indicele de corelare dintre scorul APGAR la 1 minut și la 5 minute a fost r = 0,59. Indicele de corelare pentru cazurile în care scorul APGAR a crescut este r = 0,97.

Dintre cele 12 cazuri cu scorul APGAR scăzut la 1 minut și/sau <7 la 5 minute):

- 4 au avut pH-ul <7,15
- 5 au avut pH-ul între 7,15-7,35
- 2 au avut pH-ul în limite normale

-1 caz cu pH>7,45, deci în 75% din cazuri, un scor APGAR scăzut la naștere se asociază cu un pH<7,35.

În cazurile cu boala membranelor hialine, am dorit să stabilim și relația dintre gradul prematurității, severitatea detresei respiratorii și amploarea dezechilibrului acido-bazic. Gradul prematurității a fost considerat, din considerente practice, după criteriul clasic al greutății la naștere.

Severitatea detresei respiratorii a fost apreciată pe baza criteriilor clinice (scorul Silverman): forma ușoară, moderată, severă.

Din cele 11 cazuri cu boala membranelor hialine, am constatat că există o bună corelație între gradul prematurității și gradul detresei respiratorii (Figura 1)

Relația dintre pH și evoluția cazului a fost urmărită pe 22 dintre cele 26 de cazuri (84,6%), la care am avut și determinări ulterioare ale parametrilor acido-bazici (Tabelul VI).

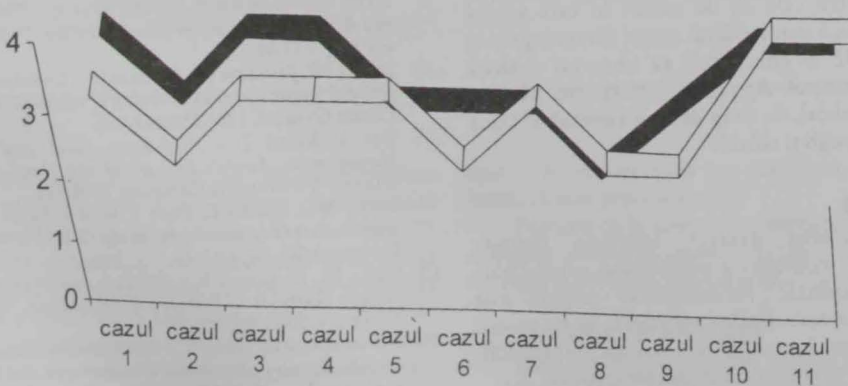


Figura 1. Corelația dintre gradul prematurității și severitatea detresei respiratorii

Tabelul VI. Evoluția pH-ului între determinarea inițială și cea finală

| Nr. cazuri  | Determinarea inițială | Determinarea finală | Evoluție   |
|-------------|-----------------------|---------------------|--|
| Total 22    | 7,261 ± 0,137         | 7,124 ± 0,265       | Mortalitate 73%<br>p - 0,03786<br>Mortalitate 100%<br>p - 0,0076 |
| Decedați 16 | 7,260 ± 0,104         | 7,067 ± 0,279       |  |

## DISCUȚII

Semnificația și importanța determinării echilibrului acido-bazic la nou-născut a fost demonstrată și de van den Berg și colab, pe un studiu de cohortă, care a demonstrat că asfizia intrapartum severă poate fi cuantificată printr-un pH din artera ombilicală < 7,00.<sup>15</sup>

Scorul APGAR este utilizat de rutină pentru a determina statusul neo-natal precoce, dar este mai puțin precis la prematur, din cauza imaturității funcționale.<sup>3</sup> Academia Americană de Cardiologie și Academia Americană de Pediatrie consideră (1990) că unul dintre principiile de bază ale reanimării nou-născutului în sala de naștere este renunțarea la scorul APGAR ca metodă de evaluare, 3 parametri fiind suficienți: existența sau absența mișcărilor respiratorii spontane, rata inimii (martor al eficacității respirației), existența sau absența cianozei centrale.<sup>6</sup> S-a încercat chiar folosirea măsurării gazelor sanguine din cordonul ombilical ca metodă de evaluare neonatală la prematurii.<sup>12</sup> În statistica noastră, din 12 cazuri cu APGAR scăzut (<3 la 1 minut și/sau <7 la 5 minute) 4 cazuri aveau pH-ul < 7,15 (33,33%), restul având valori ale pH-ului mai mari de 7,15; rezultate asemănătoare au obținut Dickinson și colab.<sup>4</sup> Hegyi T și colab au studiat relația dintre componentele scorului APGAR și dintre scorul APGAR și pH-ul din sângele cordonului ombilical într-un studiu multicentric. Rezultatele au arătat o corelație a scorului APGAR la 1 minut și la 5 minute cu un indice de corelație  $r=0,78$ .<sup>9</sup> În studiul nostru indicele de corelare a fost  $r=0,97$  pentru cele 20 de cazuri în care scorul Apgar a crescut la 5 minute. Unii autori (Svenningsen și colab., Josten BE și colab.)<sup>14, 10</sup> au observat o slabă corelație între scorul Apgar și pH-ul din sângele cordonului ombilical, în timp ce alții notează o bună corelație (Greenough și colab).<sup>7</sup>

## CONCLUZII

1. Determinarea gazelor sanguine permite identificarea unei tulburări a echilibrului acido-bazic (acidoză sau alcaloză), recunoașterea originii sale (respiratorie sau metabolică) și aprecierea compensării (acidoză sau alcaloză, compensată sau necompensată), cu implicații directe asupra conduitei terapeutice.

2. Pe lotul nostru, din cei 96 de nou-născuți internați în secția terapie intensivă în curs de 1 an, 26 (27%) prezentau insuficiență respiratorie gravă. Ca etiologie, au predominat asfizia la naștere (13 cazuri), boala membranelor hialine (11 cazuri) pneumonia congenitală sau de aspirație (9 cazuri), hemoragia cerebrală (9 cazuri)

3. Deși în insuficiența respiratorie modificarea acido-bazică cel mai frecvent întâlnită este acidoza respiratorie, pe lotul nostru am găsit numai în 8 cazuri acidoză respiratorie, în timp ce în alte 7 cazuri acidoza a fost metabolică, probabil prin intricarea mai multor cauze care au produs perturbarea acido-bazică. Implicația practică a acestei constatări este necesitatea determinării gazelor sanguine în fiecare caz și tratarea diferențiată a cazurilor.

4. Există o bună corelație între scorul APGAR la 1 minut și pH-ul din sângele arterial, în 75% a cazurilor un scor APGAR mic se însoțește de o valoare a pH-ului < 7,35.

5. Există o bună corelație între gradul prematurității și gradul detresei respiratorii.

6. Evoluția spre acidoză a celor 22 de cazuri cu determinări seriate se corelează bine cu evoluția clinică.

## BIBLIOGRAFIE

1. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN HEART ASSOCIATION - *Pediatric Advanced Life Support*, 1994.
2. ANTRASIAN A, POPESCU V - *Boala membranelor hialine*, *Pediatria*, 1993, 3:62-75.
3. BOWEN FW, GWIAZDOWSKY S - *Principles of disease management neonatology*, In: *The Pediatric Clinics of North America*, 1998, 45, 3:654.
4. DICKINSON JE, ERIKSEN NL, MEYER BA et al - *The effect of preterm birth on umbilical cord blood gases*, *Obstet Gynecol* 1992, 79, 4:575-578.
5. GEORGESCU A - *Urgențe în viața timpurie a nou-născutului (II) Detresa respiratorie neonatală*, *Medicina Modernă*, 1994, 6:316-319.
6. GEORMĂNEANU M - *Urgențe în viața timpurie a nou-născutului (I) Asfizia la naștere*, *Medicina modernă*, 1994, 5:258-260.
7. GREENOUGH A, LAGERCRANTZ H, POOL J et al - *Plasma catecholamine levels in preterm infants. Effect of birth asphyxia and Apgar Score*, *Acta Periatr Scand*, 1987, 76:54-59.
8. GROSS I - *Causes of respiratory distress in the newborn*, in *Oski's Pediatrics. Principle and Practice*, third edition, Lippincott Williams&Wilkins, 1999:253-254.
9. HEYGI TH, CARBONE T, ANWAR M et al - *The apgar score and its components in the preterm infant*, *Pediatrics*, 1998, vol 101, 1:77-81.
10. JOSTEN BE, JOHNSON TR, NELSON JP - *Umbilical cord blood pH and Apgar scores as an index of neonatal health*, *Am J Obstet Gynecol*, 1987, 157:843-848.
11. SERI I, EVANS J - *Acid-Base, Fluid and Electrolyte Management. Avery's Disease of the Newborn*, Seventh Edition, WB Saunders Company, 1998:388.
12. SOCOL ML, COHEN L, DEPP R et al - *Apgar Score and umbilical cord arterial pH in the breech neonate*, *Int J Gynecol* 1988, 27, 1:37-43.
13. STOLL JB, KLIEGMAN R - *Hyaline membrane disease*, in: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16<sup>th</sup> edition, WB Saunders Company, 2000:498-505.
14. SVENNINGSEN L, EIDAL K - *Lack of correlation between umbilical artery pH, retinal hemorrhages and Apgar score in the newborn*, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1987, 66:639-642.
15. VAN DEN BERG PP, NELEN WL, JONGSMA HW et al - *Neonatal complications in newborns with an umbilical artery pH < 7,00*, *Am J Obstet Gynecol*, 1996:175.
16. WONG FWH - *A New Approach to ABG Interpretation*, *American Journal of Nursing*, Lippincott Williams&Wilkins Inc, 1999, 8:34-36.

## Studiul unor aspecte epidemiologice la bolnavii cu psoriazis

Teodora Cighir<sup>1</sup>, O. Buțiu<sup>2</sup>

Psoriazisul este o boală cu un determinism plurifactorial, care pentru a se manifesta clinic necesită prezența unor factori genetici (poligenici) și de mediu. Astfel, pe fondul de predispoziție genetică a bolii, acționează o serie de factori trigger care declanșează sau agravează boala. Am studiat influența unor factori trigger asupra bolii la 40 de bolnavi cu diferite forme clinice de psoriazis, comparativ cu un lot martor alcătuit din 40 de persoane sănătoase. Am constatat că psoriazisul poate apărea la orice vârstă, dar că există două grupe de vârstă mai afectate: 21-30 de ani și 51-60 de ani. În lotul studiat de noi boala a afectat mai frecvent bărbații. Incidența bolii a fost mai mare în mediul urban. Componenta de predispoziție genetică am găsit-o prezentă doar la 20% din cazurile studiate, valoare statistic ne semnificativă ( $p > 0,05$ ). Traumatismele constituie factor trigger local la 57,5% dintre bolnavii studiați ( $p = 0,0033$ ). Infecțiile sunt factori declanșanți, sau agravanți la 40% din bolnavii studiați ( $p = 0,0255$ ), iar dintre factorii hormonalți hipocalcemia influențează evoluția bolii la 30% dintre ei ( $p = 0,0262$ ). Medicamentele și stressul nu au fost factori de risc la lotul studiat ( $p > 0,05$ ). O multitudine de factori de mediu pot constitui factori trigger pentru psoriazis, fiind importantă cunoașterea lor și evitarea expunerii bolnavului la acești factori. Cuvinte cheie: psoriazis, predispoziție genetică, factori trigger.

*Psoriasis is a disease with a plurifactorial determination, which require the presence of genetic and environmental factors for a clinical manifestation. On the base of genetical predisposition, some trigger factors release or aggravate psoriasis. We have study the influence of some trigger factors on the disease at 40 patients with psoriasis comparative with a control group of 40 healthy people. We find that the disease can appear at any age, but there are two groups of age which are most affected: 21-30 years and 51-60 years. In our lot psoriasis affects more frequently men. The incidence of the disease was higher in the city medium. We have found genetical predisposition for psoriasis just at 20% from patients, value which is statistically insignificant ( $p > 0,05$ ). The injuries of the skin was a trigger local factor at 57,5% from patients ( $p = 0,0033$ ). The infections was precipitating or aggravating factors at 40% from psoriatic patients ( $p = 0,0255$ ), while hipocalcemia influence the disease evolution at 30% from them ( $p = 0,0262$ ). Drugs and stress was not risk factors at our patients ( $p > 0,05$ ). A lot of environmental factors can be trigger factors for psoriasis, and it is important to know them and to evitate, where it is possible, the exposure of the psoriatic patients at these factors. Keywords: psoriasis, genetical predisposition, trigger factors*

**P**soriazisul este o boală cu un determinism plurifactorial care pentru a se manifesta clinic necesită prezența unor factori genetici (poligenici) și de mediu.<sup>3,4,7</sup> Componenta genetică a fost recunoscută de multă vreme ca fiind prezentă, dar la unii pacienți ereditatea pare a avea o semnificație mai mică și factorii de mediu par să fie mai importanți.<sup>3,6</sup> Boala este capricioasă și imprevizibilă ca evoluție. Pe fondul de predispoziție genetică a bolii acționează o serie de factori denumiți și factori „trigger” care pot determina transformarea ei

dintr-o formă latentă în una manifestă, sau agravează o formă clinică preexistentă.<sup>1,2</sup>

Pornind de la aceste considerente ne-am propus să urmărim influența acestor factori „trigger” asupra apariției și evoluției psoriazisului.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul studiat de noi a fost alcătuit din 40 de bolnavi cu diferite forme clinice de psoriazis internați în Clinica de Dermatologie din Tîrgu Mureș, sau consultați în ambulatoriul de specialitate. Rezultatele au fost comparate cu cele obținute la un lot martor alcătuit din 40 de persoane sănătoase având aceeași vârstă cu cei cuprinși în lotul studiat.

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Municipal, Laboratorul Central de Analize Medicale, Tîrgu Mureș

<sup>2</sup>Clinica de Dermatovenerologie, Tîrgu Mureș  
Adresa pentru corespondență: Teodora Cighir, Spitalul Clinic Municipal, Laboratorul Central de Analize Medicale, str. Gh. Marinescu nr.50, 4300Tîrgu Mureș

Bolnavii au fost rugați să răspundă întrebărilor cuprinse într-un chestionar, urmărindu-se următorii parametri: vârsta, sexul, mediul de proveniență, prezența antecedentelor de psoriazis în familie, precum și referitor la influența unor factori „trigger” asupra apariției și evoluției psoriazisului, și anume a: traumatismelor, infecțiilor, factorilor hormonal, medicamentelor și stressului.

Pentru analiza statistică a datelor s-a utilizat pachetul de programe EPI. INFO versiunea 5.0, iar prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul testului c 2. Un indice de probabilitate  $p \leq 0,05$  a fost considerat statistic semnificativ. S-a determinat riscul relativ (RR) care a indicat de câte ori este mai mare riscul bolii la cei expuși. Interpretarea rezultatelor s-a făcut față de 1: RR >1 factorul studiat este factor de risc, RR =1 factorul studiat este indiferent, iar RR <1 factorul este de protecție.

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

Urmărind primul parametru, și anume vârsta bolnavilor din lotul studiat am observat că există un număr mai mare de subiecți cu o vârstă cuprinsă între 21-30 de ani, precum și între 51-60 de ani. De asemenea am constatat faptul că există cazuri de psoriazis la orice vârstă, atât la sugari, unde avem așa zisul psoriazis al „scutecelor”, cât și la vârste înaintate (Tabelul I).

Datele obținute de noi sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate conform cărora debutul bolii poate avea loc la orice vârstă, dar mai frecvent se produce în perioada pubertății sau în timpul climaxului, perioade în care au loc perturbări hormonale importante în organism. După unii autori, cu cât debutul este mai precoce, cu atât prognosticul este mai prost.<sup>3,4</sup>

Din cele 40 de cazuri studiate 14 (35 %) au fost de sex feminin, iar 26 (65%) de sex masculin. În lotul studiat de noi au predominat bolnavii de sex masculin. Conform altor autori psoriazisul afectează în mod egal ambele sexe<sup>3,4</sup>. Diferența poate fi datorată numărului relativ mic de cazuri urmărite de noi.

În ceea ce privește mediul de proveniență al bolnavilor, 32 de bolnavi, (80%) erau din mediul urban și 8 bolnavi, (20%) din mediul rural. O explicație posibilă a incidenței crescute a bolii în mediul urban ar fi factorul stress, care este cunoscut ca fiind implicat în agravarea psoriazisului și care este accentuat de condițiile vieții socio-economice urbane.

În antecedentele heredo-colaterale ale pacienților psoriazisul a fost prezent la 8 bolnavi (20 %) din cei 40 studiați, iar în lotul martor la 6 persoane (15%). Efectuând calculele statistice am obținut un risc relativ

RR=1,33, indicele de probabilitate p fiind statistic nesemnificativ. În literatura de specialitate există numeroase studii referitoare la rolul factorilor genetici în psoriazis, iar datele obținute de diferiți autori diferă în ceea ce privește importanța eredității în psoriazis.<sup>1,5,6</sup> Din studiul efectuat de noi reiese că ereditatea a avut o importanță redusă.

În continuare am studiat rolul unor factori „trigger” în declanșarea și agravarea bolii, și anume a: traumatismelor, infecțiilor, factorilor endocriini, medicamentelor și stressului.

În ceea ce privește rolul traumatismelor ca factor „trigger” local, se știe că leziunile psoriazice apar după o injurie a pielii, așa numitul fenomen Koebner.<sup>4</sup> Astfel de injurii ale pielii pot fi: escoriații, incizii, loviri, vaccinații, teste cutanate, arsuri, fotosensibilitate etc. Din cele 40 de cazuri studiate am sesizat prezența fenomenului Koebner la 23 de bolnavi (57,5 %). În lotul martor am găsit 10 persoane (25%) expuse factorului de risc reprezentat de traumatisme cutanate, dar care nu au dezvoltat boala. Am obținut următoarele rezultate statistice: RR=2,3,  $c^2=8,61$ , iar  $p=0,0033$ , date care au demonstrat că traumatismele reprezintă un factor de risc în apariția psoriazisului.

Referitor la existența infecțiilor în antecedentele personale ale bolnavilor, am constatat, la 27 (67,5 %) din cei 40 investigați, prezența acestora sub formă de: amigdalite, faringite, bronșite, sinuzite, rinite etc. De asemenea la 16 bolnavi (40,00%) infecțiile au declanșat și / sau agravat boala. În lotul martor infecțiile au fost prezente la 17 persoane (42,52%), obținând următoarele rezultate ale calculelor statistice: RR=1,59,  $c^2=4,99$ , iar  $p=0,0255$ . Datele obținute ne-au permis să afirmăm că infecțiile pot fi considerate factori de risc în apariția bolii. Rezultatele obținute de noi sunt în concordanță cu cele menționate de alți autori.<sup>2,3</sup>

Conform datelor din literatura de specialitate, factorii endocriini par să influențeze evoluția bolii la unii pacienți cu psoriazis.<sup>4</sup> În lotul studiat am găsit 16 bolnavi (40 %) la care factorii endocriini reprezentați de modificări hormonale fiziologice (din timpul sarcinii sau pubertății) sau patologice (din hipoparatiroidism), păreau să influențeze evoluția bolii, determinând apariția, agravarea sau remisia ei. După cum se știe, în organismul femeii gravide apar modificări hormonale importante. Chestionând femeile din lotul studiat referitor la modul de evoluție al psoriazisului pe durata sarcinii, doar două (5%) din cele 14 femei ale lotului studiat au relatat modificări, în cazul uneia sarcina determinând o ameliorare a bolii manifestată prin remisia ei, iar la cealaltă o agravare a bolii manifestată prin extinderea ei. Aceste date nu ne permit să tragem o

Tabelul I. Repartiția cazurilor pe grupe de vârstă

| Vârsta    | Până la 1 an | 1-10 ani | 11-20 ani | 21-30 ani | 31-40 ani | 41-50 ani | 51-60 ani | 61-70 ani | 71-80 ani |
|-----------|--------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nr cazuri | 1            | 3        | 4         | 7         | 6         | 5         | 7         | 6         | 1         |

concluzie referitoare la influența modificărilor hormonale din timpul sarcinii asupra psoriazisului. De asemenea, la doi bolnavi din lot (5%), debutul psoriazisului s-a produs în perioada pubertății, perioadă în care au loc modificări hormonale importante în organism.

Dintre bolnavii studiați de noi 12 (30%) aveau hipocalcemie, evidențiată prin determinarea nivelului seric al calciului, prezentând și o extindere a leziunilor psoriazice în ultima perioadă de timp. În lotul martor hipocalcemia a fost prezentă la 4 persoane (10%). Calculele statistice ne-au furnizat următoarele date:  $RR=3$ ,  $c_2=4,94$ , iar  $p=0,0262$ . Aceste rezultate au confirmat importanța hipocalcemiei ca factor de risc al bolii studiate. În lotul studiat hipocalcemia secundară paratiroidismului a avut ponderea cea mai importantă între modificările hormonale care par să intervină în influențarea evoluției psoriazisului.

Există o serie de medicamente cunoscute ca agravante ale psoriazisului cum sunt: litiul, beta blocantele, indometacinul, antimalaricele și corticosteroizii sistemici.<sup>3,4</sup> Din cei 40 de bolnavi investigați, am constatat faptul că la șapte (17,5%) medicamentele au influențat evoluția psoriazisului. Astfel doi dintre bolnavi au prezentat o extindere a leziunilor după tratament cu beta blocante pentru tulburări de ritm sau hipertensiune arterială, iar la cinci bolnavi corticoterapia sistemică oprită brusc a determinat o eritrodermizare a psoriazisului vulgar. În lotul martor deși 10 persoane (25%) au fost expuse factorului medicamentos, nici una nu a dezvoltat psoriazis. Efectuând calculele statistice am obținut următoarele date:  $RR=0,70$ , iar indicele de probabilitate  $p$  a fost statistic nesemnificativ. Probabil medicamentele au rol în agravarea bolii, intervenind după ce aceasta s-a declanșat deja.

Studiind influența factorului stress asupra psoriazisului a rezultat că la 15 pacienți (37,5%), acesta a reprezentat un factor agravant pentru boală. Pacienții au relatat o agravare a bolii sau debutul ei după parcurgerea unor perioade cu evenimente generatoare de stress cum ar fi: decese în familie, conflicte cu persoane apropiate, examene, consum intelectual crescut la locul de muncă etc. În lotul martor 18 persoane (45%) expuse factorului stress nu au dezvoltat boala, obținând următoarele valori statistice: riscul relativ  $RR=0,83$ , indicele de probabilitate fiind statistic nesemnificativ. Probabil că pe lângă factorul stress au mai concurat și alți factori, care au acționat complementar, influențând în mod negativ evoluția psoriazisului.

## CONCLUZII

1. Studiind un lot alcătuit din 40 de bolnavi cu psoriazis am constatat că boala poate apărea la orice vârstă, existând două grupe de vârstă la care frecvența de apariție a bolii este mai mare: 21-30 de ani și 51-60 de ani;

2. În lotul studiat de noi au predominat bolnavii de sex masculin, diferența față de datele obținute de alți autori fiind explicată prin numărul relativ mic de cazuri studiate;

3. După mediul de proveniență al bolnavilor am constatat existența unei frecvențe semnificativ mai mari de apariție a bolii în mediul urban;

4. Factorul genetic pare a fi mai puțin important la bolnavii studiați de noi ( $p>0,05$ ), doar la un număr redus de cazuri (20%) fiind prezente antecedente de psoriazis în familie;

5. Studiind influența factorilor trigger asupra psoriazisului am obținut următoarele date: traumatismele cutanate, infecțiile și dintre factorii hormonalți hipocalcemia reprezintă factori de risc în apariția și agravarea psoriazisului ( $p\leq 0,05$ ), iar în cazul medicamentelor și stressului rezultatele obținute nu ne-au permis să le considerăm ca factori trigger pentru boala studiată ( $p>0,05$ );

6. Psoriazisul are un determinism plurifactorial, fiind important să se cunoască factorii care agravează boala la fiecare pacient în parte și să se încerce, acolo unde este posibil, evitarea lor prin: depistarea și tratamentul infecțiilor și a dereglărilor hormonale, evitarea expunerii la traumatisme cutanate.

## BIBLIOGRAFIE

1. BHALERAO J, BOWCOCK AM - *The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system*, Human Molecular Genetics, 1998, 7:1537-1545.
2. ESPINOSA LR, VAN SOLINGEN R, CUELLAR ML ET AL - *Insights into the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis*, Am J Med Sci, 1998, 316:271-276.
3. FARBER EM, LEXIE NALL - *Epidemiology: natural history and genetics*, in Roenigk H Jr, Maibach H (eds): Psoriasis, Marcel Dekker Inc, NY, 1991, 209-246.
4. FORSEA D, POPESCU RALUCA, POPESCU CM - *Psoriazis*, in David Daniela, Simion Cecilia(eds): Compendiu de dermatologie și venerologie, Editura Tehnică, 1998, 236-251.
5. HENSELER T - *Genetics of psoriasis*, Arch Dermatol Res, 1998, 290:463-476
6. MENTER A - *Pathogenesis and genetics of psoriasis*, Cutis, 1998, 61:8-10
7. PLUNKETT A, MARKS R - *A review of the epidemiology of psoriasis vulgaris in the community*, Australian Journal of Dermatology, 1998, 39:225-232

## Interacțiunile fizico-chimice ale unor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene cu povidon (II)

Gyöngyi Dudutz<sup>1</sup>, Mária Kincses Ajtay<sup>2</sup>, Gabriella Molnár

Povidonul, excipient sintetic macromolecular des utilizat în practica farmaceutică se folosește pentru prepararea tuturor formelor de dozare. Datorită structurii sale chimice formează combinații complexe cu diferite substanțe active și ajutoare. În diferite forme farmaceutice medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) –Diclofenac-Na, Indometacină, Ibuprofen, Fenilbutazonă – cu efecte terapeutice superioare, dar cu solubilitate redusă și cu efecte secundare gastro-intestinale, sunt asociate cu povidon. Asocierea are ca scop optimizarea formei farmaceutice în ceea ce privește aspectul, stabilitatea, proprietățile adezive, vâscozitatea, de a forma film și a biodisponibilității medicamentului prin modularea unor proprietăți bio-fizico-chimice ale substanței medicamentoase, mărirea solubilității, ameliorarea eliberării substanței medicamentoase la nivelul membranelor biologice. Studiind amestecuri care conțin AINS pe lângă povidon în soluții apoase diluate am determinat formarea combinațiilor complexe cu stabilitate scăzută, constanta lor de formare având ordinul de mărime  $10^3$ . În cazul Indometacinei s-a constatat formarea diferitelor asociații moleculare cu legături slabe și cu stabilitate aproape identice. În formarea complexelor moleculari intervin forțe van der Waals și legături de hidrogen. Interacțiunile slabe ce au loc nu influențează negativ biodisponibilitatea medicamentului ci din contră, prin mărirea solubilității și datorită efectului tensioactiv al povidonului ajută disoluția și resorbția farmaconului.

Cuvinte cheie: povidon, AINS, interacțiuni fizico-chimice

*Povidone, a synthetic macromolecular excipient is frequently used in pharmaceutical industry in the preparation of all dosage forms. Due to its chemical structure it forms complex combinations with different active and adjuvant substances. In different pharmaceutical forms nonsteroid antiinflammatory drugs (NSAID – Diclofenac sodium, Indomethacin, Ibuprofen, Phenylbutazone) with superior therapeutic effect but reduced solubility and gastro-intestinal side effects are associated with povidone. The goal of this association is the optimization of the pharmaceutical form - aspect, stability, characteristics of adhesivity and film formation, viscosity and biodisponibility of the drug, by the modulation of the bio-physico-chemical characters of the pharmaceutical substance, enhancement of solubility and improvement of the release of the drug at the biological membranes. Studying the mixtures of NSAID and povidone in dilute aqueous solution we have determined the formation of complex combinations with low stability of  $10^3$  magnitude formation constants. In the case of Indomethacin we have witnessed a formation of different molecular associations. In the formation of molecular complexes intervene van de Waals interactions and hydrogen-bondings. The weak interactions that appear do not modify negatively the biodisponibility of the drug; on the contrary, enhancing solubility and due to the tensioactive effect of povidone they improve the dissolution and resorption of the pharmacon.*

*Key words: povidone, NSAID, physico-chemical interaction*

**P**ovidonul (PVP) excipient sintetic macromolecular des utilizat în practica farmaceutică având o solubilitate excelentă în apă și în alți solvenți se folosește pentru prepararea tuturor formelor de dozare: a tabletelor, a soluțiilor buvabile, a siropurilor, a picăturilor de nas și de ochi, a soluțiilor injectabile. Datorită capacității sale de a forma film pe suprafața particulelor este utilizat la

prepararea tabletelor acoperite, în sisteme transdermale și în spray-uri medicinale. Proprietatea sa adezivă are importanță în prepararea tabletelor, fiind utilizată atât în granulare umedă cât și în comprimare directă. Afinitatea povidonului față de suprafețe hidrofile și hidrofobe constituie baza utilizării specifice în hidrofilizarea numeroaselor substanțe.<sup>7</sup> Datorită structurii sale chimice (este polimerul N-vinilpirolidonei- (VP)<sub>n</sub>) formează combinații complexe cu diferite substanțe active și ajutoare.<sup>2,3,5,6</sup> Complexarea este utilizată în tehnologia farmaceutică pentru îmbunătățirea solubilității substanței active, creșterea ratei dezagregării tabletelor,

<sup>1</sup>Disciplina Industria și Biotehnologia Medicamentului, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Disciplina Toxicologie generală și industrială, Biofarmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș  
Adresa de corespondență: Dudutz Gyöngyi, Disciplina Industria și Biotehnologia Medicamentului, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, str. Gh. Marinescu 38, 4 300 Târgu-Mureș

reducerea iritabilității substanțelor active, creșterea vâscozității.<sup>7</sup> În diferite forme farmaceutice medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cu efecte terapeutice superioare, dar cu solubilitate redusă și cu efecte secundare gastro-intestinale<sup>4</sup>, sunt asociate cu povidon. Asocierea are ca scop optimizarea formei farmaceutice în ceea ce privește aspectul, stabilitatea, proprietățile adezive, vâscozitatea și biodisponibilitatea medicamentului prin modularea unor proprietăți bio-fizico-chimice ale substanței medicamentoase, în primul rând prin mărirea solubilității și ameliorarea eliberării substanței medicamentoase la nivelul membranelor biologice.<sup>7</sup>

Scopul lucrării noastre este urmărirea interacțiunii și formării combinațiilor de complecși între povidon și unele medicamente antiinflamatoare nesteroidiene-derivați arilacetici: diclofenac-Na (DCF), indometacină (IND); derivat de acid arilpropionic: ibuprofen (IBU); derivat de pirazolondion: fenilbutazonă (FB) – după amestecarea soluțiilor apoase diluate ale componentilor și caracterizarea cantitativă a echilibrului stabilite.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Metodele cunoscute în studierea interacțiunilor cu formare de complecși în soluții apoase se bazează pe stabilirea unei funcții între concentrația totală a unuia dintre componenți și între concentrația liberă, neangajată în complex a aceluiași component, între concentrațiile compușilor rezultați din interacțiune, respectiv dintre numărul mediu de moli al componentului studiat, angajat în interacțiune și concentrația componentului necomplexat. Este suficient să determinăm experimental două variabile pentru a putea apoi calcula constantele de formare ale compușilor rezultați. Utilizând metoda formării compușilor în trepte<sup>1</sup>, din datele titrării potențiometrice cu NaOH 1.10<sup>-3</sup> M, f = 1,000 ale soluțiilor 1.10<sup>-3</sup> M ale medicamentelor AINS studiate, respectiv după adăugarea povidonului (Polivinyl pyrrolidone pure, ucb Bruxelles No.7916) 1.10<sup>-4</sup> M și 2.10<sup>-4</sup> M, s-au calculat raporturile molare de combinare și constantele de formare ale produșilor rezultați. Forța ionică constantă a fost asigurată în fiecare probă cu clorură de potasiu 1.10<sup>-2</sup> M. Raportul molar între conținutul de povidon și de AINS în soluțiile titrate a fost:

-1 mol VP : 10 moli AINS

-1 mol VP : 5 moli AINS

Volumul soluțiilor luat în lucru a fost întotdeauna 25 ml, titrările s-au efectuat la temperatura de 22 °C. Determinările au fost executate cu ajutorul pH-metrului "Radelkis OP 204/1", prevăzut cu electrozi de sticlă și calomel, etalonat la scara de 4-12. Pentru calcularea concentrației medicamentului AINS liber, necomplexat, la diferite valori de pH, avem nevoie de constantele de protonare ale acestuia.

Constantele de protonare le-am determinat din datele curbelor de titrare ale substanțelor AINS cu metoda curbelor de protonare<sup>1</sup> și valorile obținute sunt cuprinse în tabelul I.

Tabelul I. Produsele de protonare ale substanțelor AINS studiate

| Nr. crt. | Substanță studiată | lgβ  | β                    |
|----------|--------------------|------|----------------------|
| 1        | Diclofenac Na      | 7,20 | 1,59.10 <sup>7</sup> |
| 2        | Indometacină       | 4,50 | 3,17.10 <sup>4</sup> |
|          |                    | 5,30 | 2,00.10 <sup>5</sup> |
| 3        | Ibuprofen          | 4,43 | 2,70.10 <sup>4</sup> |
| 4        | Fenilbutazonă      | 4,50 | 3,17.10 <sup>4</sup> |

Luând în considerare valorile constantelor de protonare, consumul suplimentar de bază calculat din diferențele dintre curbele de titrare ale antiinflamatoarelor nesteroidiene singur și în prezența povidonului, utilizând formula generală (1) necesară calculării concentrației AINS liber, neangajat în complex la pH dat și formula (2) pentru calcularea numărului mediu de moli de complexant angajat în interacțiune, se obțin datele necesare trasării curbelor de formare, de pe care la valorile unde n = 0,5; 1,5; ... se citesc logaritmi constantelor de formare.

$$[\text{AINS}] = \frac{(n_{\text{AINS}} - n_{\text{NaOH}}) 1000}{(([\text{H}^+] + 1)k_{\text{AINS}} + 1)(V + dV)} \quad (1)$$

$$n = \frac{n_{\text{NaOH}}}{C_{\text{PVP}}} \quad (2)$$

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

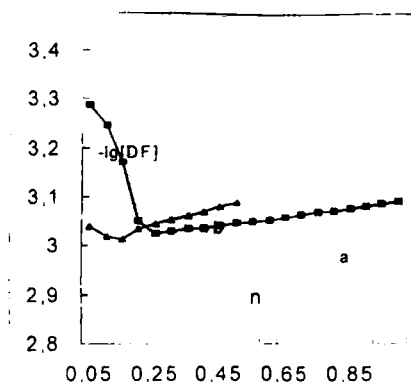
Datele măsurate și calculate necesare trasării curbelor de formare ale compușilor rezultați în soluțiile apoase diluate, care conțin pe lângă povidon medicamente AINS luate în studiu, sunt cuprinse în tabelele II, III, IV și V.

Tabelul II. Datele necesare trasării curbelor de formare în sisteme DCF-PVP

| pH    | DCFNa:VP = 10 : 1 |       |           | DCFNa:VP = 5 : 1 |       |           |
|-------|-------------------|-------|-----------|------------------|-------|-----------|
|       | Δ ml              | n     | -lg [DCF] | Δ ml             | n     | -lg [DCF] |
| 7,25  | 0,15              | 0,060 | 3,283     | 0,15             | 0,030 | 3,283     |
| 7,50  | 0,35              | 0,140 | 3,190     | 0,20             | 0,040 | 3,185     |
| 7,75  | 0,40              | 0,160 | 3,122     | 0,21             | 0,042 | 3,116     |
| 8,00  | 0,45              | 0,180 | 3,080     | 0,22             | 0,044 | 3,073     |
| 8,25  | 0,50              | 0,200 | 3,055     | 0,23             | 0,046 | 3,046     |
| 8,50  | 0,53              | 0,212 | 3,040     | 0,24             | 0,048 | 3,030     |
| 8,75  | 0,55              | 0,220 | 3,032     | 0,25             | 0,050 | 3,021     |
| 9,00  | 0,56              | 0,224 | 3,027     | 0,26             | 0,052 | 3,016     |
| 9,25  | 0,57              | 0,228 | 3,024     | 0,27             | 0,054 | 3,014     |
| 9,50  | 0,60              | 0,240 | 3,025     | 0,28             | 0,056 | 3,012     |
| 9,75  | 0,70              | 0,280 | 3,026     | 0,29             | 0,058 | 3,012     |
| 10,00 | 0,85              | 0,340 | 3,031     | 0,30             | 0,060 | 3,012     |
| 10,25 | 0,90              | 0,360 | 3,032     | 0,35             | 0,070 | 3,013     |
| 10,50 | 1,10              | 0,440 | 3,039     | 0,50             | 0,100 | 3,018     |
| 10,75 | 1,70              | 0,680 | 3,060     | 1,10             | 0,220 | 3,039     |
| 11,00 | 2,50              | 1,000 | 3,088     | 2,50             | 0,500 | 3,088     |

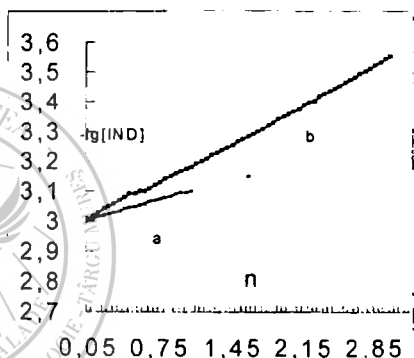
Tabelul III. Datele necesare trasării curbelor de formare în sisteme IND-PVP

| pH    | IND:VP = 10 : 1 |       |               | IND:VP = 5 : 1 |      |               |
|-------|-----------------|-------|---------------|----------------|------|---------------|
|       | $\Delta$ ml     | n     | $-\lg$ [IND'] | $\Delta$ ml    | n    | $-\lg$ [IND'] |
| 8,00  | 0,10            | 0,04  | 3,01          | 0,10           | 0,02 | 3,01          |
| 8,25  | 0,12            | 0,048 | 3,01          | 0,15           | 0,03 | 3,01          |
| 8,50  | 0,15            | 0,06  | 3,01          | 0,20           | 0,04 | 3,01          |
| 8,75  | 0,20            | 0,08  | 3,01          | 0,30           | 0,06 | 3,01          |
| 9,00  | 0,22            | 0,088 | 3,01          | 0,50           | 0,10 | 3,02          |
| 9,25  | 0,24            | 0,96  | 3,01          | 0,60           | 0,12 | 3,02          |
| 9,50  | 0,25            | 0,10  | 3,01          | 0,80           | 0,16 | 3,03          |
| 9,75  | 0,30            | 0,12  | 3,01          | 1,00           | 0,20 | 3,04          |
| 10,00 | 0,40            | 0,16  | 3,01          | 1,25           | 0,25 | 3,05          |
| 10,25 | 0,70            | 0,28  | 3,025         | 2,50           | 0,45 | 3,09          |
| 10,50 | 2,70            | 1,08  | 3,10          | 5,80           | 1,16 | 3,21          |
| 10,75 | 4,00            | 1,60  | 3,15          | 15,00          | 3,00 | 3,60          |

Figura 1. Curbele de formare ale complexelor DF - PVP:  
curba a. 10DF:1VP  
curba b. 5DF:1VP

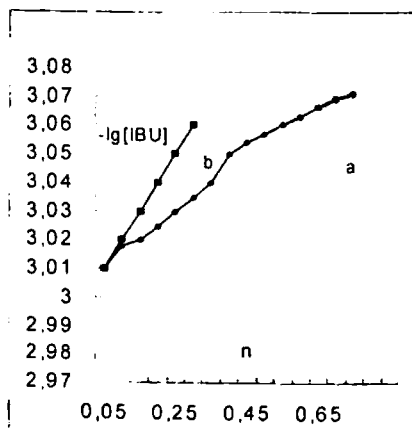
Tabelul IV. Datele necesare trasării curbelor de formare în sisteme IBU-PVP

| H  | IBU:VP = 10 : 1 |      |               | IBU:VP = 5 : 1 |       |               |
|----|-----------------|------|---------------|----------------|-------|---------------|
|    | $\Delta$ ml     | n    | $-\lg$ [IBU'] | $\Delta$ ml    | n     | $-\lg$ [IBU'] |
| 25 | 0,00            | 0,00 | 3,00          | 0,10           | 0,02  | 3,01          |
| 50 | 0,20            | 0,08 | 3,01          | 0,10           | 0,02  | 3,01          |
| 75 | 0,30            | 0,12 | 3,02          | 0,15           | 0,03  | 3,01          |
| 30 | 0,40            | 0,16 | 3,02          | 0,20           | 0,04  | 3,01          |
| 25 | 0,45            | 0,18 | 3,02          | 0,21           | 0,042 | 3,01          |
| 30 | 0,50            | 0,20 | 3,02          | 0,22           | 0,044 | 3,01          |
| 75 | 0,55            | 0,22 | 3,02          | 0,24           | 0,046 | 3,01          |
| 00 | 0,60            | 0,24 | 3,03          | 0,25           | 0,05  | 3,01          |
| 25 | 0,70            | 0,28 | 3,03          | 0,30           | 0,06  | 3,02          |
| 50 | 1,00            | 0,40 | 3,05          | 0,45           | 0,09  | 3,02          |
| 75 | 1,80            | 0,72 | 3,07          | 1,50           | 0,30  | 3,06          |

Figura 2. Curbele de formare ale complexelor IND-PVP:  
curba a. 10 IND:1VP  
curba b. 5 IND:1VP

Tabelul V. Datele necesare trasării curbelor de formare în sisteme FB-PVP

| pH    | FB:VP = 10 : 1 |      |              | FB:VP = 5 : 1 |      |              |
|-------|----------------|------|--------------|---------------|------|--------------|
|       | $\Delta$ ml    | n    | $-\lg$ [FB'] | $\Delta$ ml   | n    | $-\lg$ [FB'] |
| 9,00  | 0,10           | 0,04 | 3,004        | 0,50          | 0,10 | 3,018        |
| 9,25  | 0,20           | 0,08 | 3,007        | 0,70          | 0,14 | 3,025        |
| 9,50  | 0,35           | 0,14 | 3,013        | 0,80          | 0,16 | 3,028        |
| 9,75  | 0,55           | 0,22 | 3,020        | 0,90          | 0,18 | 3,021        |
| 10,00 | 0,80           | 0,32 | 3,028        | 1,00          | 0,20 | 3,035        |
| 10,25 | 0,90           | 0,36 | 3,032        | 6,00          | 1,20 | 3,213        |
| 10,50 | 1,10           | 0,44 | 3,039        |               |      |              |
| 10,75 | 0,40           | 0,16 | 3,015        |               |      |              |
| 11,00 | 1,10           | 0,44 | 3,039        |               |      |              |
| 11,25 | 2,00           | 0,80 | 3,070        |               |      |              |

Figura 3. Curbele de formare ale complexelor IBU - PVP:  
curba a. 10 IBU:1VP  
curba b. 5 IBU:1VP

S-au reprezentat grafic perechile de valori n și logaritmul negativ al concentrațiilor ionilor liberi ai substanței AINS, obținându-se curbele de formare redată în figurile 1,2,3,4. Valorile constantelor de formare ale combinațiilor rezultate în urma interacțiunilor, citite de pe curbele de formare, raporturile molare de combinare, precum și valorile  $\Delta G^0$  calculate cu ajutorul constantelor de formare sunt cuprinse în tabelul VI.

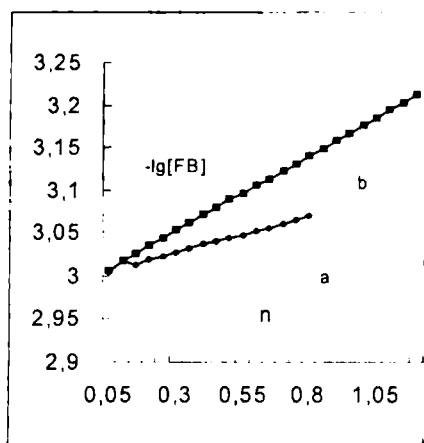


Figura 4. Curbele de formare ale complexilor FB -PVP  
 curba a. 10 FB:1VP  
 curba b. 5 FB:1VP

Tabelul VI. Raporturile molare de combinare și constantele de formare ale complexilor substanțelor AINS cu povidon

| Sistem studiat | Raport molar AINS -VP | pH    | Raport molar de combinare | lgK  | K                 | $\Delta G^\circ$ kJ/mol |
|----------------|-----------------------|-------|---------------------------|------|-------------------|-------------------------|
| DCF - VP       | 10:1                  | 10-11 | 1:1                       | 3,04 | $1,10 \cdot 10^3$ | -17,16                  |
|                | 5:1                   | 10-11 | 1:1                       | 3,08 | $1,21 \cdot 10^3$ | -17,39                  |
| IND - VP       | 10:1                  | 10-11 | 1:1                       | 3,04 | $1,10 \cdot 10^3$ | -17,16                  |
|                |                       |       | 2:1                       | 3,14 | $1,39 \cdot 10^3$ | -17,73                  |
|                | 5:1                   | 10-11 | 1:1                       | 3,10 | $1,26 \cdot 10^3$ | -17,50                  |
|                |                       |       | 2:1                       | 3,26 | $1,82 \cdot 10^3$ | -18,40                  |
| IBU - VP       | 10:1                  | 10-11 | 1:1                       | 3,46 | $2,90 \cdot 10^3$ | -19,53                  |
|                |                       |       | 1:1                       | 3,06 | $1,15 \cdot 10^3$ | -17,27                  |
| FB - VP        | 10:1                  | 10-11 | 1:1                       | 3,05 | $1,13 \cdot 10^3$ | -17,22                  |
|                | 5:1                   | 10-11 | 1:1                       | 3,09 | $1,24 \cdot 10^3$ | -17,45                  |

Cercetările au cuprins domeniul de pH = 7-11, deoarece substanțele luate în lucru se precipită în mediu acid. Interacțiunile sunt sesizate în domeniul alcalin. Invelișul de hidrat format în soluții apoase diluate în jurul anionilor substanțelor AINS luate în lucru poate să inhibe legarea povidonului. Partea hidrofobă a moleculelor medicamentelor AINS prin legături van der Waals contribuie la formarea complexului. Constantele de formare ale compuşilor rezultați au ordinul de mărime  $10^3$  ceea ce corespunde variației entalpiei libere în jur de -17 kJ/mol. Stabilitatea scăzută a complexilor și valoarea mică a  $\Delta G^\circ$  corespund formării complexilor moleculari prin intermediul multiplelor legături van der Waals și legături de hidrogen ceea ce este în concordanță cu datele din literatura de specialitate care indică formarea compuşilor moleculari între povidon și derivați

arilacizi.<sup>5,6</sup> Complecșii rezultați cu diferite rapoarte molare de combinare și cu aproape aceeași stabilitate (indometacină) sugerează formarea asociațiilor moleculare de mărimi diferite, în care domină forțele van der Waals. Conform constatărilor lui Vercammen și DE Nove<sup>6</sup> stabilitatea complexilor acizilor aromatici și ai povidonului depinde de tăria acidului respectiv și anume cu cât acidul este mai puternic cu atât complexul este mai stabil. Derivații studiați de noi fiind derivați ai aralchilacizilor (gruparea carboxilică nu se leagă direct de nucleul aromatic), interacțiunea electronică între grupările arilice și carboxilice este mai slabă și diferența de structură influențează mai puțin stabilitatea complexului.

### CONCLUZII

Substanțele medicamentoase antiinflamatoare nesteroidiene (diclofenac de sodiu, indometacină, ibuprofen, fenilbutazonă) interacționează cu povidon în soluții apoase diluate.

Compușii rezultați au stabilitate scăzută, constanta lor de formare având ordinul de mărime  $10^3$ .

În cazul indometacinei s-a constatat formarea complexilor în diferite rapoarte molare de combinare și cu constante de formare aproape identice.

În formarea complexilor moleculari intervin forțe van der Waals, legături de hidrogen, complecși  $\pi$ .

În concluzie, povidonul se recomandă ca substanță auxiliară în cazul diferitelor forme medicamentoase care conțin ca substanțe active antiinflamatoare nesteroidiene studiate, deoarece interacțiunile slabe ce au loc nu diminuează biodisponibilitatea medicamentului ci din contră, prin mărirea solubilității și datorită efectului său tensioactiv ajută disoluția și resorbția farmaconului.

### BIBLIOGRAFIE

1. BECK M, NAGYPAL I - *Chemistry of Complex Equilibria*, Ellis Horwood, Cheichester, 1990, 115-132
2. BETTINETTI GP et al - *Solubilization and interaction of naproxen with polyvinylpyrrolidone in aqueous solution and in the solid state*, Farmacop-Ed-Prat, 1988, 43:331-343
3. ISMAIL FA, KHALAFALLA NM, KHALIL SA - *Monitoring indomethacin/ adjuvant interactions using high pressure liquid cromatography and ultraviolet spectroscopy*, STP Pharma-Sciences, 1992, 2:342-346
4. PITEA MICHAELA, DOINA GHIRAN, ANA MUREȘAN - *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene*, Ed Dacia, Cluj Napoca, 1997
5. PLAIZER VERCAMMEN JA, DE NOVE RE - *Interaction of povidone with aromatic compounds Part 1 Evaluation of complex formation by factorial analysis*, J Pharm Sci, 1980, 69:1403-1408
6. PLAIZER VERCAMMEN JA, DE NOVE RE - *Interaction of povidone with aromatic compounds Part 3 Thermodynamics of the binding equilibra and interaction forces in buffer solutions at varying pH values and varying dielectric constant.*, J Pharm Sci, 1982, 71:552-556
7. VOLKER B - *Kollidon, Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry*, Ludwigshafen, 1993

## Ureteroscopia retrogradă rigidă în tratamentul litiazei obstructive a ureterului inferior - experiență personală-

O. Golea

Orientarea actuală spre abordul minim agresiv al litiazei ureterului inferior plasează, în clinica noastră, ureteroscopia retrogradă rigidă (URSR) ca o a doua opțiune terapeutică, după litotriția extracorporeală (ESWL). În perioada 1997-2000, am practicat 109 URSR la 96 de bolnavi. Dintre acestea, 33(34,4%) bolnavi au avut ESWL prealabil, eșuat sau complicat, la 63(65,6%) bolnavi abordul ureteroscopic fiind primar. La 87(90,6%) bolnavi ablația calculilor a fost completă. La 60(62,5%) bolnavi a fost necesară litotriția in situ, în rest calculii au fost extrași întregi. Intervenția am finalizat-o în 76% din cazuri cu montare de stent ureteral autostatic (SA). La 4(4,16%) bolnavi au fost necesare 3 ședințe terapeutice etapizate până la ablația completă a litiazei, la 6(6,25%) bolnavi 2 ședințe. Complicații: 3(3,12%) perforații ureterale, 2 rezolvate prin montare de SA și una prin nefrostomie percutanată (NP) și ulterior SA; 11(11,46%) stări febrile tranzitorii, 5 cauzate de refluxul vezico-ureteral pe SA; 5(5,2%) ascensionări în ureterul terminal a SA rezolvate prin URSR; 2(2,1%) abandonări temporare de sondă Dormia fixată pe calcul în ureter, rezolvate prin URSR combinat cu ESWL. Eșec, în 9(9,36%) cazuri, rezolvate prin: ESWL - 4 cazuri (cu SA montat); NLP - 2 cazuri (calcul împins în bazinet); ureterolitotomie pelvină - 3 cazuri. Rata de succes a URSR ca monoterapie este mai mare decât a ESWL pentru calculii ureterului terminal; este mai agresivă, cu complicații potențiale severe față de ESWL; ca monoterapie sau în asociere cu ESWL sau NLP rezolvă peste 99% din cazuri; ureterolitotomia pelvină, agresivă și dificilă a devenit o raritate; complicațiile URSR sunt rare, mai puțin grave și ușor remediabile.

Cuvinte cheie: ureteroscopie retrogradă, ESWL, litiază

Nowadays the less aggressively approach of lower ureteral stones defines, in our clinic conception, the retrograde rigid ureteroscopy (URSR) as a second choice therapeutically option after the extracorporeal lithotripsy (ESWL). Between 1997-2000, I performed 109 URSR at 96 patients. From these, 33(34,4%) were treated by ESWL, failed or complicated, at 63(65,6%) patients the ureteroscopic approach were primarily. At 87(90,6%) patients the removal of stones were complete. At 60(62,5%) patients, in situ lithotripsy was needed, the rest of stones were removed entirely. I finished the procedure in 76% of cases with the placement of ureteral Double-J stent (SA). To 4(4,16%) were needed 3 therapeutically sessions until the removal of stones were completed, 2 sessions at 6(6,25%) patients. Complications: 3(3,12%) ureteral perforations, 2 resolved by placing a SA and one by percutaneous nephrostomy (NP) and after that SA; 11(11,46%) had transitory fever, in 5 caused by the vesico-ureteral reflux through SA; 5(5,2%) proximally migrated SA resolved by URSR; 2(2,1%) temporary abandoned ureteral baskets blocked in ureter over the stone, resolved by URSR in conjunction with ESWL. Failure, in 9(9,36%) of cases, resolved by: ESWL - 2 patients (SA in place); PNL - 2 patients (push back of the stone); ureterolithotomy - 3 cases. The success rate as monotherapy is higher than that of ESWL for lower ureteral stones; is more aggressively, with potential severe complications than ESWL; as monotherapy or in conjunction with ESWL or PNL can resolve more than 99% of cases; ureterolithotomy had become a rare procedure; complications of URSR are rare, easy curable, with low gravity.

Key words: retrograde ureteroscopy, ESWL, lithiasis

**T**ratamentul calculilor aparatului urinar superior a evoluat calitativ semnificativ în ultimii 15 ani, determinând trecerea, în proporție de peste 95%, de la chirurgia urologică deschisă clasică, la procedurile endoscopice și/sau extracorporeale.

Dacă în ceea ce privește litiaza renală și a ureterului superior tratamentul acesteia este bine

codificat, în ceea ce privește abordul terapeutic prin litotriție extracorporeală (ESWL) sau ureteroscopie retrogradă rigidă (URSR) a litiazei ureterului inferior, există încă controverse.<sup>22, 23, 24, 30, 34</sup>

Orientarea actuală spre abordul minim agresiv al litiazei ureterului terminal plasează, în clinica noastră, URSR ca o a doua opțiune terapeutică, după ESWL.<sup>2, 7, 19, 22, 23, 24, 34</sup>

Prin această lucrare mi-am propus efectuarea unei analize calitative a URSR, prin prisma experienței personale, în tratamentul calculilor obstructivi ai ureterului inferior.

## MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 01.01.1997-31.12.2000, pentru litiază ureterală inferioară am efectuat 109 URSR la 96 de bolnavi, revenind astfel un număr de 1,13 proceduri/pacient.

Dintre acești pacienți, la 26 (28,12%) s-a practicat în prealabil ESWL (între 1-4 ședințe) care a eșuat prin lipsa dezintegrării, a dezintegrării parțiale cu fragmente de calcul prea mari pentru a fi eliminate spontan sau ESWL complicat cu steinstrasse ureteral pelvin sau juxtavezical obstructiv, fără posibilitate de eliminare spontană - 6 (6,25%) bolnavi.

La 63 (65,62%) pacienți, am efectuat URSR per primam, aceștia reprezentând cazurile care nu s-au pretat pentru ESWL datorită imposibilității de centrare radiologică (obezitate, conformații anatomice particulare, etc.), hidronefrozelor infectate cu nefrostomie percutanată (NP) la obezi cu litiază radiotransparentă, calculi ureterali cantonați de peste 4 luni în aceeași poziție, etc.

Lotul studiat a fost alcătuit din 59 (61,47%) femei și 37 (38,53%) bărbați, vârsta medie fiind de 44 de ani iar limitele de vârstă au fost între 15 și 73 de ani.

Din cele 109 URSR efectuate, 56 (51,37%) au fost pe partea dreaptă, 52 (47,70%) pe stânga și într-un caz (0,93%), am efectuat această procedură bilateral în aceeași ședință.

Localizarea calculilor a fost următoarea: ureter juxtavezical 37(33,95%), pelvin 52(47,70%), iliac 20(18,35%).

Din punct de vedere radiologic și biochimic 32(33,33%) din calculi au fost radioopaci (oxalați); 47(48,96%) radiotransparenți (urici); semiopaci 17(17,71%) - fosfatici.

Dimensiunile medii (dimensiunea maximă x dimensiunea minimă/2 = dimensiunea medie) ale calculilor abordați au fost următoarele: între 6-10 mm 65(67,71%); între 10-15 mm 28(29,16%), peste 15 mm 3(3,13%); extremele fiind de 4x5 mm, respectiv 17x21 mm! La 20 (20,83%) pacienți litiază ureterală rezolvată a fost multiplă.

Din cei 96 de pacienți, 41(42,71%) au necesitat tratament antibiotic preoperator motivat de hidronefroză infectată și NP 12(12,50%) efectuată prealabil din acest motiv; infecție urinară 23(23,96%); preventiv 6(6,25%), pentru steinstrasse ureteral pelvin post ESWL.

Anestezia de conducere (rahi/peridurală) a fost folosită în toate cazurile.<sup>12, 11, 28</sup>

Am folosit cu precădere ureteroscopul rigid Storz 12,9 Ch, cu opticile de 5° și 6° și canal de lucru de 4,5Ch, datorită robusteții sale, câmpului endoscopic larg, irigarea foarte eficientă și canalul de lucru permisiv pentru o gamă mai variată de instrumente. Mai rar, în condiții particulare, am folosit ureteroscopul semirigid Storz 8Ch, cu canal de lucru de 4Ch - instrument foarte util pentru dilatarea la vedere a orificiului ureteral și ureterului intramural, pentru depășirea la vedere a curburilor ureterale și pentru litotritie pneumatică.<sup>1, 15, 17</sup>

Dilatarea meatului ureteral și ureterului intramural a fost necesară la 78(71,56%) intervenții. Am realizat

dilatarea cu dilatoarele ureterale tronconice (de la 6 la 14 Ch) în 48(44,04%) URSR; dilatoarele și teaca de lucru de teflon 16 Ch 11(10,09%) - cazurile în care a fost necesară intrarea/ieșirea repetată a ureteroscopului și presiune joasă a lichidului de irigare; sondă ureterală cu balon dilator, model Gautier în 6(5,50%) - metodă foarte bună pentru calculii iliaci, însă sonda este de unică folosință și scumpă; dilatație hidraulică cu Storz-Uromat în 13(11,92%) - cauzează reflux pielointerstițial și febră/frison consecutiv, datorită presiunii lichidului de irigare; în celelalte cazuri a fost suficientă presiunea lichidului de irigare, a cărui rezervor se află la 60-80 cm deasupra planului reprezentat de bolnav.<sup>3, 4, 19</sup>

Am reușit extragerea calculilor întregi la 51(53,12%) bolnavi cu sonda extractoare Dormia sau pensa ureterală tripod, la restul de 45(46,88%) pacienți fiind necesară litotritia "in situ" realizată ultrasonic 13(13,54%), pneumatic 32(33,33%). La 9 pacienți am practicat litotritie electrohidraulică însă fiind ineficientă, am continuat pneumatic.<sup>14</sup>

Am finalizat intervenția cu montare de stent ureteral autostatic la 61(63,54%) pacienți; la 9 (9,37%) dintre aceștia, plasarea stent-ului a avut ca scop facilitarea următoarei ședințe de URSR, în restul cazurilor prin protezarea ureterală am evitat obstrucția determinată de edemul mucoasei ureterale care apare atunci când intervenția este laborioasă sau/și prelungită. Acolo unde 35(36,46%) procedura a decurs rapid și ușor nu am considerat necesară montarea stent-ului. La primele cazuri stent-ul autostatic l-am menținut 3-4 săptămâni, ulterior, odată cu acumularea experienței, am redus această perioadă la 7-10 zile.<sup>25</sup>

Din cei 96 de bolnavi, 12 (12,50%) au avut în prealabil sondă de NP montată ca prim timp, salvator, în hidronefroze infectate, secundare litiazei ureterului terminal, cu infecție urinară asociată. În alte două cazuri (2,08%) cu NP pe loc s-a practicat inițial NLP și în timpul II, URSR pentru fragmente obstructive migrate în ureterul terminal. La aceste cazuri cu NP prezentă, montarea SA s-a impus și am menținut-o 7-10 zile, interval suficient pentru vindecarea traiectului de NP și prevenirea fistulei urinare lombare.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rata de succes a acestei proceduri, pe lotul studiat a fost de 90,6% (80 bolnavi) și am stabilit-o pe baza absenței calculilor sau fragmentelor de calcul, prin examinări radiologice și ecografie, la o lună interval de la URSR.<sup>7, 11, 27, 32</sup>

Eșecul metodei l-am înregistrat la 9(9,36%) bolnavi. Rezolvarea acestor cazuri s-a făcut prin: ESWL - 4 (4,16%) cazuri, facilitat și efectuat în siguranță datorită SA montate în cadrul URSR; NLP - 2 (2,08%) cazuri (calcul migrat în bazinet în timpul URSR); ureterolitomie pelvină - 3 (3,12%) cazuri, cu ESWL ca prim timp și URSR timpul II, ambele eșuate.

Complicațiile induse de această procedură au fost reprezentate de: perforații ureterale - 3 (3,12%) cazuri, 2 rezolvate prin montare de SA la finalizarea URSR, unul prin NP și ulterior montare de SA; 11 (11,46%)

cazuri de stări febrile tranzitorii (bolnavi infectați urinar prealabil) din care 5 cauzate de refluxul vezico-ureteral pe SA (extragerea stent-ului!) - tratament antibiotic țintit; 5 (5,21%) ascensionări de SA în ureterul terminal, rezolvate prin URSR; 2 (2,08%) abandonări temporare de sondă Dormia în ureter, cu calcul blocat în coșuleț, rezolvate prin ESWL pe coșulețul Dormiei combinat cu URSR ulterior; o stare septică după a treia ședință consecutivă de URSR, prin care am extras toate fragmentele de calcul - rezolvată prin SA și tratament adecvat stării septică.<sup>4,5,6,8,9,21</sup>

Circa 50% din bolnavi s-au prezentat la control și la 6 luni postoperator - nu am observat rezanțe litiazice sau alte complicații tardive.

În opinia colectivului clinicii noastre, URSR este un tratament eficient, cu înaltă fiabilitate, în tratamentul calculilor ureterului terminal.<sup>2,11,22,23,24,27,31,34</sup>

Agresivitatea mai mare a metodei și riscurile potențiale mai mari față de ESWL, chiar dacă rata de succes ca și monoterapie este mai mare decât a ESWL, plasează probabil justificat URSR ca a doua opțiune terapeutică privitor la abordul litiazei obstructive a ureterului terminal. Un argument în favoarea celor de mai sus îl reprezintă cei 590 de bolnavi tratați prin ESWL în aceeași perioadă, cu o rată de succes de 63,72% (376 bolnavi) ca monoterapie. Din cele 109 URSR pe care le-am efectuat, 33 (30,27%) au fost după ESWL eșuat sau complicat cu steinstrasse ureteral pelvin.<sup>2,3,7,11,23,24,27</sup>

Dacă ne referim însă la ureterolitomia pelvină, tratament clasic și încă aplicat pe scară largă în țară, observăm că din 686 bolnavi (ESWL+URSR) doar la trei bolnavi (0,44%), rezolvarea cazului a constat în ureterolitomie!

Efectuarea în siguranță și cu succes a URSR presupune, pe lângă o tehnică bine pusă la punct, instrumentar endoscopic variat și monitorizare radiologică obligatorie intraoperatorie.<sup>3,4,5,15,17,26,29,32</sup>

Considerăm că URSR trebuie să înceapă cu cistoscopia, care poate surprinde entități patologice uretro-vezicale nedecelabile altfel și care, mai ales, influențează direct tactica operatorie ulterioară.

Alegerea ureteroscopului adecvat scopului depinde de sexul pacientului (la femei ureteroscoape de calibru mare), de localizarea și mărimea calculului, de calibrul până la care a fost dilatat prealabil ureterul terminal. Este foarte dificilă abordarea calculilor juxtavezicali, distanța mică dintre orificiul ureteral și calcul nepermițând practic nici o manevră mecanică de dilatare, iar dilatația hidraulică prin presiune hidrostatică putând fi ineficientă. În aceste cazuri, dacă ghidul flexibil nu a putut fi avansat pe lângă calcul până în bazinet, probabilitatea de eșec a procedurii crește. Frecvente au fost situațiile în care conformația ultimilor 3 cm ai ureterului, nu a permis plasarea ghidului decât la vedere, folosind ureteroscopul 8 Ch, realizând în același timp și dilatarea segmentului ureteral terminal.<sup>5,6,10,15,16</sup>

Calculii cu diametrul  $\leq 7$  mm, s-au pretat cel mai adesea la extragere directă cu Dormia sau pensa tripod;

la peste 7mm cel mai adesea a fost necesară litotriția "in situ"; dintre variantele aplicate cea mai eficientă este cea ultrasonică, urmată de cea pneumatică. În cazul litotriției pneumatice, calculii mobili în ureter trebuie în prealabil fixați cu Dormia sau sonda cu balonet, altfel impulsurile mecanice aplicate îi mobilizează cu ușurință în segmentele superioare ureterale, crescând dificultatea intervenției.<sup>8,13,14,16,20,30,32,33,35</sup>

Dacă luăm în considerare dificultatea tehnică a procedurii, faptul că am aplicat-o practic doar la cazurile la care nu s-a pretat ESWL-ul sau unde acesta a determinat complicații, putem afirma că rata de succes este foarte ridicată, comparabilă cu a centrelor cu tradiție în ureteroscopy retrogradă.<sup>7,11,22,23,24,27,30,34</sup>

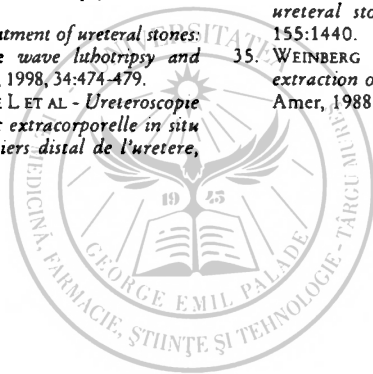
## CONCLUZII

1. rata de succes a URSR ca monoterapie este mai mare decât a ESWL pentru calculii ureterului terminal;
2. este mai agresivă, cu complicații potențiale severe față de ESWL;
3. ca monoterapie sau în asociere cu ESWL sau NLP rezolvă peste 99% din cazuri;
4. ureterolitomia pelvină, agresivă și dificilă a devenit o raritate;
5. complicațiile URSR sunt rare, mai puțin grave și ușor remediabile

## BIBLIOGRAFIE

1. ABDEL-RAZZAK OM, BAGLEY DH - *The 6.9 F semirigid ureteroscope in clinical use*, Urology, 1993, 41:45-49.
2. ANDERSON KR, KEETCH DW, ALBALA DM ET AL - *Optimal therapy for the distal ureteral stone: extracorporeal shockwave lithotripsy versus ureteroscopy*, J Urol, 1994, 152:62-65.
3. BAGLEY DH - *Ureteroscopy*, AUA Update Series, 1994, 12:lesson 26.
4. BAGLEY DH, HUFFMAN JL - *Ureteroscopic retrieval of proximally located ureteral stent*, Urology, 1990, 37:446-450.
5. BAGLEY DH - *Ureteropieloscopy for diagnosis and treatment*, in: Atlas of Endourology, Ed Year Book Medical Publishers Inc, Chicago-London, 1986, 313-327.
6. BERGMAN D, DONOVAN J, ASSIMOS T ET AL - *Transurethral removal of migrated indwelling ureteral stents: a new technique*, J Urol, 1983, 130:765-767.
7. BUCURAS V, DORSAM J, FILBECK T ET AL - *Tratamentul endoscopic al calculilor ureterali*, Rev Rom Urol, 1995, 2:103-110.
8. CHEN WC, LEE YH, HUANG JK - *Does ureteral manipulation improve the effect of extracorporeal electromagnetic shock wave treatment on impacted ureteral calculi? - An experimental study*, Eur Urol, 1997, 31:493-496.
9. CHIN LJ, DENSTEDT J - *Retrieval of proximally migrated ureteral stents*, J Urol, 1992, 148:1205-1206.
10. DE LA TAILLE A, RAVERY V, HOFFMANN P ET AL - *Le traitement des stenoses de l'uretere par catheters de dilatation a haute pression*, Progr Urol, 1997, 7:408-415.
11. DELEPAUL B, LANG H, ABRAM F ET AL - *Ureteroscopy pour calcul de l'uretere. A propos de 379 cas*, Progr Urol, 1997, 7:600-604.
12. DELIVELIOTIS C, STAVROPOULOS N, MACROCHORITIS C, ET AL - *Ureteroscopy sous anesthésie locale avec ou sans analgesie intraveineuse*, Progr Urol, 1995, 5:548-551.
13. DENSTEDT J D, EBERWEIN PM, SINGH RR - *The Swiss lithoclast: A new device for endoscopic stone disintegration*, J Urol, 1992, 148:1088-1090.

14. DI MIGLIO VR, ELASHRY MO, NAKADA YS ET AL - *Intracorporeal electro-hydraulic lithotripsy (E.H.L.) of ureteral and renal calculi using small caliber probe*, J Urol, 1996, 155:1448.
15. DRETLEER SP, CHO G - *Semirigid ureteroscopy: a new genre*, J Urol, 1989, 141:1314-1316.
16. DRETLEER SP - *Special article: calculus breakability - fragility and durability*, J Endourol, 1994, 8:1-5.
17. HARMON JW, SERSHON PD, BLUTE LM ET AL - *The evolution of ureteroscopy*, J Urol, 1996, 155:1441.
18. HOSKING HD, BARD JD - *Ureteroscopy under intravenous sedation, an effective alternative to shock wave lithotripsy*, J Urol, 1996, 155:1443.
19. HUFFMAN JL, BAGLEY DH - *Balloon dilatation of ureter for ureteroscopy*, J Urol, 1988, 140:954-956.
20. HUFFMAN JL, BAGLEY DH, SHOENBERG HW ET AL - *Transurethral removal of large ureteral and renal pelvic calculi using ureteroscopic ultrasonic lithotripsy*, J Urol, 1983, 130:31-36.
21. KELLY JD, KERNOHAN RM, JOHNSTON RS ET AL - *Risk factors and outcome of ureteroscopic perforations*, J Urol, 1996, 155:1444.
22. KRESSEL M, HOFFMANN H, BUTZ M - *Long-term experience with transurethral rigid ureteroscopy as a complementary method to extracorporeal shockwave lithotripsy*, Urol Int, 1992, 48:76-80.
23. KUPELI B, BIRI H, ISEN K ET AL - *Treatment of ureteral stones: comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and endourological alternatives*, Eur Urol, 1998, 34:474-479.
24. LEBLANC B, PAQUIN JM, VALIQUETTE L ET AL - *Ureteroscopie versus lithotripsie par onde de choc extracorporelle in situ dans le traitement des calculs du tiers distal de l'uretère*, Progr Urol, 1996, 6:535-539.
25. LENNON GM, THORNHILL JA, GRAINGER R - *Double pigtail ureteric stent versus percutaneous nephrostomy: effects on stone transit and ureteric motility*, Eur Urol, 1997, 31:24-29.
26. LOBEL B, LEROUX P, ABBOU C ET AL - *Le désinfection et la stérilisation des endoscopes en urologie*, Progr Urol, 1997, 7:505-508.
27. LORETO N, CUSCUNA D, SANTORO P ET AL - *Trattamento endoscopico della calcolosi ureterale*, Urologia, 1994, 61:274-276.
28. MIROGLU C, SAPORTA L - *Transurethral ureteroscopy: Is local anesthesia with intravenous sedation sufficiently effective and safe?*, Eur Urol, 1997, 31:36-39.
29. PEREZ-CASTRO E P, MARTINEZ-PINEIRO JA - *Ureteral and renal endoscopy*, Eur Urol, 1982, 8:117-120.
30. RESNICK MI - *Urolithiasis*, Urol Clin North Am, 1997, 24:1-239.
31. ROBERT M, DRIANNO N, MAROTTA J ET AL - *Interet de l'ureterorenoscopie retrograde dans le traitement des volumineuses lithiases renales*, Progr Urol, 1997, 7:35-42.
32. SAKTI D - *Transurethral ureteroscopy and stone manipulation under direct vision*, J Urol, 1981, 125:112-113.
33. SCHULZE H, HAUPT G, PIERGIOVANNI M - *The Swiss lithoclast: A new device for intracorporeal lithotripsy*, J Urol, 1993, 149:15.
34. SUDHOFF F, HEIDER B., LUBBE S ET AL - *Treatment of distal ureteral stones: ESWL vs. ureteroscopy*, J Urol, 1996, 155:1440.
35. WEINBERG JJ, SNYDER JA, SMITH AD - *Mechanical extraction of stones with rigid ureteroscopes*, Urol Clin N Amer, 1988, 15:339-346.



## Aspecte epidemiologice, funcționale și terapeutice la bolnavii cu astm bronșic dispensarizați prin serviciul de pneumologie Târgu-Mureș

Gabriela Jimborean, Ioana Fontu, Valeria Șandru, Edith Ianos Simona

Observația unui lot de 145 bolnavi cu astm bronșic dispensarizați în serviciul pneumologie Târgu-Mureș, a evidențiat 51 cazuri - 35%, ce au necesitat internare, fapt explicat prin severitatea cazurilor: 29,7% forme severe, 42% forme moderate, 15,9% astm ușor și 12,4% astm intermitent. S-a înregistrat un procent ridicat de astm intrinsec nonalergic - 41,4% și asociat frecvente infecții respiratorii acute și cronice. Pacienții cu astm bronșic au prezentat frecvent expunere la noxe respiratorii profesionale - 15,9% și tabagism cronic - 18,6%. Au predominat cazurile la femei - 53% și cele din mediul urban - 57,2%; ultima observație poate fi explicată prin aglomerarea "trigger"-rilor astmatice în mediul urban, 70,4% din cazuri au vârsta peste 35 ani și 24% au debutat peste vârsta de 50 de ani (concordanță cu gradul de severitate ridicat al astmului). Toți pacienții cu astm persistent au beneficiat de tratament cu corticoizi pe cale inhalatorie asociați cu medicație beta-adrenergică, anticolinergică sau teofiline pentru controlul simptomelor. Din 9 cazuri de astm corticoiddependent la 7 pacienți a fost posibilă trecerea la corticoterapie inhalatorie. Asocierea tratamentului cu antileucotriene la 11 pacienți a permis un bun control al bolii la 5 adulți și absența simptomatologiei la 4 copii. Optimizarea cooperării pacient - medic de familie - alergolog - pneumolog și educația sanitară susținută ar permite diminuarea progresiei spre forme severe și ameliorarea calității vieții pacienților astmatici. Cuvinte cheie forme clinice și etiopatogenetice de astm bronșic, "trigger"-i astmatici, tratament

*Among 145 patients registered with bronchial asthma in the pneumological service of Târgu-Mureș, 29.7% presented severe symptoms, 42% moderate ones, 15.9% mild asthma and 12.4% episodic asthma. 51 patients - 35% from severe forms required hospitalisation. We registered an important percent 41.4% of intrinsic, non-allergic asthma, and frequently associated acute or chronic respiratory infections. We noted also frequently occupational exposures - 15.9% and exposure to tobacco smoke - 18.6%. Female patients - 53%, and patients living in urban conditions - 57.2% dominated. This last observation can be explained by the increased level of the "triggers" of the asthma symptoms in urban area. 70.4% of the patients were over 35 years and 24% of the patients had the onset after 35 years (concordance with the severe cases agglomerated in this group). All patients from persistent asthma group receive inhaled corticosteroids associated with beta adrenoceptor agonists, anticholinergic or theophylline drugs to control symptoms. From 9 "systemic-steroid-dependent" patients, in 7 we were able to comute the treatment to inhaled drugs. When the "anti-leukotriene" drugs were associated (11 patients) we obtained a good control of the disease in 5 adults and 4 children became symptoms-free. A good cooperation between patient - general practitioner - allergologist - pneumologist and a better medical education would allow the decrease of the evolution toward severe forms and a substantial improvement in the quality of life at asthma patients.*

*Key words: clinical and ethiological forms of bronchial asthma, triggers, treatment*

**A**stmul bronșic (AB) înregistrează o incidență și o prevalență în continuă creștere pe întreg globul în relație cu creșterea bolilor atopice dar și cu intensificarea practicii fumatului și a creșterii poluării mediului ambiant. De asemenea, se constată o creștere alarmantă a procentului de cazuri grave și a mortalității prin AB, prin creșterea cazurilor de astm cronic, a vârstei mai înaintate a debutului și a cazurilor slab controlate sub tratament.<sup>1,6,9,11</sup>

### MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu cuprinde 145 de bolnavi cu AB dispensarizați în serviciile de Pneumologie Târgu-Mureș (ambulator și staționar) între 1995 și 2001.

S-au urmărit următorii parametri:

- Distribuția cazurilor în funcție de sex, vârstă, mediul de viață urban/rural;
- Vârsta de debut a simptomelor;
- Tipul de AB - extrinsec sau intrinsec;
- Factorii de risc ai AB: factori cauzatori, "trigger"-ii astmatici și afecțiunile asociate;
- Distribuția cazurilor în funcție de severitatea AB;
- Aspecte ale tratamentului cazurilor de AB;

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Distribuția cazurilor în funcție de vârstă evidențiază la lotul de studiu o ușoară frecvență crescută la femei (53,1%) (Figura 1). Datele din literatura de specialitate apreciază existența unei prevalențe ușor mai crescute a AB la sexul masculin la copii, iar după pubertate AB crește în frecvență la femei.<sup>4,9</sup>

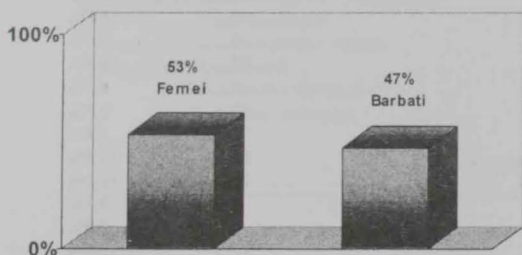
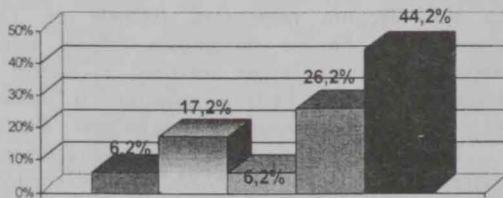


Figura 1. Distribuția cazurilor de AB în funcție de sex

Lotul de studiu prezintă o distribuție particulară a cazurilor după vârstă: 102 cazuri – 70,4% peste 35 ani, din care 64 cazuri – 44,2% peste 50 ani (Tabelul I și Figura 2).

Tabelul I. Distribuția cazurilor de AB în funcție de vârstă

| Total cazuri | Copii 0-14 ani | 14-25 ani  | 26-35 ani | 36-50 ani  | Peste 50 ani |
|--------------|----------------|------------|-----------|------------|--------------|
| 145          | 9 – 6,2%       | 25 – 17,2% | 9 – 6,2%  | 38 – 26,2% | 64 – 44,2%   |



Sub 14 ani □ 14-25 ani □ 26-35 ani □ 36-50 ani ■ Peste 50 ani

Figura 2. Distribuția cazurilor de AB în funcție de vârstă

Observațiile studiilor efectuate de diferiți autori exprimă faptul că 2/3 din cazurile de AB au debutul la copii și tineri, al doilea vârf al debutului fiind în jurul vârstei de 50 de ani (AB cu "debut tardiv").<sup>6,7,8,9</sup>

La lotul de studiu, 72 de pacienți au avut vârsta debutului bolii peste 35 ani – 49%, din care 36 cazuri – 24% peste 50 ani. Vârsta de debut a simptomelor mult mai avansată decât cea menționată în literatură se poate explica prin componența lotului de studiu în care au predominat adulții (doar 9 copii și 43 de cazuri – 29,6%

sub 35 ani), o mare parte din cazurile de copii și tineri fiind dispensarizate prin serviciile de pediatrie sau alergologie. Pe de altă parte, în serviciile de pneumologie sunt îndrumate cazurile cu control dificil al bolii sau cele cu evoluție severă ce necesită frecvent internare (cazuri ce sunt mai frecvente la adulți).

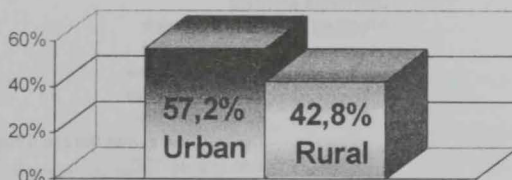


Figura 3. Distribuția cazurilor de AB în funcție de mediul de viață urban/rural

Se constată o predominanță a cazurilor din mediul urban, fapt ce se poate explica pe de o parte prin aglomerarea în mediul urban a unor factori de risc implicați în declanșarea AB (poluare atmosferică, fumuri, alergeni variați, infecții respiratorii mai ușor transmisibile) iar pe de altă parte printr-o mai bună accesibilitate a bolnavilor din urban la serviciile medicale și posibilități optime de diagnostic a bolii în mediul urban (Figura 3).<sup>5,11</sup>

Tabelul II. Distribuția cazurilor în funcție de severitatea astmului

| Tipuri de severitate a AB la lotul de studiu | Nr. cazuri  |
|--|-------------|
| AB intermitent                               | 18 – 12,4%  |
| AB persistent                                | 127 – 87,6% |
| Ușor   | 23 – 15,9%  |
| Moderat                                      | 61 – 42,0%  |
| Sever  | 43 – 29,7%  |
| Total  | 145         |

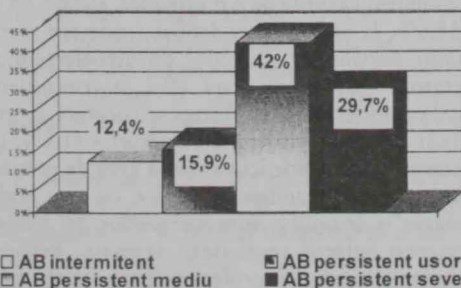


Figura 4. Distribuția cazurilor de AB în funcție de categoriile de severitate ale bolii

La lotul de studiu se poate constata un procent ridicat al formelor medii și severe – 71,7% și în general al AB persistent – 87,6%. În Japonia, din 3 milioane de astmatici s-au întâlnit 7% forme severe și 30% forme medii.<sup>11</sup> Frecvența mare a cazurilor medii/severe la

Tabelul III. Factorii de risc ai AB: factori inductori și declanșatori ("trigger"-i) și afecțiuni asociate AB

| Factorii de risc potențiali ai AB:<br>condiții ce pot induce/întreține inflamația bronșică<br>sau care declanșează obstrucția acută ("trigger"-ii astmatici);<br>condiții asociate AB cu posibil rol patogenetic | Nr | %     |
|--|----|-------|
| Expunerea la pneumoalergenii din mediu   | 45 | 31,0% |
| Alergii alimentare   | 3  | 2,1%  |
| Dermatita alergică   | 2  | 1,4%  |
| Afecțiuni respiratorii cronice   | 92 | 63,1% |
| Rinita alergică  | 28 | 19,0% |
| Sinuzita cronică   | 12 | 8,3%  |
| Deviația de sept   | 5  | 3,4%  |
| Focare dentare   | 27 | 18,6% |
| Colagenoze și alte fibroze difuze  | 6  | 4,1%  |
| Sechele de TBC   | 12 | 8,3%  |
| Bronșiectazii  | 2  | 1,4%  |
| Infecții acute respiratorii repetate   | 63 | 43,4% |
| Expunere la noxe iritative în mediul profesional   | 23 | 15,9% |
| Tulburări neuropsihice   | 6  | 4,1%  |
| Tulburări endocrine – gușă, hipertiroidism   | 4  | 2,8%  |
| Tabagism cronic  | 27 | 18,6% |

lotul de studiu poate fi explicată prin tipul etiologic intrinsec frecvent întâlnit – 41,4%, prin vârsta înaintată a bolnavilor – 44,2% peste 50 de ani, prin dispensarizarea preferențială a adulților în serviciul de pneumologie precum și prin dirijarea cazurilor severe în Clinica Pneumologie.

Severitatea cazurilor rezultă și din numărul mare al cazurilor ce au necesitat internare. Din cele 104 cazuri (71,7%) forme AB medii sau severe, 51 cazuri – 35% au necesitat internare cel puțin 1 dată, 7 bolnavi de 2 ori, și 1 bolnav de 4 ori. Această observație sugerează necesitatea unei mai bune colaborări medic curant – pacient pentru asigurarea unui control mai bun al astmului în ambulator și o conlucrare "în echipă" între specialitățile de pneumologie, alergologie și medicină generală în activitatea de diagnostic și monitorizare a bolnavilor cu AB.

În funcție de tipul etiopatogenetic de boală au predominat cazurile de AB extrinsec, alergic, 85 cazuri – 58,6%, la care s-au evidențiat fenomene atopice și factori declanșatori de tipul pneumoalergenilor sau alergenilor alimentari (fapt aflat în concordanță cu datele din literatură).<sup>1,2,7</sup> Totuși se constată un procent ridicat de astm nonalergic, 60 cazuri – 41,4%, la care factorii etiopatogenetici au rămas greu de precizat, nu s-au evidențiat manifestări atopice, nu s-au evidențiat "trigger"-i de tipul pneumoalergenilor, dar bolnavii au prezentat infecții respiratorii repetate, expunere la poluanți atmosferici, profesionali sau tabagism cronic (Tabelul III).

Cunoașterea factorilor "trigger", "factori inductori ai crizelor sau de întreținere" la bolnavii de AB este deosebit de importantă pentru măsurile de eliminare a acestora (evicție) în scopul prevenirii crizelor și obținerii unui bun control al simptomelor sub tratament. Acești factori trebuie cunoscuți deopotrivă de medicul curant și de pacienți.

Factorii inductori ai AB sau declanșatori ai exacerbărilor sunt foarte variați la lotul de studiu. Reține atenția faptul că doar la 48 de pacienți – 56% din cele 85 cazuri de astm extrinsec alergenii sunt cunoscuți (în restul cazurilor pot fi incriminate manifestări alergice determinate de antigene din cadrul infecțiilor acute și cronice). Infecțiile respiratorii mai ales cele virale sunt considerate în prezent cea mai comună cauză a exacerbărilor AB.<sup>1,2,7</sup>

Afecțiunile din sfera ORL (rinita alergică, sinuzita cronică, deviația de sept nazal) au fost înregistrate în mare număr – 45 cazuri 30,7% acestea precedând astmul în marea majoritate a cazurilor și constituind împreună cu infecții de focar din sfera stomatologică și cu alte afecțiuni respiratorii (sechele de TBC, bronșiectazii, fibroze interstițiale difuze, infecții respiratorii acute) "spine iritative" și factori de exacerbare ai AB.<sup>1,3,7</sup> Factorii "inductori" și "incitatori" au prezentat diferite asocieri la 43 de bolnavi – 29,6%.

La toate cazurile de AB persistent s-a recomandat tratament cronic cu antiinflamatoare – corticoizi inhalatori, în asocierie cu beta-agoniști sau anti-colinergice pe cale inhalatorie (pentru controlul simptomelor) conform recomandărilor experților de specialitate consfințite încă din 1992 și reactualizate permanent "Consensul Internațional asupra Diagnosticului și Tratatamentului AB, Bethesda, 1992, Global Initiative in Asthma 1998).<sup>10,11</sup>

La 12 cazuri de AB intermitent asociat cu rinită alergică (copii și tineri) s-a recomandat tratament antiinflamator asociat cu antihistaminice moderne (Loratadine), cromone - Nedocromil sau Ketotifen cu răspuns terapeutic favorabil. La 14 pacienți cu rinită alergică sau perenă s-au administrat corticoizi topici nasal (Nasonex, Rhinocort) cu răspuns favorabil asupra obstrucției nasale.

Tabelul IV. Tratatamentul AB

| Tipuri de tratament în AB înafara crizelor   | Nr. cazuri la care s-a efectuat recomandarea | %                             |
|--|--|-------------------------------|
| Corticoizi inhalatorii   | 127  | 87,5%                         |
| "La nevoie" $\beta$ -adrenergice Slow Acting sau Long Acting inhalatorii sau anticolinergice inhalatorii | 145  | (100% din AB persist)<br>100% |
| Teofiline  | 73   | 50,3%                         |
| Antihistaminice moderne (Loratadine) sau Ketotifen   | 12   | 8,27%                         |
| Corticoizi cu administrare nazală (Nasonex, Rhinocort)   | 14   | 9,6%                          |
| Antileucotriene (Singulair)  | 11   | 7,58%                         |
| Corticoizi sistemici   | 2 din 9 cazuri inițial corticodependente     | 1,37%                         |
| În cură scurtă la internare în perioada de criză a AB – 45 bolnavi                                       |  |                               |

11 bolnavi au urmat, asociat corticoizilor inhalatori, tratament cu antileucotriene (Singulair) în doză de 10 mg/zi 3 – 6 luni (10 din urban și 1 din rural, 6 de sex feminin și 5 de sex masculin, 4 copii și 7 adulți, 5 cazuri cu astm ușor, 4 cu astm mediu și 2 cu astm sever). Toți cei 4 copii nu au mai prezentat crize de AB (tratament de 8 luni), iar 5 dintre adulți (angajați în muncă) au prezentat doar exacerbări cu ocazia unor infecții respiratorii. La două cazuri cu AB sever ameliorarea a fost puțin semnificativă. Administrarea medicației antiinflamatoare de tipul antileucotrienelor a fost mult limitată de costul ridicat al tratamentului.

9 cazuri - 6,2% dintre bolnavi (5 femei, 4 bărbați, 3 din rural, 6 din urban) - au urmat tratament anterior cu corticoizi orali sau sistemici ca medicație permanentă recomandată în diferite servicii medicale înainte prezentării în serviciile de pneumologie. Dintre acestea la 7 cazuri s-a putut exclude corticoterapia sistemică din medicație prin administrarea de corticoizi inhalatori prin sistem "spacer" (la 3 cazuri s-au asociat și antileucotriene).

Complianța la tratament a bolnavilor din lotul de studiu a fost scăzută, bolnavii întrerupând frecvent medicația antiinflamatorie inhalatorie prescrisă (43 de cazuri - 29,6%). De asemenea, complianța bolnavilor la controale periodice a fost scăzută în 105 cazuri - 72,4%, bolnavii neprezentându-se la consulturile periodice recomandate (și pentru efectuarea explorărilor funcționale respiratorii) conform ritmului impus de forma de boală și pentru reajustarea tratamentului.

Cauzele decelate la lotul de studiu privind complianța scăzută la tratament au fost: costul ridicat al medicației și periodic lipsa compensării medicației (85 de bolnavi - 58,6%), frica față de dispozitivele inhalatorii de administrare a medicației (43 cazuri - 29,6%), insuficienta educație a pacientului astmatic privind particularitățile bolii (aparitie, cauze de exacerbare, mijloace de prevenire a crizelor, necesitatea controalelor periodice, tratamentul modern, eficient al bolii, posibilități de evicție a alergienilor și a necesității

existenței unei relații constante medic - pacient). Optimizarea cooperării pacient - medic de familie - alergolog, pneumolog, educația susținută, alături de susținerea materială prin programe de sănătate guvernamentale acestei boli cronice ce necesită tratament permanent, ar permite ameliorarea controlului AB și a calității vieții pacienților astmatici.

## CONCLUZII

1. Frecvența cazurilor de AB la lotul de studiu este ușor crescută la femei;

2. Numărul de cazuri de AB întâlnit la copii este redus - 6,2% și ca și cel al cazurilor sub 35 ani - 29,6%. Explicația constă în dispensarizarea în marea majoritate a cazurilor de AB intermitent și ușor la copii și tineri prin serviciile de pediatrie sau alergologie, în timp ce un număr important de cazuri cu evoluție medie-severă (predominant adulți) sunt îndrumate prin rețeaua de medicină generală în serviciile de pneumologie;

3. Vârsta de debut a bolii este în 49% din cazuri peste 35 de ani ( 24% peste 50 ani), fapt aflat în concordanță cu numărul crescut de cazuri de AB nonalergic, sau "mixt" întâlnit la lotul de studiu. Factori favorizanți implicați sunt: infecțiile respiratorii repetate 43% din cazuri, tabagismul cronic întâlnit în proporție ridicată la lotul de studiu (18,6%) și expunerea la noxe profesionale respiratorii (15,6% din cazuri);

4. Predomină cazurile din mediul urban; o posibilă explicație ar fi aglomerarea factorilor de risc implicați în declanșarea AB în mediul urban dar și o mai bună accesibilitate a bolnavilor din urban la serviciile medicale;

5. Predomină AB extrinsec dar reține atenția numărul crescut de cazuri de AB intrinsec sau mixt - 41,4% (corelație cu vârsta crescută a bolnavilor, cu debutul tardiv al bolii, cu infecțiile și factorii iritanți, prezenți în număr mare la pacienții din lotul de studiu);

6. Analiza severității bolii evidențiază un procent crescut de AB persistent 87,6% și din acesta 71,7% forme medii sau severe. Explicația posibilă poate

decurge din tipul etiologic intrinsec frecvent întâlnit, vârsta mai înaintată a bolnavilor: 44,2% peste 50 de ani și dirijarea bolnavilor cu simptome severe în Cl. Pneumologie (35% au necesitat internare);

7.S-au evidențiat multiple condiții și boli asociate AB cu posibil rol de "inducție sau incitare" a AB. Afecțiunile din sfera ORL (rinita alergică, sinuzita cronică, deviația de sept nazal) s-au evidențiat în 30,7%, infecțiile de focar stomatologice în 18,6%, afecțiuni respiratorii acute și cronice în 57% (sechele TBC, bronșiectazii, fibroze interstițiale difuze, infecții respiratorii acute), tabagismul cronic în 18,6%, expunerea la noxe profesionale în 15,9%;

8.La toate cazurile de AB persistent s-a recomandat corticoterapie inhalatorie și β-adrenergice cu acțiune scurtă sau lungă sau anticolinergice inhalatorii.

Tratamentul antiinflamator cu antileucotriene (asociat corticoterapiei inhalatorii) a determinat rezultate deosebit de favorabile asupra evoluției bolii (4 copii nu au mai prezentat crize, iar la 5 adulți s-a obținut un bun control al bolii);

La 7 din cele 9 cazuri (6,2%) ce prezentau în momentul prezentării în Cl. Pneumologie AB corticodependent s-a putut exclude corticoterapia orală prin corticoterapie inhalatorie;

9.Complianța la tratament este scăzută la lotul de studiu (29,6%) cu întreruperea frecventă a corticoterapiei inhalatorii, fapt explicat în mare parte prin costul ridicat al medicației. Complianța la controale periodice este scăzută 72,4%;

10.Optimizarea cooperării pacient - medic de familie - alergolog - pneumolog, reducerea costului medicației inhalatorii și educația susținută privind

cunoașterea particularităților AB și a tratamentului modern al bolii, ar permite ameliorarea calității vieții pacienților astmatici cu scăderea formelor medii și severe.

#### BIBLIOGRAFIE

1. ALLEGRA L, BLASI F, CENTANNI S - *Acute exacerbations of asthma in adults: role of Chlamidia pneumoniae infection*, Eur Respir J, 1994, 7:2165-2168;
2. BLANC PD, EISNER MD, ISRAEL L et al - *The association between occupation and asthma in general medical practice*, Chest, 1999, 115:1259-1264;
3. CRETEN J, MARSAC J - *Asthme bronchique*. Abrégés pneumologie, Troisième édition, Masson, Paris, 1990, 185-208;
4. EVANS R, MULLALLY DI, WILSON RW et al - *National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US*. Chest, 1987, 91 (suppl):655;
5. FREIRE VA, SANCHEZ RA - *Behavior of bronchial asthma in relationship with exposure to tobacco smoke*. Alergia e Inmunol pediatr, 1996, 5:76-81;
6. GHERASIM L - *Astmul bronșic, Medicina internă, Bolile aparatului respirator și locomotor*, vol 1, Ed Med București, 1995, 116-167;
7. JOHNSTON SL, PATTEMORE J, SANDERSON G et al - *Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children*, BMJ, 1995, 310:1225 -1229;
8. LERU POLIANA - *Astmul bronșic 200 de întrebări și răspunsuri*. Ed Medicală Amaltea, 1998;
9. MURRAY FJ, NADEL JA - *Asthma*, in: Textbook of Respiratory Medicine, W B Saunders Company Philadelphia, Second Edition, vol 2/1994, 1288-1331;
10. \*\*\* *National Asthma Education and Preventive Program (NAEPP)*, Expert Panel report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, National Institutes of Health pub 97- 4051, Bethesda, MD, 1997;
11. \*\*\* WHO - *Bronchial Asthma*, Fact Sheet No 204, December 1998, IPSF News Bulletin 06.99;

## Studiu comparativ al eficienței tratamentului chistului renal simplu prin fenestrare versus puncție și sclerozare

O. Mălău, R. Boja, Orsolya Martha

În perioada 1.IX.1986 - 31.XII.2000 în Clinica Urologică Târgu-Mureș, s-au efectuat un număr de 181 puncții și sclerozări ale chisturilor renale simple, cu diferite substanțe, iar între 1.X.1994 - 31.XII.2000 un număr de 37 fenestrări ale domului chisturilor. Substanțele utilizate pentru sclerozarea chisturilor au fost: sângele autolog (25 pacienți), glucoza hipertonă 33% (52 pacienți), tetraciclina (20 pacienți) și aethoxysklerolul 1-3% (84 pacienți).

Din experiența clinicii noastre am constatat că, în cazul puncției și sclerozării, recidiva este în medie de 54,5%, aceasta variind în funcție de agentul sclerozant folosit, iar în cazul fenestrării recidiva s-a întâlnit la 7 pacienți (18,9%).

Din studiul nostru reiese, de asemenea, că fenestrarea chisturilor renale simple, voluminoase, situate mediorenal sau polar inferior, pe valva posterioară, este mult mai eficientă, comparativ cu puncția și sclerozarea. Cuvinte cheie: chist renal simplu, sclerozarea chistului, fenestrația chistului, recidiva chistului

*The uncomplicated, simple renal cyst is a benign urological affection, with two percutaneous treatment modalities. Between 1.09.1986 - 31.12.2000 in the Urological Clinic of Târgu-Mureș there were performed 181 percutaneous sclero-therapies for cysts, using different substances. The other newer method, the fenestration was performed in 37 cases, between 1.10.1994 - 31.12.2000. The substances used for the sclerotherapy were: self blood (25 patients); glucose 33% (52), Tetracycline (20 patients) and Aethoxysklerol 1-3% (84 patients). The post-operative follow-up consisting of abdominal ultrasound control, was performed at 3 and 6 month after the procedure. Cysts bigger than 5 cm, were considered recurrences. Based on our experience the results were: 54,5% recurrence in the case of the sclero-therapy, and 7 cases (18,9%) of recurrence after fenestration.*

*In spite of the minimal invasiveness of both the procedures, the recurrence has a much lower rate in the case of the percutaneous fenestration, which offers a more efficient drainage of the cyst. The fenestration is suitable in the cases of cysts with important volume localised on the posterior renal hemivalve.*

*Key words: simple renal cyst; sclerotherapy of cyst; fenestration of cyst; recurrence of cyst*

**C**histul renal simplu, necomplicat, este o afecțiune urologică benignă în tratamentul căreia s-au impus, în ultimii ani, două tehnici care folosesc abordul percutanat: puncția și sclerozarea, respectiv fenestrarea chistului.<sup>4,6</sup>

Fiecare tehnică se aplică în funcție de mărimea și de localizarea chistului renal, ambele fiind procedee chirurgicale minim agresive, eficiente și cu un coeficient de fiabilitate crescut, înlocuind intervențiile chirurgicale deschise.<sup>3,5</sup>

În această lucrare ne propunem un studiu comparativ al eficienței tratamentului chistului renal simplu, necomplicat, prin cele două metode percutanate.

### MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 1.IX.1986-31.XII.2000 în Clinica Urologică Târgu-Mureș s-au efectuat un număr de 181 puncții și sclerozări ale chisturilor renale simple, cu diferite substanțe, iar între 1.X.1994-31.XII.2000 un număr de 37 fenestrări ale domului chisturilor. Diferența numărului de pacienți tratați prin cele două tehnici se explică prin limitarea indicației de fenestrare numai la chistele voluminoase situate pe hemivalva posterioară, mediorenal sau la polul inferior și prin faptul că această tehnică a fost recent introdusă în clinica noastră.

Substanțele utilizate pentru sclerozarea chisturilor au fost: sângele autolog (25 pacienți), glucoza hipertonă 33% (52 pacienți), tetraciclina (20 pacienți) și aethoxysklerolul 1-3% (84 pacienți).

Controalele pentru stabilirea rezultatelor postoperatorii s-au efectuat, pentru prima dată, la trei

luni postoperator, apoi la intervale de șase luni. În acest sens s-a folosit un criteriu obiectiv reprezentat de monitorizarea ecografică renală și unul subiectiv, reprezentat de eventuala simptomatologie asociată cazurilor cu recidivă. Am luat în considerare chistele recidivate cu dimensiuni mai mari de 5x5 cm, în două diametre ale sale, cu sau fără simptomatologie, deci numai cele care au necesitat reintervenția.

Am constatat că, în cazul sclerozării chistelor renale apariția recidivei este condiționată de tipul substanței sclerozante folosite. Astfel, într-o primă etapă, am folosit, ca agent sclerozant, sângele autolog, care era injectat în cavitatea chistului, după aspirarea lichidului preexistent. Din totalul de 25 de pacienți, la care s-a utilizat acest agent sclerozant, recidiva s-a întâlnit în 19 cazuri (76%). Din cei 20 pacienți la care am utilizat tetraciclina, ca și substanță sclerozantă, recidiva s-a înregistrat în 11 cazuri (55%). Glucoza hipertona 33% am folosit-o la 52 de bolnavi, recidiva în acest caz am găsit-o la 27 pacienți (52%). Cele mai bune rezultate s-au obținut folosind aethoxysklerolul în concentrații variind între 1 și 3%. Din totalul de 84 pacienți la care l-am utilizat, am întâlnit recidiva la 29 (35%).

În clinica noastră fenestrarea chistului renal simplu s-a practicat la 37 de pacienți. Recidiva după folosirea acestui procedeu am întâlnit-o la 7 pacienți (18,9%).

## DISCUȚII

Acest studiu s-a bazat în principal pe criteriul obiectiv al vizualizării ecografice a recidivei chistului renal tratat percutanat prin una din cele două metode enumerate mai sus.<sup>1,2</sup>

Deși ambele tehnici chirurgicale percutanate sunt minim invazive, procentul de recidivă în cazul puncției și sclerozării este mai ridicat comparativ cu fenestrarea chistului. Aceasta se poate explica prin faptul că tromboflebita aseptică a mucoasei chistului nu este atât de eficientă comparativ cu drenajul realizat în urma fenestrării sau marsupializării chistului.

De asemenea, frecvența recidivei chistului depinde de tipul substanței sclerozante folosite, astfel că cele mai slabe rezultate s-au obținut la început atunci când s-a utilizat sângele autolog ca și agent sclerozant, iar cele mai bune rezultate s-au obținut prin folosirea ca sclerozant a aethoxysklerolului.

Din experiența noastră am mai constatat că puncția și sclerozarea chisturilor de mari dimensiuni (mai mari de 5x5 cm) este însoțită mult mai frecvent de recidivă, respectiv în proporție de 54,5%, comparativ cu fenestrarea, în cazul căreia recidiva am întâlnit-o în 18,9% din cazuri.

## CONCLUZII

1. Puncția și sclerozarea, respectiv fenestrarea chistului renal simplu, sunt tehnici chirurgicale percutanate, minim invazive, comparativ cu intervențiile chirurgicale deschise.

2. Recidiva chistului este mult mai redusă în cazul fenestrării chisturilor voluminoase, comparativ cu puncția și sclerozarea acestora.

3. Fenestrarea chistului este o tehnică limitată la chisturile voluminoase situate pe valva posterioară, mediorenal sau polar inferior.

## BIBLIOGRAFIE

1. BOJA R, NICOLESCU D - *The place of ultrasound scanning and fluoroscopy in the percutaneous treatment of the renal cyst*, Revista de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 1992, 38, 1:59-62.
2. BOJA R, CANTAR C, GOLEA O et al - *Aportul ecografiei în tratamentul percutanat al chisturilor renale*, al IV-lea Congres al Societății Române de Urologie, Mamaia, 1994.
3. BOJA R - *Tratamentul percutanat al chistului renal*, în: Nicolescu D, sub red: Bazele chirurgiei endourologice, Editura Eurobit, Timișoara, 1997, 264-267.
4. BOJA R - *Chirurgia percutanată reno-ureterală*, Editura Leda & Muntenia, Constanța, 2000, 347-364.
5. HUBNER W, PFAB R, PROPACZY P et al - *Renal cysts: percutaneous resection with standard urologic instruments*, J Endourol, 1990, 4:61-65.
6. SINESCU I - *Urologie Clinică*, Editura Medicală Amaltea, București, 1998, 198.

## Infecția cu *Helicobacter pylori* și cardiopatia ischemică

Terezia Crăciun Mureșan<sup>1</sup>, Diana Pop Petre<sup>1</sup>, D. Bratu<sup>1</sup>, G. Fodor<sup>1</sup>, I. Țilea<sup>1</sup>, A. Nagy<sup>2</sup>

*Helicobacter pylori*, factorul etiologic principal în gastrită și ulcer este legat epidemiologic și de câteva afecțiuni extradigestive, dintre care cea mai cercetată în ultimii ani a fost cardiopatia ischemică. Rezultatele publicate în literatura de specialitate sunt contradictorii. Astfel, unii autori concluzionează că infecția cronică cu *Helicobacter pylori* nu este un factor important în apariția evenimentelor clinice coronariene, pe când rezultatele altor studii indică o posibilă asociere între infecția cronică cu această bacterie și dezvoltarea cardiopatiei ischemice. Scopul studiului nostru a fost cercetarea prezenței infecției cronice cu *Helicobacter pylori* la pacienți cu cardiopatie ischemică. Diagnosticul infecției a fost stabilit prin metoda latex-aglutinării, iar calculul statistic s-a efectuat utilizând metoda  $\chi^2$ . Rezultatele cercetării noastre relevă o ușoară asociere pozitivă între infecția cu *Helicobacter pylori* și cardiopatia ischemică, dar rolul bacteriei în această afecțiune rămâne neclar și un interesant subiect de cercetare pentru viitor.

**Cuvine cheie:** *Helicobacter pylori*, cardiopatia ischemică

*Helicobacter pylori*, the main ethiological factor in gastritis and ulcer is associated with some extradigestive conditions, out of which ischaemic heart disease are the most studied during the last few years; nevertheless, the findings were inconclusive. Some authors do not consider *Helicobacter pylori* infection an important risk factor for ischaemic heart disease, but other studies indicate that *Helicobacter pylori* may be associated with this condition. The purpose of this study was assessing the possible connection between chronic infection with *Helicobacter pylori* and aschaemic heart disease. Latex-test was used for *Helicobacter pylori* detection and  $\chi^2$  method was used for statistical assessment. Our results show a slightly positive association between ischaemic heart disease and *Helicobacter pylori* infection, but the role of this bacteria in this conditions remains unclear and an interesting re-search subject for the future.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, ischaemic heart disease

Conceptul manifestărilor extradigestive ale infecției cronice cu *Helicobacter pylori* a fost emis în anul 1993 realizându-se un mare număr de studii asupra acestui interesant domeniu, cardiopatia ischemică ocupând primul loc. Răspunsul inflamator este o parte integrantă a procesului aterogenetic, deși încă nu se cunoaște mecanismul lui intim de acțiune. Infecția cronică cu *Helicobacter pylori* poate influența procesul aterogenetic printr-un grad scăzut dar persistent de stimulare inflamatorie și prin mecanisme autoimune. Inflamația peretelui vascular joacă un rol esențial nu numai în inițierea și evoluția aterosclerozei, ci și în erodarea sau fisurarea plăcilor de aterom și eventual chiar în ruperea acestora, cu apariția evenimentelor clinice coronariene.

Probabil, la subiecții cu o predispoziție particulară, substanțe proinflamatoare și cu acțiune vasoactivă eliberate în urma infecției cronice cu *Helicobacter pylori* influențează și compartimentul cardiovascular. Importanța acestei legături rezidă în posibilitatea unei intervenții terapeutice eficiente pentru eradicarea acestei infecții. Lucrarea își propune cercetarea asocierii între infecția cu *Helicobacter pylori* și cardiopatia ischemică.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Cercetarea a fost efectuată pe 454 pacienți (247-54,40% bărbați și 190-41,85% femei) internați la Clinica Medicală nr. II Târgu Mureș, în perioada ianuarie 1998 – decembrie 1999), la care s-a determinat prezența infecției cu *Helicobacter pylori*. Pacienții au fost împărțiți în două loturi: *Helicobacter pylori* pozitivi și *Helicobacter pylori* negativi, fiind excluși din studiu toți pacienții au afecțiuni gastroduodenale. Metoda utilizată pentru evidențierea infecției cu

<sup>1</sup>Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Județean Mureș

Adresa de corespondență: Dr. Terezia Crăciun Mureșan, Clinica Medicală II, str. Gh. Marinescu 50, 4300 Târgu Mureș

*Helicobacter pylori* a fost latex-aglutinarea pentru determinarea rapidă a anticorpilor serici anti-*Helicobacter pylori*, cu kituri pyloriset-Dry produse de către firma Orion Diagnostica din Finlanda (ISO 9001). Calculul statistic s-a efectuat prin metoda X<sup>2</sup>.

## REZULTATE

Din cei 454 pacienți studiați, 377 (83,03%) au fost *Helicobacter pylori* pozitivi și 77 (16,96%) *Helicobacter pylori* negativi. Din cei 377 pacienți *Helicobacter pylori* pozitivi, 127 (33,68%) au prezentat cardiopatie ischemică, iar din cei 77 pacienți *Helicobacter pylori* negativi, 50 (64,93%) au prezentat cardiopatie ischemică. Comparând cele două loturi, *Helicobacter pylori* pozitivi și negativi, ale pacienților cu cardiopatie ischemică am obținut o ușoară asociere pozitivă între această infecție cronică și afecțiunea cardiacă ( $p < 0,05$ ).

## DISCUȚII

Infecția cu *Helicobacter pylori* este una dintre cele mai răspândite infecții la om și din ce în ce mai multe studii aduc dovezi despre legătura causală dintre această infecție cronică și majoritatea afecțiunilor digestive superioare.<sup>3,11</sup> Astfel, *Helicobacter pylori* este considerat unul dintre factorii etiologici ai ulcerului gastric și duodenal, ai gastritei cronice, ai dispepsiei funcționale, dar și ai cancerului gastric și limfomului MALT.<sup>10,17</sup> Prea puțin a fost cercetat rolul infecției cronice cu *Helicobacter pylori* în cardiopatia ischemică.<sup>8,12,13</sup> Pe de altă parte, studiile epidemiologice recente s-au focalizat asupra unei posibile relații între cardiopatia ischemică și diverse infecții cronice ca: infecțiile dentare, infecțiile cu Citomegalovirus, infecțiile cu virusurile herpetice, virusurile Cocksakie, infecțiile cronice cu *Chlamydia pneumoniae* și cu *Helicobacter pylori*. În prezent *Helicobacter pylori* este considerat similar cu alți agenți care produc infecții cronice de focar.

Se știe că răspunsul imunologic al gazdei împotriva *Helicobacter pylori* joacă un rol important în producerea leziunilor mucoasei gastrice, în special eliberarea masivă de citokine și autoanticorpi împotriva H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-azei din celulele gastrice. Pentru a explica cum acționează bacteria la distanță de infecția primară și pentru a motiva apariția manifestărilor extradigestive ale infecției cronice cu *Helicobacter pylori* au fost propuse mecanismele imunologice. Astfel, s-a emis ipoteza că reacții încrucișate între bacterie și antigeni extragastrici ar putea explica modul prin care *Helicobacter pylori* afectează organele extradigestive.<sup>14</sup> Dar această ipoteză este prea simplistă și trebuie clarificat încă un aspect: presupunând că reacțiile imunologice sunt cauza afectării organelor extradigestive, de ce numai unii pacienți prezintă aceste manifestări și alții nu? În prezent nu există un răspuns definitiv la această întrebare.<sup>15</sup> Birnie D.H. și colaboratorii au arătat că terapia de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* este eficientă în scăderea nivelului de anticorpi antiproteină 65, despre care s-a

postulat că ar influența aterogeneza prin leziunile endoteliale.

Cercetarea epidemiologică asupra asocierii dintre infecția cronică cu *Helicobacter pylori* și cardiopatia ischemică aduce rezultate controversate. Astfel, unele studii sugerează un rol patogen al bacteriei în cardiopatia ischemică prin influențarea factorilor de risc aterogenetici, dar mecanismul prin care acțiunea sa rămâne necunoscut.<sup>5,16</sup> Se admite un rol posibil al citokinelor, prostaglandinelor, leucotrienelor și altele și de substanțe vasoactive eliberate în urma infecției cronice cu *Helicobacter pylori*. Cercetările din ultimul an nu sunt studiat interesantă ipoteză a acțiunii de trigger a agenților infecțioși pentru aterogeneza, dar rezultatele sunt neconcludente.

Alte studii, din contră susțin că asocierea dintre infecția cronică cu *Helicobacter pylori* și afecțiunile coronariene este întâmplătoare, negându-se o relație semnificativă, ci o prevalență similară a cardiopatiei ischemice la pacienții *Helicobacter pylori* pozitivi și negativi.<sup>7,14</sup> Bazându-se pe aceste rezultate autoare concluzionează că infecția cronică cu *Helicobacter pylori* nu pare a fi un factor de risc major pentru aterogeneza, așa cum arătaseră alte studii.<sup>4,15</sup>

## CONCLUZII

Rezultatele studiului nostru sunt în concordanță cu cele ale cercetătorilor, care sugerează un rol potențial al infecției cronice cu *Helicobacter pylori* în cardiopatia ischemică, având în vedere ușoara asociere pozitivă. Dacă această asociere este causală, atunci infecția cronică cu această bacterie ar putea crește incidența cardiopatiei ischemice prin influențarea unor factori de risc aterogeni cunoscuți. Dar, rezultatele acestui studiu sunt în prezent insuficiente pentru a aplica un tratament de eradicare al infecției cronice cu *Helicobacter pylori* de rutină. Astfel, rolul acestei infecții cronice cu *Helicobacter pylori* în cardiopatia ischemică rămâne un interesant subiect de cercetare pentru viitor.

## BIBLIOGRAFIE

- BRENNER H, ROTHENBACHER D, BODE G et al - *Relation between smoking and alcohol and coffee consumption to helicobacter pylori infection: cross sectional study*, BMJ 1997, 315:1489-1492
- CLAYES D, FALLER G, APPLMELK BJ et al - *The gastric AN-1 antigen is a major autoantigen in chronic helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy*, Gastroenterology 1998, 115:340-347
- DANESCH J, COLLINS R, PETO R - *Chronic infections: coronary heart disease is there a link?*, Lancet, 1991, 337:350-436
- DANESH J - *Is there a link between chronic infection and coronary heart disease?*, Eur J Surg Suppl, 1998, 582:27-32
- DELUIS DA, LABERA M, CANTON R et al - *Association between helicobacter pylori infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients*, Diabetes Care 1998, 21:1129-1132
- EKSTROM P - *Non-gastric effects of helicobacter pylori infection: a literature review with respect to non-gastric disease which might be associated with helicobacter pylori infection*, Eur J Surg, Suppl, Norway, 1998, 32-34

7. FOLSOM AR, NIETO FJ, SORLIE P et al – *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study investigators, *Circulation*, 1998, 98:845-850
8. GASBARRINI A, FRANCESCHI F, GASBARINI G et al – Extradigestive disease and *Helicobacter pylori* infection, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1997, 9:231-233
9. GRAHAM DY, MALATY HM, EVANS DJ et al – *Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status*, *Gastroenterology*, 1991, 100:1495-1501
10. HUANG JO, SRIDHAN S, CHEN Y et al – *Meta-analysis of the relationship between helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer*, *Gastroenterology*, 1998, 114:1169-1179
11. MEYER B, WERTH B, BEGLENER C et al – *Helicobacter pylori infection in healthy people a dynamic process?*, *GUT*, 1991, 32:347-350
12. REALDI G, DORE MP, FASTAME I. – *Extradigestive manifestation of Helicobacter pylori infection: fact and fiction?*, *Dig Dis Sci*, 1998, 44:229-236
13. ROKKAS T, PURSEY C, UZOECHINA E et al – *Campylobacter pylori and non-ulcer dyspepsia*, *Am J Gastroenterol*, 1987, 82:1149-1152
14. STRACHAN DP, MENDALL L, CARRINGTON D et al – *Relation of Helicobacter pylori infection to 13-years mortality and incident ischaemic heart disease in the Caerphilly prospective heart disease study*, *Circulation*, 1998, 98:1286-1290
15. WALD NJ, LAW MR, MORRIS JR et al – *Helicobacter pylori infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large prospective study*, *BMJ*, 1997, 315:1199-1201
16. WHINCUP PH, MENDAL MA, PERY IJ et al – *Prospective relations between Helicobacter pylori infection, coronary heart disease and stroke in middle-aged men*, *Heart*, 1996, 75:568-572
17. WHITTING JL, HALLISSEY MT, FIELDING JW et al – *Screening for gastric cancer by Helicobacter pylori serology: a retrospective study*, *Br J Surg*, 1998, 85:408-411



## Conduita terapeutică în faza accelerată și în puseul blastic din leucemia granulocitară cronică

G. Oltean, Smaranda Demian, I. Macarie

La 43 bolnavi cu eucemie granulocitară cronică (LgC) aflați în fază accelerată sau puseu blastic s-au aplicat variate regimuri terapeutice: R1 – vincristin, citarabin, prednison (15); R2 – farmorubicin, citarabin (18); R3 – farmorubicin, citarabin, 6-MP, vincristin, prednison (10). Au fost urmărite răspunsul terapeutic, complicațiile tratamentului și supraviețuirea bolnavilor.

Transformarea blastică s-a produs ca urmare a evoluției cronice (41,88%) sau după o fază accelerată (58,13%). Tratamentul a dus în toate cazurile la dispariția blastilor din sânge, dar numai în 9 cazuri (20,93%) s-a obținut remisiune completă (RC). În 24 cazuri (55,81%) s-a obținut remisiune parțială (RP), iar 10 cazuri (23,25%) fiind nerespensive. Durata medie a RC a fost de 4,5 luni. Răspunsul terapeutic (RC+RP) a fost: R1/R2/R3 = 66,66% / 77,77%/90%. Toxicitatea tratamentului a fost importantă: aplazie medulară (28/43; 65,11%), infecții severe (17/43; 39,53%), hiperuricemie cu afectarea funcției renale (14/43; 32,55%). Supraviețuirea medie a fost de 3,8 luni (R1-3,4 luni; R2-4,1 luni; R3-4,2 luni). Se concluzionează că regimurile terapeutice bazate pe combinarea unei antracicline cu citarabina (eventual și alte citostatice) duc la un răspuns mai bun decât cele fără antracicline. Deși răspunsul terapeutic poate fi rapid, el este de scurtă durată, iar supraviețuirea redusă.

Cuvinte cheie: leucemie granulocitară cronică, criză blastică, tratament, supraviețuire.

Forty-three patients with accelerated or blastic phase CGL were treated with cytostatic regimens: R1 vincristin, cytarabine, prednisone (15); R2 –farmorubicin, cytarabine (18 ); R3 – farmorubicin, cytarabine, 6-MP, vincristin, prednisone (10). Therapeutic response, complications and survival were assessed. Blastic transformation occurred following chronic phase (41.88%) or as a result of accelerated disease (58.13%). Achievement of a favorable response resulted in clearing of peripheral blood blast cells in all cases, but only 9 patients (20.93%) achieved a complete response (CR). Twenty-four patients (55.81%) achieved a partial remission (PR), and 10 patients (23.25%) were unresponsive. Median duration of CR was 4.5 months. Therapeutic response (CR+PR) was: R1/R2/R3 = 66.66% / 77.77% /90%. Treatment toxicity was important: bone marrow aplasia (28/43; 65.11%), severe infections (17/43; 39.53%), hyperuricemia with kidney functions involvement (14/43; 32.55%). Median survival was 3.8 months (R1 – 3.4 months; R2 – 4.1 months; R3 – 4.2 months). Anthracycline combined with cytarabine (and other cytotoxic drugs) regimens allow reaching a better therapeutic response than those without anthracycline in accelerated and blastic phase CGL patients. Although the response can be obtained rapidly, it is of short duration, and the survival also is short.

Key words: CGL, blast crisis, treatment, survival

Leucemia granulocitară cronică (LGC) este o mieloproliferare cronică caracterizată printr-un curs evolutiv bifazic. Bolnavii sunt diagnosticați, de regulă, în faza de evoluție cronică a bolii, fază care durează în medie 3 ani de zile, iar prin aplicarea unor mijloace terapeutice mai moderne, această perioadă poate fi prelungită la peste 5-7 ani de zile.<sup>5,16</sup> La un moment dat, boala trece din faza de evoluție cronică într-o a două fază, terminală. Acest fenomen reprezintă o progresie a LGC înspre o fază accelerată sau înspre criza blastică cu instalarea unei leucemii acute (LA) secundare care răspunde nefavorabil la tratament și în care supraviețuirea este limitată la câteva luni de zile.

Tratamentul la care se recurge în faza accelerată sau în cea de transformare blastică a LGC este unul asemănător celui din LA de novo. Din oricare din combinațiile utilizate nu lipsește însă citosinarabinozida (CAR). Au fost făcute studii în care CAR a fost administrată ca singură terapie, dar în doze mult crescute (3g/m<sup>2</sup> în perfuzii administrate timp de 3 ore, la intervale de 12 ore, timp de 2-4 zile); deși răspunsul terapeutic este rapid, el este de scurtă durată. În ultimii ani, recurgerea la transplantul de măduvă osoasă sau de celule stem din sângele periferic chiar și la pacienții aflați în stadiul de transformare blastică nu a dus la creșteri semnificative ale supraviețuirii.<sup>5</sup>

Scopul prezentului studiu este de a evalua răspunsul terapeutic după terapia aplicată bolnavilor cu LGC aflați în fază accelerată sau în puseu blastic de boală.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost luați în studiu un număr de 43 de bolnavi cu LGC aflați în fază accelerată (25 cazuri; 58.13%) sau în puseu blastic (18 cazuri; 41.86%) bolnavi selectați dintr-un lot de 66 de cazuri cu LGC aflate în evidența Compartimentului de Hematologie al Clinicii Medicale I din Tg.-Mureș și la care a avut loc evoluția progresivă a fazei cronice a bolii. Caracteristicile clinice și principalii parametri hematologici ai bolnavilor studiați sunt prezentate în tabelele I și II.

Tabelul I. Caracteristicile clinice ale bolnavilor luați în studiu

| Parametrul             | Nr. bolnavi (%) |
|------------------------|-----------------|
| Vârsta > 45 ani        | 19 (44.18)      |
| Sexul masculin         | 26 (60.46)      |
| Fază accelerată        | 25 (58.13)      |
| Fază blastică          | 18 (41.86)      |
| Manifestări generale   | 31 (72.09)      |
| Splenomegalie > 10 cm  | 16 (37.20)      |
| Afectare extramedulară | 2 (4.65)        |

Tabelul II. Parametrii hematologici ai bolnavilor studiați

| Parametrul                     | Nr. bolnavi (%) |
|--------------------------------|-----------------|
| Hg < 10 g / dl                 | 24 (55.81)      |
| L > 100 x 10 <sup>9</sup> / L  | 34 (79.06)      |
| Tr > 450 x 10 <sup>9</sup> / L | 11 (25.58)      |
| Tr < 150 x 10 <sup>9</sup> / L | 20 (46.51)      |
| Bazofile > 10% (SP)            | 36 (83.72)      |
| Blaști > 20% (SP)              | 13 (30.23)      |
| Blaști > 20% (M.O.)            | 18 (41.86)      |

Diagnosticul fazei de transformare blastică a fost susținut pe *prezența unuia* dintre criteriile (Cervantes Rozman; 1982):<sup>1</sup>

-blaști ≥ 20% în sângele periferic sau în măduva osoasă

-blaști + promielocite ≥ 30% în sângele periferic sau ≥ 50% în măduva osoasă

-infiltrare blastică extramedulară

Fază accelerată a fost diagnosticată în *prezența a două sau mai multe* din următoarele aspecte:

-febră de natură neclarificată și transpirații nocturne

-scădere ponderală

-dureri osoase

-splenomegalie progresivă

-leucocitoză în creștere și neresponsivă la tratament

-anemie sau trombocitopenie (neatribuite tratamentului)

-trombocitoză marcată (nelegată de splenectomie)

-bazofile ≥ 20% în sângele periferic

-blaști ≥ 10% în sângele periferic sau > 20% în măduva osoasă

-anomalii cromozomiale adiționale la cromozomul Philadelphia

-fibroză colagenică în măduva osoasă

Atât în faza accelerată cât și în puseul blastic de LGC au fost aplicate unul din următoarele *regimuri terapeutice*:

R1 - CAR + vincristin + prednison (15 bolnavi)

R2 - CAR + farmorubicin (18 bolnavi)

R3 - CAR + farmorubicin + 6 MP + vincristin + prednison (10 bolnavi)

Au fost studiate următoarele aspecte:

-apariția fazei accelerate/puseului blastic în funcție de terapia anterioară a bolii

-răspunsul terapeutic obținut

-complicațiile tratamentului

-supraviețuirea bolnavilor.

## REZULTATE OBȚINUTE

Analizând apariția fazei accelerate sau a procesului blastic la bolnavii cu LGC, am constatat că această progresie a bolii s-a produs la 43 din cei 66 de bolnavi (65.15%) aflați în evidența noastră, cel mai adesea după 3 ani de la diagnosticarea bolii și începerea tratamentului (Tabelul III).

Tabelul III. Apariția fazei accelerate / blastice în LGC

| Intervalul de la diagnostic și începerea tratamentului | Nr. cazuri (%) |
|--|----------------|
| sub 3 ani  | 5 (11.62)      |
| 3-5 ani  | 17 (39.53)     |
| peste 5 ani  | 21 (48.83)     |
|  | 22             |

După cum se observă din tabelul IV, transformarea blastică la 5 ani de evoluție este înregistrată în toate cazurile anterior tratate cu busulfan, în 82.14% a celor tratate cu hidroxiuree și în 38.09% din cazurile tratate cu interferon alfa (IFN-α) și hidroxiuree.

Tabelul IV. Tratamentele anterioare și apariția fazei accelerate / blastice în LGC

| Tratament            | Apariția fazei accelerate / blastice |           |         | Total (%)  |
|----------------------|--------------------------------------|-----------|---------|------------|
|                      | < 3 ani                              | 3 - 5 ani | > 5 ani |            |
| Busulfan (n = 12)    | 4                                    | 8         | -       | 12 (100)   |
| Hidroxiuree (n = 28) | 1                                    | 7         | 15      | 23 (82.14) |
| HyU + IFN-α (n = 21) | -                                    | 2         | 6       | 8 (38.09)  |
| IFN-α + CAR (n = 5)  | -                                    | -         | -       | -          |
| Total (n = 60)       | 5                                    | 17        | 21      | 43         |
|                      | (11.62)                              | (39.53)   | (48.83) | (65.15)    |

\*tratament < 2 ani

Tabelul V prezintă răspunsul terapeutic obținut în urma aplicării următoarelor regimuri terapeutice. Aplicarea tratamentului a dus în toate cazurile la dispariția blaștilor din sânge, dar numai în 20.93% din cazuri s-a obținut o remisiune completă (RC). La 55.81% dintre bolnavi a fost înregistrată o remisie parțială (RP), iar 23.25% din cazuri au fost neresponsive (persistența aceleiași infiltrări blastice a măduvei osoase). Durata medie a RC a fost de 4.5 luni.

Tabelul V. Răspunsul terapeutic în fază accelerată/blastică a LGC

| Răspunsul terapeutic<br>N (%) | R1<br>(n = 15) | R2<br>(n = 18) | R3<br>(n = 10) |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| RC: 9 (20.93)                 | 2<br>(13.33)   | 4<br>(22.22)   | 3<br>(30)      |
|                               | 10<br>(66.66)  | 14<br>(77.77)  | 9<br>(90)      |
| RP: 24 (55.81)                | 8<br>(53.33)   | 10<br>(55.55)  | 6<br>(60)      |
| NR 10 (23.25)                 | 5<br>(26.66)   | 4<br>(22.22)   | 1<br>(10)      |

R1 / R2 / R3 = 66.66% / 77.77% / 90%

Analizând complicațiile tratamentului aplicat în faza accelerată sau în cea de metamorfozare blastică, se constată o importantă toxicitate a acestuia (Tabelul VI). Astfel, cele mai multe complicații sînt de apariția unei aplazii medulare (în 65.11% din cazuri), cu infecții bacteriene și virale severe la 39.53% dintre bolnavi (fiind necesară și recurgerea la administrarea unei antibioterapii susținute și a unor factori de creștere celulară). Afectarea funcției renale (cauzată îndeosebi de hiperuricemie și de sindromul de liză tumorală) a fost constatată la 32.55% dintre cazurile tratate.

Tabelul VI. Complicațiile tratamentului bolnavilor cu LGC în fază accelerată / blastică (n = 43)

| Complicația                                | Nr. cazuri | %     |
|--|------------|-------|
| Aplazie medulară                           |            |       |
| Infecții severe                            | 28         | 65.11 |
| Hiperuricemie cu afectarea funcției renale | 17         | 39.53 |
|  | 14         | 32.55 |

Supraviețuirea medie a bolnavilor cu LGC în fază accelerată/puseu blastice, în funcție de regimurile terapeutice aplicate este prezentată în tabelul VII.

Tabelul VII. Supraviețuirea medie a bolnavilor cu LGC în fază accelerată / puseu blastice

| Regimul aplicat | Supraviețuirea medie |
|-----------------|----------------------|
| R1 (n = 15)     | 3,4 luni             |
| R2 (n = 18)     | 4,1 luni             |
| R3 (n = 10)     | 4,2 luni             |
| Total (n = 43)  | 3,8 luni             |

Se observă că supraviețuirea medie este de mai lungă durată atunci când se recurge la asocierea citarabinei îndeosebi cu antraciclină (farmorubicin), așa cum se întâmplă în cazul utilizării combinațiilor terapeutice R2 și R3. De menționat că supraviețuirea bolnavilor ajunși în faza accelerată sau în cea de metamorfozare blastică nu se corelează cu grupul de risc prognostic în care au fost inițial (în faza cronică a bolii) încadrați bolnavii (atât după sistemul Sokal cât și după sistemul EURO-Hasford) (Tabelul VIII). Deși supraviețuirea este mai prelungită în grupa de risc scăzut, diferențele față de celelalte grupe de risc nu sunt semnificative.

Tabelul VIII. Supraviețuirea bolnavilor în funcție de grupa de risc prognostic (Hasford-EURO)

| Regimul terapeutic | Supraviețuirea medie (luni) |                              |                          | SV medie (luni) |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|-----------------|
|                    | Risc redus<br>(n = 12)      | Risc intermediar<br>(n = 17) | Risc crescut<br>(n = 14) |                 |
| R1 (n = 15)        | 3.4                         | 3.5                          | 3.3                      | 3.4             |
| R2 (n = 18)        | 4.7                         | 3.9                          | 3.7                      | 4.1             |
| R3 (n = 10)        | 4.8                         | 4.0                          | 3.8                      | 4.2             |
| Total (n = 43)     | 4.0                         | 3.8                          | 3.6                      | 3.8             |

## DISCUȚII

Tratamentul LGC ajunsă în fază accelerată sau în puseu blastice reprezintă o încercare aparte pentru medicul curant hematolog. Aceasta deoarece, așa după s-a amintit mai sus, rezultatele sunt cel mai adesea decepționante, iar datorită rezistenței bolii supraviețuirea bolnavilor este redusă la câteva luni de zile.<sup>12</sup> În general, măsurile terapeutice sunt similare celor dintr-o LA de novo. Trecerea LGC din faza de evoluție cronică în faza accelerată/puseu blastice se face după un interval variabil de timp. Și în studiul nostru, în majoritatea cazurilor, această evoluție s-a produs după cel puțin 3 ani de zile, dar au fost și cazuri în care transformarea accelerată s-a produs chiar după un an de zile de la începerea tratamentului.<sup>11</sup>

Terapia instituită cu Busulfan în faza cronică (și care a fost utilizată în perioadele de început ale tratamentului LGC) se dovedește a fi net inferioară tratamentului cu hidroxiuree și mai ales asocierii acesteia cu IFN- $\alpha$  sau cu CAR. Majoritatea bolnavilor tratați cu aceste ultime modalități ajung la o evoluție accelerată a bolii abia după o evoluție de 5 ani de zile. Este vorba despre influențarea perturbărilor citogenetice din LGC cu ajutorul IFN- $\alpha$  și a CAR, ceea ce conferă o evoluție mai favorabilă.<sup>2,10,13,14,17</sup>

Variatele combinații de citostatice utilizate în tratamentul fazei accelerate sau a celei de metamorfozare blastică pot duce la remisiuni ale bolii. Trebuie menționat însă că, deși răspunsul terapeutic evidențiat în sângele periferic printr-o scădere accentuată și chiar dispariție a blasturilor, el nu este de durată și numai în 20-25% din cazuri trădează și o remisiune completă dovedită la studiul măduvei osoase.<sup>5,6,7</sup> Așa după cum se observă și din studiul nostru, remisiunile complete se obțin atunci când la CAR se asociază mai multe citostatice (R3; 30%). Chiar dacă nu se obține însă o RC în majoritatea cazurilor, trebuie apreciat că prin oricare din cele 3 combinații se pot obține remisiuni (RC+RP) ale bolii în 60-90% dintre cazurile aflate în această fază. În acele cazuri (raportate în literatura de specialitate) în care, din diverse rațiuni (îndeosebi legate de solicitarea bolnavului sau aparținătorilor), s-a recurs la transplantul de măduvă osoasă sau de celule stem din sângele periferic și în faza blastică a bolii, răspunsul terapeutic nu a fost superior celui în care s-a recurs numai la CAR în combinație cu alte citostatice.<sup>7,17</sup> Recent este propusă utilizarea Gleevec-ului asociat cu CAR în tratamentul bolnavilor cu LGC aflați în acest stadiu.<sup>4,9,18</sup>

Utilizarea diverselor combinații citostatice pentru tratamentul LA secundare din LGC este grevată de complicații serioase și frecvente. Aplazia medulară este frecventă, este însoțită de evenimente care pot pune în pericol viața bolnavului, dar ea este necesară pentru obținerea unei remisiuni de boală (sunt astfel distruse celulele leucemice blastice).<sup>4,15</sup> Controlul infecțiilor severe care pot să apară se face cu ajutorul unor combinații de antibiotice care să acopere un spectru microbial cât mai larg, asociind întotdeauna un antimicotic (de exemplu, Diflucan) și frecvent fiind nevoie de recurgerea la factori de creștere granulocitară și/sau monocitară (Neupogen, Leucomax). O hidratare corespunzătoare și administrarea de allopurinol pentru prevenirea hiperuricemiei și a sindromului de liză tumorală pot contribui la creșterea duratei de viață a acestor bolnavi. Supraviețuirea medie este, totuși, de 3-4 luni de zile, indiferent de combinațiile utilizate (R1,R2,R3).<sup>9</sup> Așa după cum s-a văzut, răspunsul terapeutic și supraviețuirea bolnavilor cu LGC în fază accelerată/puseu blastic este asemănătoare și în relație cu grupul de risc prognostic (EURO – Hasford) în care au fost încadrați acești bolnavi în faza de evoluție cronică a bolii.<sup>3,10</sup>

## CONCLUZII

1. Regimurile terapeutice bazate pe combinarea unei antracicline cu citarabina (eventual și alte citostatice) duc la un răspuns mai bun decât cele fără antracicline.

2. Deși răspunsul terapeutic poate fi rapid, el este de scurtă durată, iar supraviețuirea redusă.

3. Tratamentul aplicat în faza accelerată / puseul blastic al LGC este grevat de importante complicații (îndeosebi toxicitatea hematologică) care influențează nefavorabil supraviețuirea bolnavilor.

4. Supraviețuirea medie a bolnavilor cu LGC în fază accelerată sau în cea de metamorfozare blastică este similară indiferent de grupul de risc prognostic în care sunt inițiali (în faza de evoluție cronică) încadrați acești bolnavi.

5. Recurgerea la alte mijloace terapeutice (reinfuzia de celule stem autologe sau alți agenți antineoplazici) ar putea reprezenta o modalitate de îmbunătățire a răspunsului terapeutic.

## BIBLIOGRAFIE

1. CERVANTES F, ROZMAN M, ROSELL J et al – *A study of prognostic factors in blast crisis of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia*, Br J Haematol, 1990, 76:27-32.
2. CHOMEL JC, BRIZARD F, VEINSTEIN A et al – *Persistence of BCR-ABL genomic rearrangement in chronic myeloid leukemia patients in complete and sustained cytogenetic remission after interferon-alpha therapy or allogeneic bone marrow transplantation*, Blood, 2000, 95 404-408.
3. DRUKER BJ, LYNDON NB – *Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia*, J Clin Invest, 2000, 105:3-7.
4. DRUKER BJ, SAWYERS CL, KANTARJIAN H et al – *Activity of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome*, N Engl J Med, 2001, 344:1038-1042.
5. ERNST TJ, ROSENTHAL DS, GRIFFIN JD et al – *Treatment of the blastic phase of chronic myelogenous leukemia with high-dose cytosine arabinoside*, Am J Clin Oncol, 1988, 11:623-626.
6. FADERL S, KANTARJIAN HM, TALPAZ M – *Chronic myelogenous leukemia: update on biology and treatment*, Oncology (Huntingt), 1999, 13:169-180.
7. FALKENBURG JH, WAFELMAN AR, JOOSTEN P et al – *Complete remission of accelerated phase chronic myeloid leukemia by treatment with leukemia reactive cytotoxic T lymphocytes*, Blood, 1999, 94:1201-1208.
8. FEINSTEIN E, CIMINO G, GALE RP et al – *Initiation and progression of chronic myelogenous leukemia*, Leukemia, 1992, Suppl 1:37-43.
9. GOLDMAN JM – *Tyrosine-kinase inhibition in treatment of chronic myeloid leukaemia*, Lancet, 2000, 335:1031-1032.
10. HASFORD J, PFIRMANN J, HEHLMANN R et al – *A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha*, J Natl Cancer Inst, 1998, 90:850-858.
11. HELMANN R, HOCHHAUS A, BERGER U et al – *Treatment options in chronic myeloid leukemia*, 6<sup>th</sup> Meeting of the European Haematology Association, Frankfurt, 21-24 June 2001, Educational Book :141-146.
12. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia and Italian Group for Bone Marrow Transplantation – *Monitoring Treatment and Survival Chronic Myeloid Leukemia*, J Clin Oncol, 1999, 17:1858-1865.
13. KANDA Y, CHIBA S, HINDA H et al – *Long-term third chronic phase of chronic myelogenous leukemia maintained by interferon-alpha and methotrexate*, Leuk Lymphoma, 1999, 33:193-197.
14. LINDAUER M, DOMKIN D, DOHNER H et al – *Efficacy and toxicity of IFN- $\alpha$ 2b combined with cytarabine in chronic myelogenous leukaemia*, Br J Haematol, 1999, 106:1013-1019.
15. OSAROGIAGBON UR, MCGLAIVE PB – *Chronic Myelogenous Leukemia*, Curr Opin Hematol, 1999, 6:241-246.
16. PRISCHL FC, HAAS OA, LION TL et al – *Duration of first remission as an indicator of long-term survival in chronic myelogenous leukaemia*, Br J Haematol, 1989, 71:337-342.
17. SILVER RT, WOOLF SH, HELMANN R et al – *An evidence based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology*, Blood, 1999, 94:1517-1536.
18. TALPAZ M, SILVER RT, DRUKER B et al – *A phase II study of STI 571 in adult patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in accelerated phase*, Blood, 2000, 96:469a.

## Rolul pregătirii complete și corecte a pacientului pentru colonoscopia totală

Rodica Rediș<sup>1</sup>, Ana Bratu<sup>1</sup>, D. Rediș<sup>2</sup>, Al. Boțianu<sup>2</sup>, L. Cozlea<sup>1</sup>, D. Bratu<sup>1</sup>

Scopul acestui studiu a fost să analizeze calitatea pregătirii colonului, reacțiile secundare apărute și să evalueze eficacitatea și toleranța pacientului, comparativ, la două preparate utilizate în Serviciul de Endoscopie: polietilenglicol (Fortrans – Beaufour Ipsen) și soluția salină Levy. De-a lungul timpului s-au folosit diverse metode pentru pregătirea colonului pentru irigoscopie, colonoscopie și intervenții chirurgicale, toate acestea prezentând multiple dezavantaje. Am investigat un număr de 576 de pacienți, pregătiți în două moduri, loturi la care am urmărit reacțiile secundare, complianța pacientului, eficiența pregătirii atât la nivelul colonului în întregime cât și la nivelul segmentelor colonului. Preparatul ales pentru pregătirea colonoscopiei totale trebuie să îndeplinească anumite criterii: gust bun al soluției care implică și complianță crescută a pacienților; pregătire superioară pe toate segmentele colonului; efecte secundare minime; evitarea asocierii de prokinetice și încheierea pregătirii în aceeași zi cu examinarea, fără restricții alimentare severe.

Cuvinte cheie: colonoscopie, pregătirea colonului

*The aim of the present study it was to analyse the quality of colonic preparation, the second events and to evaluate the efficacy and the tolerance of the patients, comparatively at two solutions, in the Endoscopy Unit at the Second Medical Clinic. This two solutions was: polietilenglicol (Fortrans – Beaufour Ipsen) and saline solution Levy. In time, it was used different methods for preparing colon for irigoscopy, colonoscopy or surgical interventions, all of these with multiple disadvantages. We investigated 576 patients, prepared in two different ways. At all the patients we followed up the second events, the compliance, the efficacy of preparation at the entire colon and at the each part of the colon. The solution selected for the preparation of the colon must carry out some criterions: a good taste which increase the compliance of the patients; a high efficacy in preparation at all parts of the colon, minimum side effects, no using prokinetics and possibility to finish the preparation in the same day with examination, without severe alimentary restrictions.*

*Key words: colonoscopy, colonic preparation*

Efectuarea pentru prima dată în Târgu-Mureș, la Clinica Medicală II, a colonoscopiei totale, începând cu anul 1998, ne-a permis acumularea unei experiențe în privința modului de pregătire a colonului, precum și a importanței unei pregătiri eficiente în vederea stabilirii unui diagnostic corect și complet.

O colonoscopie eficientă necesită o pregătire prealabilă adecvată a colonului, cu o golire completă de materii fecale. De-a lungul timpului s-au folosit diverse metode pentru pregătirea colonului pentru irigoscopie, colonoscopie și intervenții chirurgicale, toate acestea prezentând multiple dezavantaje. Regimul hidric, fără fibre vegetale, clismele repetate și purgativele aplicate pe o durată de câteva zile sunt neplăcute și greu tolerate de bolnav iar rezultatele nesatisfăcătoare într-un procent relativ mare al cazurilor.<sup>3</sup>

Scopul acestui studiu a fost să analizeze calitatea pregătirii colonului, reacțiile secundare apărute și să evalueze eficacitatea și toleranța pacientului, comparativ, la două preparate utilizate în Serviciul de Endoscopie: polietilenglicol (Fortrans – Beaufour Ipsen) și soluția salină Levy.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Criteriile de includere în lotul cercetat au fost: bărbați sau femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 80 ani, cu indicație de colonoscopie. Criteriile de excludere din lotul cercetat au fost: subiecți necooperanți, cu vârsta sub 18 sau peste 80 ani, femei gravide sau care alăptează, pacienți cu insuficiență cardiacă sau renală și suspiciune de obstrucție colică.

Fiecărui pacient i s-a explicat motivul pentru care trebuie să ingere această cantitate de lichid, ritmul de ingerare, efectele neplăcute care pot să apară, precum și avantajele metodei. Pacienții au fost astfel grupați încât să nu existe diferențe semnificative între cele două

<sup>1</sup>Clinica Medicală II Târgu-Mureș, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Dr. Rodica Rediș, Clinica Medicală II Târgu-Mureș, Str. Revoluției, nr. 35, 4300 Târgu-Mureș

loturi în ceea ce privește vârsta, greutatea corporală, afecțiunea digestivă pentru care s-a indicat colonoscopia și afecțiunile asociate (hipertensiune arterială, afecțiuni cardiace, renale).

Pacienții au fost repartizați în două loturi pentru pregătirea colonului: un lot format din 212 pacienți pregătiți cu soluție de polietilenglicol (Fortrans-Beaufour Ipsen International) și un lot de 364 pacienți pregătiți cu soluție salină Levy (combinație de bicarbonat de sodiu, clorură de sodiu și clorură de potasiu). Clisma evacuatorie nu este necesară în nici una dintre metode.

Înainte de efectuarea colonoscopiei s-au înregistrat pe un protocol anterior stabilit: rezultatul examinării clinice a bolnavului, tensiunea arterială, pulsul, greutatea corporală, ionograma (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) și hemoleucograma efectuate cu 24 ore înaintea pregătirii colonului și la 24 ore după endoscopie. Toleranța pacientului, volumul ingerat, aprecierea subiectivă a evacuării colonului și reacțiile secundare apărute (greață, varsături, durere și distensie abdominală, amețeli, adinamie, altele) au fost înregistrate în timpul și după terminarea colonoscopiei. S-a apreciat cantitatea lichidului ingerat la care au apărut manifestările secundare mai sus menționate și cazurile în care acestea au impus reducerea dozei.

Eficacitatea pregătirii colonului a fost apreciată în timpul colonoscopiei. Gradul de pregătire al colonului a fost apreciat astfel: a)- excelent- fără materii fecale în colon; b)- foarte bun- urme de materii fecale care nu au împiedicat examinarea; c)- bun- reziduuri lichide și materii fecale care au permis examinarea numai după evacuarea lor; d)- deficitar- materii fecale solide care nu au putut fi evacuate dar care nu au împiedicat progresia; e)- insuficient- cantitate mare de materii fecale care au împiedicat examinarea.

Prepararea și posologia celor două soluții sunt:

-soluția de polietilenglicol s-a administrat prin dizolvarea conținutului a patru plicuri în patru litri de apă, cu ingerarea întregii cantități în 2 ore, ingestia încheindu-se cu cel puțin 3 ore înaintea examinării.

-soluția salină Levy s-a administrat după o pregătire opțională de o zi, cu metoclopramid 3x10mg/zi. S-au administrat 3 litri de soluție conținând NaCl, KCl și NaHCO<sub>3</sub> cu un ritm de ingestie de 1 litru/40 minute, ingestia încheindu-se cu cel puțin 4 ore înaintea examinării.

## REZULTATE

Pe o perioadă de 2 ani și 4 luni, am luat în studiu 576 pacienți (245 femei și 331 bărbați) cu vârste cuprinse între 18 și 79 ani, vârsta medie fiind de 55,04 ani. 212 pacienți (127 femei și 85 bărbați) au fost pregătiți pentru colonoscopia totală cu polietilenglicol (grupul "Fo") iar 364 (118 femei și 246 bărbați) cu soluție salină Levy (grupul "Le").

Repartiția pacienților pe grupe de vârstă este următoarea: 121 cazuri sub 40 ani (45 din grupul "Fo" și 76 cazuri din grupul "Le"), 249 de cazuri între 40 și

60 ani (67 din grupul "Fo" și 182 din grupul "Le") și 206 cazuri peste 60 ani (100 din grupul "Fo" și 106 din grupul "Le") (Figura 1).

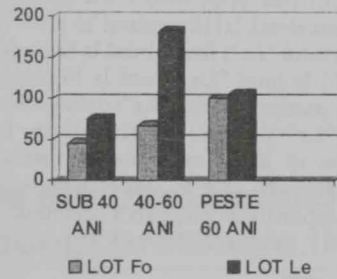


Figura 1. Repartiția pacienților pe grupe de vârstă

Reacțiile secundare apărute la ingestia soluțiilor în cele două grupuri au fost: în grupul "Fo": greață 4 cazuri, varsături 2 cazuri, durere abdominală 4 cazuri, amețeli 10 cazuri, gust neplăcut 1; în grupul "Le": greață 8 cazuri, varsături 3 cazuri, durere abdominală 5 cazuri, amețeli, 12 cazuri, gust neplăcut 12 (Figura 2).

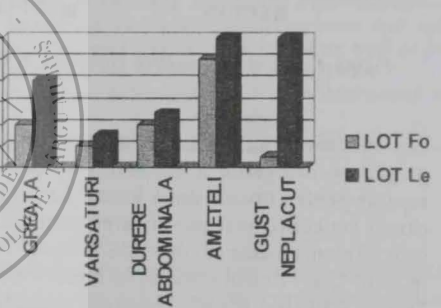


Figura 2. Reacțiile secundare apărute în urma ingestiei de Fortrans sau soluție Levy

Examinarea segmentelor de colon a evidențiat pregătire mai bună la toate nivele (rect, sigmoid, drept, transvers și stâng) la pacienții din grupul "Fo", față de cei din grupul "Le" (p < 0,001) (Figura 3).

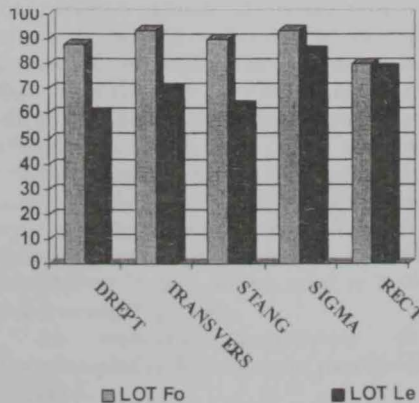


Figura 3. Rezultatele pregătirii pe diferite segmente ale colonului

Eficiența pregătirii colonului s-a putut aprecia în timpul colonoscopiei și a fost evaluată separat pentru bolnavii din cele două loturi: s-a considerat a fi o pregătire excelentă la 160 pacienți în lotul "Fo" și 193 pacienți în lotul "Le"; foarte bună la 32 pacienți în lotul "Fo" și 103 în lotul "Le"; bună la 14 pacienți în lotul "Fo" și 51 pacienți în lotul "Le"; deficitară la 6 pacienți în lotul "Le", și la 17 pacienți în lotul "Fo". Menționăm că aceste rezultate au fost consemnate numai la pacienții care au respectat întocmai regulile mai sus menționate de pregătire a colonului. (Figura 4).

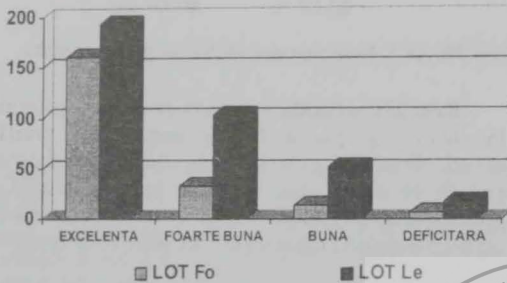


Figura 4. Eficiența pregătirii colonului în totalitate

Modificarea unor parametri urmăriti după pregătirea ortogradă a colonului a fost consemnată separat pentru în cele două loturi. La un număr de 719 cazuri s-a consemnat modificarea greutății corporale cu o diferență medie (d) de +0,56 în lotul "Fo" și +0,89 în lotul "Le". Pulsul a scăzut în medie cu 0,8 în lotul "Fo" și 1,2 în lotul "Le". Tensiunea arterială a scăzut în medie cu 0,8 în lotul "Fo" și cu 0,1 în lotul "Le".

Sodemia și potasemia nu au înregistrat modificări statistic semnificative ( $p < 0,05$ ). Complianța scăzută la volumul de soluție administrată a fost consemnată la 5 pacienți din lotul "Fo" și la 13 pacienți din lotul "Le".

## CONCLUZII

Până în prezent nu se cunoaște o metodă perfectă de pregătire a colonului în vederea efectuării examinării endoscopice inferioare. O astfel de metodă presupune posologie simplă, tolerabilitate crescută, curățare eficientă a tuturor segmentelor colonului și cost scăzut.

Calitatea pregătirii colonului depinde de preparatul folosit și de complianța și înțelegerea pacientului.

Nici unul dintre preparate nu necesită clismă evacuatorie prealabilă.

Nici una dintre metode nu este contraindicată la pacienții cu hipertensiune arterială, aflați sub tratament antihipertensiv eficient.

Nu s-a înregistrat nici o complicație cardiovasculară.

Avantajele utilizării soluției de polietilenglicol (Fortrans) constau în primul rând în gustul bun al soluției care implică și complianța crescută a pacienților; pregătirea superioară pe toate segmentele colonului, condițiile de examinare endoscopică fiind excelente și foarte bune la un număr mare de pacienți; efectele secundare sunt minime, așa cum a reieșit din urmărirea parametrilor propuși: tensiunea arterială, pulsul, greutatea corporală, ionograma și simptomatologia de însoțire; nu necesită asocierea de prokinetice.

Perfecționarea aparatului endoscopic care are în vedere depistarea cancerului colorectal precoce (zoom-colonoscop) împreună și o pregătire excelentă a colonului pentru stabilirea corectă<sup>1,2</sup> a diagnosticului.

## BIBLIOGRAFIE

1. Thun MJ - *Cancer prevention study II*, Natl Cancer Inst 2000, 92:1888-1896
2. Craig JR, Peters RI - *Diagnostic difficulties in colonic cancer diagnosis*, Am J Clin Pathol, 1993, 99:551- 557
3. Ransohof F, Lang CA - *Using colonoscopy to screen for colorectal cancer*, Am J Gastroenterol, 1994, 89:1765-1766

## Particularitățile microscopice ale unei incluzii dizembrioplazice cervicale de pungă branhiale III-IV

M. Turcu<sup>1</sup>, J. Simu<sup>2</sup>, Adriana Habor<sup>3</sup>

Se prezintă cazul unei bolnave de 39 de ani cu gușă hiperfuncțională la care examenul microscopic al unui nodul cervical pus în evidență o incluzie dizembrioplazică complexă, conținând țesut timic, paratiroidian și salivar. Se discută condițiile și urmările producerii acestei malformații.

Cuvinte cheie: heterotopie cervicală, incluzie de pungă branhială IV.

A 39-year old female patient with hyperfunctional goiter exhibited a cervical nodule in which the microscopic examination put in evidence a complex dysembryoplastic inclusion consisting of thymic, parathyroidian and salivary tissues. The condition of appearance as well as the significance of this malformation are discussed.

Key words: cervical heterotopy, IV-th branchial pouch inclusion.

Pentru medicul practician originea comună a glandelor paratiroidiene și a timusului din pungile branhiale III și IV<sup>1</sup> este subliniată de sindromul di George<sup>2</sup> în cadrul căruia hipoplazia sau aplazia concomitentă a ambelor organe cu această origine se manifestă printr-o exprimată imunodeficiență congenitală de tip celular asociată cu crize de tetanie.

În practica laboratorului de anatomie patologică același fenomen poate fi exprimat de concomitența țesutului paratiroidian și timic la nivelul unei incluzii dizembrioplazice, după cum este demonstrat în cazul prezentat în continuare.

### PREZENTARE DE CAZ

Examenul obiectiv al unei femei de 39 de ani prezentând semnele unei gușe hiperfuncționale pune în evidență în regiunea cervicală dreaptă prezența unei formațiuni nodulare cu dimensiunile unei alune, cu aspect de nodul limfatic hipertrofiat. Se procedează la îndepărtarea chirurgicală a formațiunii descrise.

Ea se prezintă ca o formațiune ovoidă, cu diametru de 1,5/5cm, aparent delimitată de o capsulă netedă, de consistență pulpoasă. Examenul microscopic pune în evidență, sub o capsulă conjunctivă subțire, prezența de țesut timic cu dispoziție lobulară cu corticală bine reprezentată, densă și groasă, în care, din loc în loc, macrofage hipertrofiate realizează aspectul de "cer înstelat". În medulară se observă corpusculi Hassall, interesați uneori de depuneri calcare (Figura 1,2,3).

Pe o suprafață circumscrișă, delimitată de țesutul timic printr-o capsulă subțire sau prin zone de țesut adipos se observă o insulă de țesut paratiroidian prezentând particularitatea ca în marea lor majoritate sunt celule clare, iar între ele lipsește complet țesutul adipos interstițial caracteristic țesutului paratiroidian al adultului. Celulele sunt mici, de formă cubică, prezentând ușoare variații de dimensiuni cu nuclei și citoplasmă clară. Sunt dispuse în alveole sau cordoane separate de septuri conjunctive subțiri (Figura 4 și 5). Adiacent țesutului paratiroidian se observă o insulă de țesut salivar în care printre acini se întâlnesc și rare canale striate (Figura 6).

Se stabilește diagnosticul de incluzie dizembrioplazică de țesut timic, paratiroidian și salivar fără atipii.

<sup>1</sup>Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Disciplina de Radiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

<sup>3</sup>Disciplina Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Dr. M.L. Turcu, Aleea Carpați 55/35, 4300-Târgu-Mureș.



Figura 1. Incluzie complexă de țesut timic, paratiroidian și salivar. HE x 10

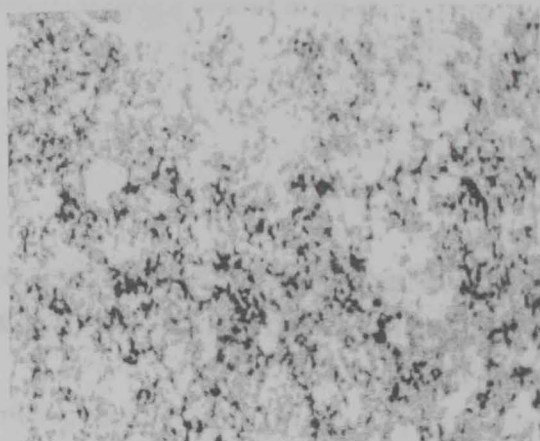


Figura 4. Incluzie compactă de țesut paratiroidian cu aspect de hiperplazie de celule clare. HE x 10



Figura 2. Țesut timic cu corticală densă și aspect de "cer înstelat". HE x 20

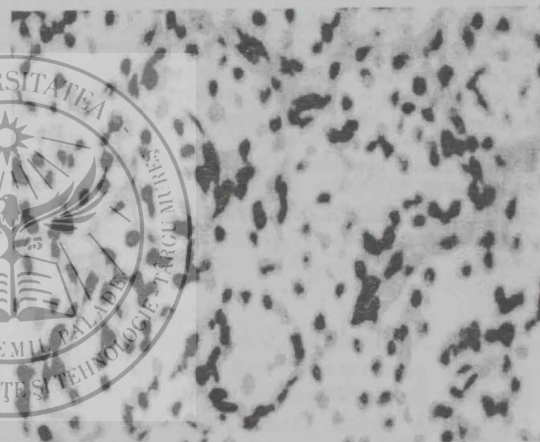


Figura 5. Aspect de detaliu: alveole de celule cu citoplasmă clară. HE x 40

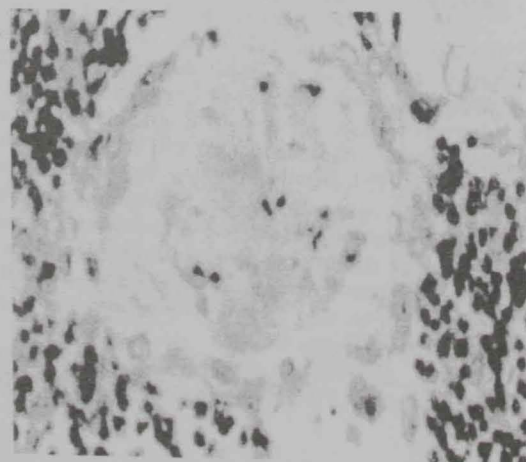


Figura 3. Corpusculi Hassall cu infiltrații calcare. HE x 40

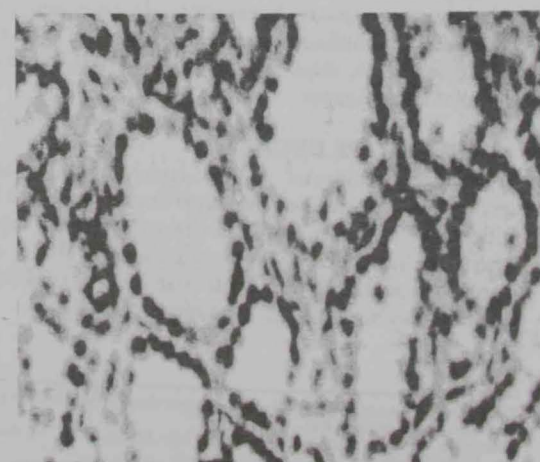


Figura 6. Acini salivari. HE x 40

## DISCUȚII

Caracterul complex al incluziei dizembrioplazice observate permite câteva comentarii.

Asocierea țesutului paratiroidian cu cel timic apare ca urmare a unei greșeli de organogeneză caracterizată prin prezența heterotopică a unor structuri din a IV-a pungă branhială. Ambele țesuturi se pot întâlni în această situație vicioasă sub formă de incluzii compacte sau chistice, din regiunea cervicală până în mediastin, practic de la unghiul mandibulei până la manubriul sternal.<sup>8</sup> În acest sens, incluzii de timus compacte sau chistice, uneori transformate malign, se pot întâlni în țesutul celular lax dar și în pericard.<sup>1,6,7,9</sup>

Absența unei involuții corespunzătoare vârstei în incluzia de țesut timic merită să fie subliniată.

În același timp s-a observat migrarea defectuoasă a țesutului paratiroidian în poziții anormale, cum ar fi pe artera carotidă, în peretele faringelui sau în spatele esofagului cervical, alteleori, deși rar, împreună cu timusul, în porțiunea anterioară a mediastinului<sup>11</sup>.

Caracterul compact al țesutului paratiroidian sugerează existența unei hiperplazii adenomatoase cu celule clare. Astfel de hiperplazii sau adenome producând fenomene de hiperparatiroidism au fost curent întâlnite la nivelul unor paratiroide ectopice însoțite de fenomene de paratiroidism.<sup>10</sup>

Hiperplaziile paratiroidiene cu celule clare sunt caracterizate prin nivelul scăzut de parathormon secretat.<sup>3</sup> Nu au fost semne evidente de hiperparatiroidism în cazul studiat.

Ultima particularitate a cazului constă în întâlnirea în incluzia de pungă branhială a țesutului salivar. Fenomenul este urmarea proprietății țesutului salivar de

a coloniza regiunile învecinate, inclusiv țesutul limfatic din regiunea cervicală, în special de-a lungul marginii interne a sternocleidomastoidianului.<sup>12</sup>

Și din țesutul salivar ectopic s-a observat formarea de tumori benigne sau maligne.<sup>5</sup> În cazul studiat incluzia de țesut salivar nu prezintă modificări cu semnificație patologică.

## BIBLIOGRAFIE

1. COTRAN RS, KUMAR V, COLLINS T - *Thymus gland*, in: Robbin's Pathologic Basis of Diseases, edVI, WB Saunders Co, Philadelphia, 1999, 836-838
2. DI GEORGE AM, LISCHNER HW, DACON C et al - *Absence of the thymus*, Lancet, 1967, 1:1387-1388
3. DORADO AE, HENSLEY G, CASTLEMAN B - *Waterclear hyperplasia of parathyroid*, Cancer, 1976, 38:1676-1683
4. JOHNSON KE - *Development of the face, oral cavity and pharyngeal arches*, in: Human developmental anatomy, Harwal Publishing Co, Media, Pennsylvania, 1988, 303-320
5. LENNA M, MONHEIT J - *Salivary gland neoplasm arising in lymphnodes*, Lab Invest, 1988, 58:58-59
6. LEONH AS, BROWN H - *Malignant transformation in a thymic cyst*, Am J Surg Path, 1984, 8:471-475
7. MCCAFFERTY MH, BAHNSON HT - *Thymic cyst extending into pericardium*, Ann Thorac Surg, 1982, 33:503-506
8. ROSAI J - *Thyroid gland*, in: Akcerman's Surgical Pathology - ed VII, CV Mosby, Philadelphia, 1986, 391-449
9. SANUSI JD, CARRINGTON PR, ADAMS DN - *Cervical Thyroid cyst*, Arch Dermatol, 1982, 118:122-124
10. SLOANE JA, MOODY HC - *Parathyroid adenomain submucosus of oesophagus*, Arch Pathol Lab Med, 1978, 102:242-243
11. WANG C - *The anatomic basis of parathyroid surgery*, Ann Surg, 1976, 183:271-275
12. YOUNGS LA, SCOFIELD HH - *Heterotopic salivary gland tissue in the neck*, Arch Pathol, 1967, 83:550-556

## Endopielotomia percutanată pe rinichi în potcoavă

S.Nedelcu<sup>1</sup>, R.Boja<sup>2</sup>

Incidența rinichiului în potcoavă asociat cu stenoza joncțiunii pieloureterale (SJPU) este relativ frecventă dar experiența endopielotomiei percutanate în această asocieră patologică este limitată. Relatăm experiența noastră privind endopielotomia în cazul rinichiului în potcoavă și discutăm modificările tehnice adoptate pentru a realiza intervenția cu succes și în deplină siguranță. Între 1986-2000 am practicat o singură endopielotomie percutanată pe rinichi în potcoavă în cazul unei paciente de 22 ani cu hidronefroză dreaptă congenitală prin SJPU. Puncția percutanată s-a realizat printr-un calice postero-mijlociu dar mai vertical și mai postero-lateral decât în cazul unui rinichi normal. Incizia profundă s-a practicat în cadrul postero-lateral cu un cuțit cu lama rece în formă de cârlig. Stentul a fost îndepărtat după 6 săptămâni iar controlul urografic practicat la 3 luni și 6 luni după îndepărtarea stentului. Timpul operator a fost de 30 minute iar perioada spitalizării de 7 zile. Intervenția a decurs fără hemoragie semnificativă și fără leziune viscerală sau pleurală. Succesul endopielotomiei documentat clinic, urografic și prin scintigrafie renală dinamică se menține după 6 luni de la operație. Endopielotomia percutanată, cu câteva modificări tehnice, este o metodă sigură și eficientă pentru rezolvarea SJPU asociată cu rinichiul în potcoavă. **Cuvinte cheie:** endopielotomie; rinichi în potcoavă

*Horseshoe Kidney (HK) is susceptible to ureteropelvic junction obstruction (UPJO) but experience with percutaneous endopyelotomy in this pathological association is limited. We report our experience with endopyelotomy for HK, and discuss the technical modifications adopted to perform safely and successfully this procedure. Between 1986 and 2000 we perform only one endopyelotomy in a HK. The patient was a female aged 22 years with right congenital hydronephrosis caused by a narrowing of the UPJ. The percutaneous puncture was made via the posterior middle calyx but more vertically and more posteromedially than with UPJO in normal Kidney. The full thickness incision was made posteriolaterally with a hook-shaped cold Knife. The endopyelotomy stent was removed after 6 weeks, and an excretory urogram was performed at 3 and 6 months after stent removal. The operating time was 30 minutes and the hospital stay was 7 days. The operative procedure was performed uneventfully with no major bleeding, pleural effusion or visceral perforation. The patient had clinical and radiographic success with a follow-up of 6 months. Percutaneous endopyelotomy, with a few technical modifications, is a safe and effective treatment for primary UPJO associated with HK. **Key words:** endopyelotomy; horseshoe kidney*

**R**inichiul în potcoavă reprezintă cea mai frecventă anomalie renală de fuziune, având o incidență de aproximativ 1 la 500 de persoane în rândul populației generale.<sup>3</sup>

Fuziunea celor două unități renale care are loc între săptămânile 4 și 8 de embriogeneză, împiedică rotația normală a rinichilor și migrarea acestora deasupra emergenței arterei mezenterice inferioare din aortă. Ca urmare, bazinele vor fi situate anterior iar calicele vor fi îndreptate posterior.

Incidența rinichiului în potcoavă asociat cu disfuncția joncțiunii pieloureterale (JPU) este de

aproximativ 15%.<sup>2,3</sup> Deși endopielotomia percutanată este o tehnică chirurgicală minim invazivă larg folosită pentru rezolvarea disfuncției JPU, până în prezent există puține comunicări referitoare la EPT percutanată pe rinichi în potcoavă. Relatăm experiența noastră privind EPT pe rinichi în potcoavă și analizăm cazurile din literatura de specialitate,<sup>1,5,6,7,8,11</sup> subliniind modificările tehnice adoptate pentru a realiza intervenția cu succes și în deplină siguranță.

### CAZ CLINIC

Pacienta A.R. (22 ani) s-a internat în clinica noastră în ziua de 11.11.2000 (F.O. nr.1843) pentru dureri în flancul drept și infecții urinare repetate. În iunie 1999 a fost internată la Clinica de Nefrologie din Cluj cu diagnosticul de pielonefrită acută dreaptă. În prezent urocultura este sterilă iar analizele de laborator

<sup>1</sup>Clinica Urologie Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Clinica Urologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: dr. S.Nedelcu, Clinica Urologie, str. Ghe. Marinescu nr.1, 4300 Târgu-Mureș

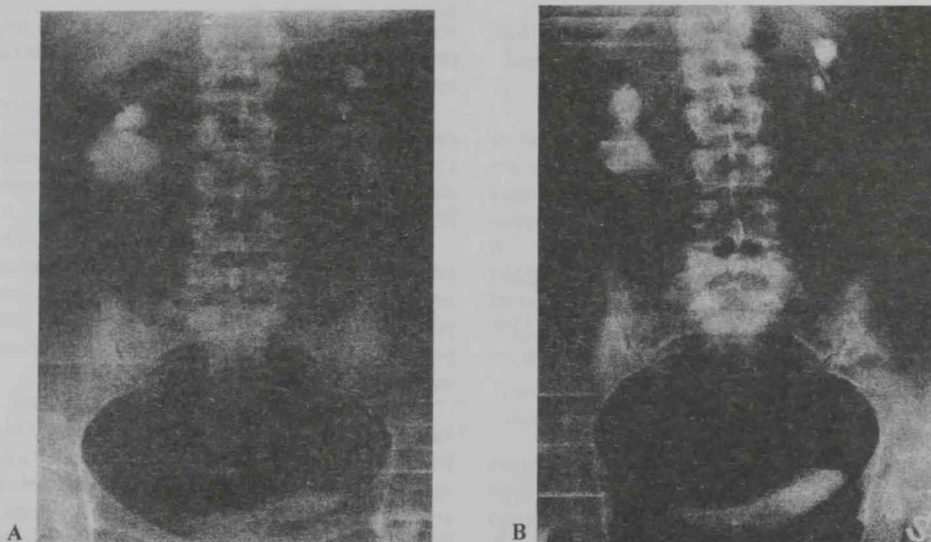


Figura 1 - Rinichi în potcoavă cu hidronefroză dreaptă congenitală prin disfuncția JPU: A - urografie intravenoasă preoperator la 30 min, B - urografie intravenoasă postoperator la 20 min, după 6 luni de la endopielotomie.

normale. Pe urografia intravenoasă se evidențiază rinichi în potcoavă și hidronefroză dreaptă gradul II (Figura 1a) iar ecografia decelează prezența dilatațiilor sistemului pielocaliceal și imposibilitatea de vizualizare a ureterului (absența dilatației). Scintigrafia renală dinamică (Figura 2a) efectuată preoperator la Clinica de Nefrologie din Cluj evidențiază rinichi drept cu uropatie obstructivă gradul I. Pe baza simptomatologiei și a examenelor paraclinice precizăm diagnosticul de rinichi în potcoavă și hidronefroză dreaptă gradul II iar în ziua de 20.XI.2000 practicăm endopielotomie percutanată dreaptă. (Protocol operator cu nr. 594).

TEHNICA OPERATORIE a fost aproape similară cu cea relatată cu alte ocazii.<sup>2</sup>

Cu pacienta în poziție de litotomie și sub anestezie peridurală, s-a inserat retrograd sonda ureterală și s-a avansat prin JPU până în bazinet. Apoi pacienta a fost așezată în decubit ventral și sub ghidaj fluoroscopic s-a punctonat caicela postero-mijlociu. După dilatarea tractului de nefrostomie până la Ch 26, s-a introdus nefroscopul și s-a reperat JPU stenozată care a fost îndepărtată în cadrul pericelică și periureterală. S-a folosit endopielotomul A.D. Smith cu lamă rece în formă de cârlig. Apoi s-a montat un stent ureteral Ch 8 sub control endoscopic și fluoroscopic iar operația s-a încheiat cu fixarea tubului de nefrostomie care a fost îndepărtat după 48 de ore. Intervenția a durat 30 de minute. Pacienta a fost

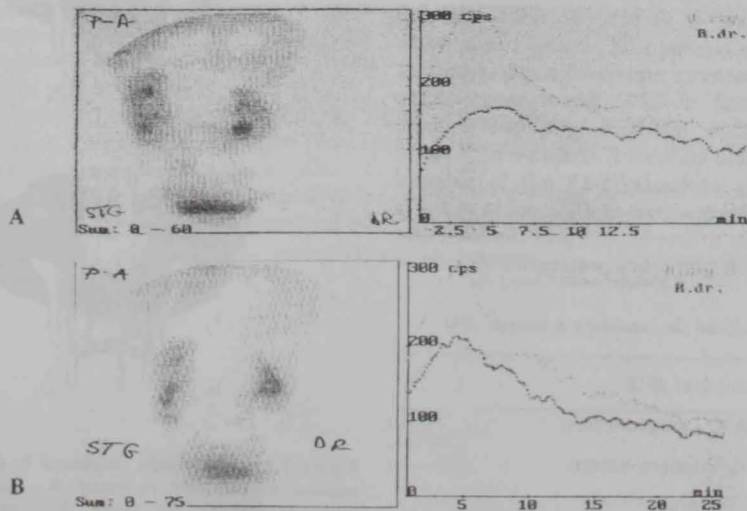


Figura 2 - Scintigrafie renală dinamică: A - preoperator, B - postoperator, după 6 luni de la endopielotomie

externată după 5 zile postoperator iar stentul a fost menținut timp de 6 săptămâni sub protecție antibiotică.

## REZULTATE

Intervenția a decurs fără hemoragie semnificativă și fără leziune viscerală sau pleurală. După operație am obținut remisiunea simptomelor iar urografia de control efectuată la 6 luni (Figura 1B) după scoaterea stentului arată diminuarea dilatațiilor pielocaliceale și ameliorarea fluxului urinar prin JPU. Scintigrafia renală dinamică efectuată postoperator arată ameliorarea funcției rinichiului drept de la 32% preoperator la 41,3% postoperator (Figura 2B). Nu am avut complicații postoperatorii legate de stent.

## DISCUȚII

În ultimii ani în clinica noastră endopielotomia percutanată a devenit tratamentul inițial pentru toate hidronefrozele prin disfuncția JPU cu excepția hidronefrozelor voluminoase, a stenozelor mai lungi de 2 cm, a hidronefrozelor la copii mai mici de 7 ani și a hidronefrozelor cu funcție renală < 20%. Din cele peste 400 de endopielotomii percutanate practicate în perioada 1986-2000 am avut o singură intervenție pe rinichi în potcoavă cu hidronefroze prin disfuncția JPU. (Tabelul 1).

La rinichiul în potcoavă există frecvent o ectazie pielocaliceală fără obstrucția JPU. Aceasta poate fi consecința unei ușoare rezistențe la fluxul urinar la locul unde ureterul încrucișează istmul sau poate reprezenta pur și simplu un dismorfism asociat analog megacalicozei. Această tendință către ectazie a rinichiului în potcoavă face uneori dificil diagnosticul unei obstrucții adevărate la nivelul JPU. Împotriva obstrucției JPU pledează absența simptomelor, un ușor grad de simetrie a hidronefrozei, grosimea normală parenchimului renal și funcția renală normală. În cazuri echivoce este utilă scintigrafia renală dinamică (Figura 2).

Abordul JPU a rinichiului în potcoavă printr-un calice postero-superior, transparent, este zona preferată de acces renal percutanat, deoarece reprezintă cea mai mică distanță de la tegument la rinichi. Identificarea corectă a calicelui posterior reprezintă un pas important în realizarea corectă a EPT percutanate. Pentru selectarea unui calice posterior este util ghidajul fluoroscopic cu dublu contrast (Odiston + aer). Aerul injectat prin sonda ureterală (5-10 ml) în sistemul pielocaliceal prealabil opacifiat cu Odiston, se va ridica în cavitățile caliceale situate într-un plan superior, care în poziție de procubit sunt calice posterioare. Acestea se

vor identifica fluoroscopic sub forma unor bule radiotransparente în substanța de contrast care opacifică restul sistemului pielocaliceal.

Mobilitatea redusă a rinichiului în potcoavă din cauza fixării suplimentare prin numeroase vase aberante, implică un abord endoscopic direct pe JPU deoarece în aceste cazuri este limitată o nefroscopie laborioasă cu un instrument rigid.

Poziția abdominală inferioară a rinichiului în potcoavă (istmul situat la nivelul vertebrelor L3-L4) necesită punția unui calice postero-superior sau postero-mijlociu, în timp ce malrotația reclamă o punție aproape perpendiculară pe planul dorsal, adesea într-o poziție relativ medială, paraspinoasă.

Majoritatea rinichilor în potcoavă au anomalii vasculare și raporturi variabile cu colonul și cu marile vase. Punția rinichiului în potcoavă în jumătatea inferioară și mai lateral se poate complica cu lezarea colonului. Ca atare, examenul CT preoperator este util pentru stabilirea locului de acces renal percutanat iar examenul angiografic CT helicoidal tridimensional furnizează detalii valoroase despre anatomia vasculară renală.<sup>10</sup>

Locul optim al inciziei JPU stenozate în cazul rinichiului în potcoavă este un subiect controversat (Tabelul 1).

Nakamura și colab.<sup>8</sup> recomandă incizia JPU în cadrantul antero-intern, pentru a evita secționarea unor eventuale vase polare sau a arterei mezenterice inferioare care trece imediat deasupra istmului renal. Deși rinichiul în potcoavă prezintă anomalii de vascularizație renală, în general vasele abordează rinichiul antero-intern (Figura 3), iar vasele polare sunt

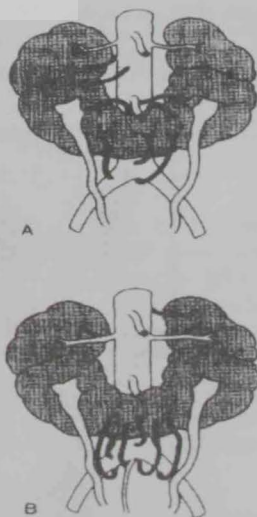


Figura 3 - Vascularizația rinichiului în potcoavă; distribuția vaselor se face antero-intern; A - vascularizația polului superior provine din aortă, B - vascularizația polului inferior și a istmului provine din aortă, a. mezenterică

Tabelul 1. Posibilități de localizare a inciziei JPU

Localizarea inciziei JPU

NAKAMURA K. - antero-intern

KOIKAWA Y. - postero-extern

SMITH A.D. - lateral

BOJA R. - postero-extern

Tabelul II. Endopielotomie percutanată pe rinichi în potcoavă - date din literatură -

| Autor         | An   | Număr EPT | Eșec EPT | Sursă bibliografică        |
|---------------|------|-----------|----------|----------------------------|
| Gelet A.      |      | 1992      | 2        | Eur.Urol.1992,21           |
| Nakamura K.   | 1994 | 3         | 1        | J.Endourol.1994,           |
| Bellman G.C.  | 1996 | 1         | -        | Urology-1996,              |
| Koikawa Y.    | 1996 | 2         | -        | Scand.J.Urol,Nephrol, 1996 |
| Smith A.D.    | 1998 | 4         | 1        | J.Urol.-1998,Sep.          |
| Lingeman J.E. | 1999 | 3         | 1        | AUA-1999 meeting/abst      |
| TOTAL         |      | 15        | 3        |                            |

rare<sup>4,5,7</sup>. Stephens<sup>12</sup> relatează prezența vaselor polare la nivelul JPU numai la 1 din 35 de rinichi în potcoavă examinați în comparație cu incidența de 24% în cazul rinichilor normali cu disfuncție de JPU.

Chiar în cazul suspiciunii de vase polare, EPT percutanată se poate practica cu destulă siguranță deoarece se realizează sub permanent control vizual direct ceea ce permite decelarea unor eventuale pulsații arteriale transmise la peretele bazinetal și al JPU, aprecierea exactă a plasării inciziei, a profunzimii și lungimii acesteia, inspecția spațiului peripelic și periureteral și evitarea secționării unor eventuale vase perijuncționale.

A.D. Smith<sup>5</sup> preferă secționarea JPU în cadrantul lateral iar Koikawa<sup>6</sup> în cadrantul postero-extern. Majoritatea autorilor recomandă incizia JPU pe rinichi în potcoavă în cadrantul postero-extern deoarece acest abord reduce riscul leziunilor intestinale.

Vascularizația rinichiului în potcoavă este variabilă, vasele accesorii și aberante sunt frecvente, dar în general ele abordează rinichiul antero-intern, exceptând câteva vase din regiunea istmului (Figura 3). De aceea, noi considerăm că JPU stenozată a rinichiului în potcoavă poate fi incizată cu destulă siguranță în cadrantul postero-extern.

Cu toate că în cazul rinichiului în potcoavă organul este situat postero-extern față de ureter, în timpul inciziei JPU în cadrantul postero-extern nu am decelat suprafața rinichiului prin breșa creată.

O incizie plasată strict în cadrantul posterior al JPU se poate solda cu leziunea parenchimului renal iar una strict anterior cu leziune peritoneo-intestinală.

În mâini experimentate, endopielotomia percutanată pe rinichi în potcoavă pare a fi asociată cu o morbiditate mai mică în comparație cu pieloplastia deschisă.

Din cele 15 cazuri de endopielotomie percutanată pe rinichi în potcoavă publicate până în prezent în literatura de specialitate doar 3 au fost urmate de eșec (rata succesului 80% (Tabelul II).

## CONCLUZII

Endopielotomia percutanată este o metodă sigură și eficientă de rezolvare a hidronefrozei prin disfuncția JPU pe rinichi în potcoavă.

Puncția calicelui postero-superior oferă un acces bun asupra JPU stenozate.

Un avantaj major al EPT percutanate este controlul vizual direct permanent.

Deși experiența EPT percutanate pe rinichi în potcoavă este limitată rezultatele inițiale sunt încurajatoare.

Rezultatele bune ale EPT pe rinichi în potcoavă reprezintă și un argument în plus împotriva practicării de rutină a istmectomiei și nefropexiei laterale în cazul pieloplastiilor deschise pentru disfuncția JPU pe rinichi în potcoavă.

## BIBLIOGRAFIE

- BELLMAN GC, YAMAGUCHI R - *Surgical considerations in endopyelotomy in a horseshoe kidney*, Urology, 1996, 47:582-586.
- BOJA R - *Tratamentul percutanat al hidronefrozei prin disfuncția joncțiunii pieloureterale*, în: Chirurgia percutanată reno-ureterală, Ed Leda și Muntenia, Constanța, 2000, 293-325.
- CHELIMSKY GG, GONZALEZ R - *Abnormalities of the Kidney*, în: O'Donnel B, Koff SA (eds): Pediatric Urology, Butterworths, 1997.
- DAS S, AMAR D - *Ureteropelvic junction obstruction with associated renal anomalies*, J Urol, 1984, 131:872-874
- JABBOUR ME, GOLDFISCHER ER, STRAVODIMOS KG ET AL - *Endopyelotomy for horseshoe and ectopic kidneys*, J Urol, 1998, 160: 694-697.
- KOIKAWA Y, NAITO S, UOZUMI J et al - *Percutaneous endopyelotomy for ureteropelvic junction obstruction in a horseshoe kidney*, Scand J Urol Nephrol, 1996, 30:145-147
- LINGEMAN JE, SAW KC - *Percutaneous operative procedures in horseshoe kidneys*, Annual meeting (abst) AUA, 1999.
- NAKAMURA K, BABA S, TAZAKI H - *Endopyelotomy in horseshoe kidneys*, J Endourol, 1994, 8:203-206.
- PITTIS WR JR, MUECKE EC - *Horseshoe kidneys: a 40-year experience*, J Urol, 1975, 113:743-746.
- POZNIAC MA, NAKADA SY - *Three-dimensional computed tomographic angiography of a horseshoe kidney with ureteropelvic junction obstruction*, Urology, 1997, 49: 267-268
- SALAS M, GELET A, MARTIN X ET AL - *Horseshoe kidney: The impact of percutaneous Surgery*, Eur Urol, 1992, 21:134-137
- STEPHENS FD - *Ureterovascular hydronephrosis and the "aberrant" renal vessels*, J Urol, 1982, 128:984-987

## Cadrul formativ și dinamica intelectualității medicale din Transilvania între anii 1851-1918

Ioan Chiorean

După revoluția din 1848-1849, schimbările calitative care au avut loc în viața socială și economică a Transilvaniei au impus, deasemenea, soluții diverse pentru rezolvarea problemelor fundamentale ale sănătății publice, schimbări reflectate atât în dinamica, cât și structura intelectualității medicale. Într-o statistică oficială, publicată într-o dare de seamă administrativă despre Transilvania, publicată în 1865, doar 47 de medici oficiali au fost înregistrați. Ea cuprindea doar medicii din spitale și aziluri, și, de asemenea, cei 11 profesori de medicină de la Institutul Medico-Chirurgical din Cluj. Nu se pomenea nimic despre numărul medicilor liber-profesioniști (cu cabinete de consultație privată).

După promulgarea dualismului Austro-Ungar (1867), autoritățile guvernamentale din Pest și Curtea de la Viena au luat în considerare numai cererile cercului politic și intelectual maghiar, nu și cele ale românilor. În 1872, ele au fost de acord cu înființarea Universității de Stat de la Cluj, având ca limbă de predare maghiara. Ea avea patru facultăți: a) justiție și științe politice, b) medicina, c) filosofie, limbi și istorie; d) matematici și științe ale naturii – și un curs de farmacie.

Cresterea numerică a intelectualității medico-sanitare este exprimată în mod elocvent de recenziile oficiali ai autorității dualiste Austro-Ungare la sfârșitul secolului al XIX-lea și în 1910. Astfel, în 1890 se înregistrau 385 de medici și 174 de farmaciști, în 1900 - 477 de medici și 233 de farmaciști iar în 1910 - 546 de medici și 240 de farmaciști. Defalcăt pe naționalități, aceste cifre au fost total nefavorabile pentru români, chiar dacă ei reprezentau majoritatea populației. Pentru a exemplifica, vom lua ca bază anul 1900. Astfel, din 477 de medici înregistrați în acel an, numai 57 erau români, iar din cei 223 de farmaciști, numai 7.

After the 1848-1849 Revolution, the qualitative changes that took place in Transylvania's social and economic life also imposed diverse solutions for solving fundamental public health problems, which were reflected both in the medical intelligentsia's dynamic and in its structure. In an official statistics published in the 1865 administrative account for Transylvania Only 47 official physicians were registered. It comprised only the hospital and asylum physicians, and also the 11 teachers of medicine at the Medical - Surgical Institute from Cluj. There was nothing said about the number of professional physicians (with private consulting rooms).

After the Austrian-Hungarian Dualism was promulgated (1867), the government authorities from Pest and Court of Vienna took into account only the requests of the Hungarian political and intellectual circle of Transylvania, and not those of the Romanian ones. In 1872, they consented to the foundation of a State University in Cluj, having the Hungarian as teaching language. It had four faculties: a) law and political sciences; b) medicine; c) philosophy, languages and history; d) mathematics and natural sciences - and a course of pharmacy.

The numerical growth of the medical - sanitary intelligentsia is eloquently expressed by the Austrian-Hungarian dualist authorities' official censuses at the end of the 19<sup>th</sup> century and in 1910. In this way, in 1890 there were registered 385 physicians and 174 druggists, in 1900 a number of 477 physicians and 223 druggists, and in 1910, 546 physicians and 240 druggists. Their distribution by nationalities was totally unfavourable to the Romanians, even if they represented the majority of the population. In order to exemplify we take as reference only the year 1900. So, out of the 477 physicians registered that year, only 57 were Romanians, and out of the 223 druggists, there were only 7.

După revoluția de la 1848-1849, schimbările calitative intervenite în viața social-economică a Transilvaniei au impus diverse soluții și pentru rezolvarea problemelor fundamentale de sănătate publică, reflectându-se firesc atât în dinamica cât și în structura intelectualității medicale. La început s-au păstrat toate structurile medicale și funcțiile respective din vechiul aparat administrativ: medic comitatens, medic primar, medic „honorar”, medic oficial („fizicus”), medic veterinar, medic cercual și chirurg.

Ioan Chiorean

Medici oficiali mai funcționau și în alte compartimente ale administrației transilvănene: în serviciile miniere de la Zlatna, Abrud, Hunedoara, la salinele din Ocna Mureș, Turda, Ocna-Dej și Praid, în serviciul montan<sup>1</sup>. Alți medici erau angajați în spitale și aziluri. Drept urmare, într-o statistică oficială publicată în șematismul administrativ al Transilvaniei pe anul 1865 sunt înregistrați doar 47 medici oficiali, ea cuprinzându-i numai pe medicii din spitale și aziluri, precum și cele 11 cadre didactice medicale ale Institutului medico-chirurgical din Cluj<sup>2</sup>. Despre numărul medicilor liber-profesioniști (cu cabinete particulare) nu se pomenea absolut nimic. De asemenea, statisticile oficiale ale

vremii din primele două decenii postrevoluționare nu semnaleză nici prezența farmaciștilor, al căror număr trebuia să fi fost comparabil cu cel al medicilor. Astfel, de pildă, dacă analizăm structura conducerii administrative a Sibiului din anul 1873, în componența Consiliului lărgit al orașului figurau, printre alții, alături de opt medici (șapte generaliști și un stomatolog) și un număr de patru farmaciști<sup>3</sup>.

După promulgarea dualismului austro-ungar (1867) autoritățile guvernamentale din Pesta și Curtea din Viena dau curs doar doleanțelor cercurilor politice și intelectuale maghiare din Transilvania, nu și celor românești, aprobând în 1872 înființarea unei universități de stat la Cluj, cu limba de predare maghiară, având patru facultăți: a) drept și științe politice; b) medicină; c) filosofie, limbi și istorie; d) matematică și științe naturale – și un curs de farmacie. Înființarea ei a determinat suspendarea activității vechiului institut medico-chirurgical (care în 1871 avea 14 profesori și 48 de studenți), precum și a academiei de drept, ambele contopindu-se cu facultățile de profil ale universității. Ca de obicei, începuturile unei vieți universitare moderne au presupus înfruntarea multor lipsuri și greutăți. Corpul didactic era format, în primul an de activitate, din 40 de profesori și 16 conferențieri, lectori și asistenți, iar la cursurile celor patru facultăți se înscrieseră un număr de 269 studenți (173 la drept, 27 la medicină, 16 la farmacie, 21 la litere și filosofie și 32 la matematică și științele naturii)<sup>4</sup>. Cel mai important handicap pe care l-a avut tânăra universitate în primii săi ani de existență a fost în domeniul asigurării tuturor disciplinelor cu cadre didactice de specialitate. Treptat au fost acoperite și aceste nevoi, iar numărul tinerilor care frecventau cursurile universității clujene a crescut an de an, ajungând spre sfârșitul secolului al XIX-lea să se dubleze. Astfel, atât facultatea de medicină cât și cursul de farmacie au avut un rol important în cadrul formativ al intelectualității medico-sanitare din Transilvania, întrucât au fost frecventate deopotrivă de tinerii studioși maghiari, români, sași, evrei și de alte naționalități. La început, facultatea de medicină a funcționat cu 12 catedre, iar mai apoi cu 17: de anatomie descriptivă și locală, fiziologie și histologie, patologie generală, anatomie patologică, medicină legală, chirurgie, chirurgie ortopedică, oftalmologie, etc. Printre profesorii care au predat aici s-au remarcat Czifra Ferenc, P. Thewrewk Aurel, Klug Nándor, Veress Elemér, Ajtai Kovach Sándor, Hőgyes Endre, Jakabházy Zsigmond, Genersich Antal, Fodor József, Jánocs Miklós, Brand József, Hoór Károly, Szabó Dénes<sup>5</sup> etc.

Privită în ansamblu, intelectualitatea transilvăneană – cu excepția celei ecleziastice – înregistrează în perioada 1851-1918 o spectaculoasă creștere numerică, o evoluție mai rapidă în raport cu sporul demografic general. Evident, s-au schimbat și proporțiile în cadrul diverselor categorii de intelectuali. Astfel, consemnăm creșterea – aproape înzecită – a personalului medical și sanitar, o accentuată dinamică a

învățământului primar și de specialitate, creșterea vertiginosă a intelectualității tehnice și a funcționării economico-bancare, constituirea intelectualității artistice într-o categorie cu trăsături distincte. Saltul numeric și calitativ al intelectualității medico-sanitare n-a înlăturat însă și disproporțiile de ordin etnic. În atari împrejurări, pe fondul progresului economico-social din perioada 1851-1918 se reflectă din ce în ce mai pregnant nu numai mutațiile cantitative și calitative din structurile socio-profesionale ale acestei categorii de intelectuali, ci și elementele ce-i definesc mai bine modul de viață (prin veniturile realizate) și mentalitățile (atitudinile, valorile, convingerile etc.), impunând-o în „clasa de mijloc”, deși schimbarea statutului social al intelectualității poartă amprente similare cu cele înregistrate în evoluția burgheziei.

Creșterea numerică a intelectualității medico-sanitare este elocvent exprimată și de recensămintele oficiale ale autorităților dualiste austro-ungare de la sfârșitul secolului al XIX-lea și din 1910<sup>6</sup> (Tabelul I):

Tabelul I. Numărul intelectualilor în recensămintele din anii 1890, 1900 și 1910

| Categorii de intelectuali medico-sanitari | După recensământul din |      |      |
|---|------------------------|------|------|
|   | 1890                   | 1900 | 1910 |
| Medici                                    | 385                    | 477  | 546  |
| Farmaciiști                               | 174                    | 223  | 240  |
| Asistenți farmaciști                      | 173                    | 144  | 283  |
| Medici veterinari                         | 92                     | 108  | 153  |
| Personal medical mediu (inclusiv moașe)   | 965                    | 1275 | 1779 |
| Total personal medical                    | 1789                   | 2227 | 3001 |
| Din care cu calificare superioară         | 824                    | 952  | 1222 |

Distribuția pe naționalități era însă complet defavorabilă românilor, care constituiau majoritatea populației. Pentru a o ilustra vom lua ca reper doar anul 1900 (Tabelul II):

Tabelul II. Distribuția pe naționalități a intelectualilor în anul 1900

| Categorii de intelectuali medico-sanitari | Total în 1900 | Pe naționalități |      |          |      |         |      |
|---|---------------|------------------|------|----------|------|---------|------|
|   |               | Români           | %    | Maghiari | %    | Germani | %    |
| Medici                                    | 477           | 57               | 11,8 | 314      | 66,0 | 116     | 22,2 |
| Farmaciiști                               | 223           | 7                | 3,1  | 124      | 55,6 | 92      | 41,3 |
| Medici veterinari                         | 108           | 1                | 0,9  | 88       | 81,5 | 19      | 17,6 |

Față de numărul locuitorilor procentul medicilor și farmaciștilor români era extrem de redus. Dar nu dintr-o lipsă de interes, ci pentru că în afara seminariilor teologice, tinerii studioși români nu beneficiau de învățământ superior în limba maternă. Totuși, frecventând în continuare universitățile străine, numărul tinerilor români care au optat pentru facultățile

de medicină și farmacie a crescut an de an într-un ritm considerabil. Astfel, în perioada dualismului austro-ungar (1867-1918) un număr de 609 tineri români au frecventat cursurile facultății de medicină și farmacie din Budapesta (cu specializări în medicină, chirurgie și farmacie); 515 au optat pentru facultatea de medicină din Cluj, iar 59 au urmat cursurile de farmacie de la universitatea clujeană; 111 s-au înscris la facultatea de medicină din Viena; 47 la cea din Graz, iar alții au frecventat chiar facultățile de medicină din Paris, Leipzig, München, Heidelberg, Berna etc. În total, după un calcul aproximativ, în această perioadă au studiat la facultățile de medicină ale acestor universități – chiar dacă mulți doar câteva semestre – un număr de peste 1300 tineri români. Din acest motiv, în practica medicală din Transilvania se regăsesc mai puțini români, dar nu atât de puțini câți au înregistrat recenzorii recensămintelor vremii. Evident, aproape jumătate dintre ei (în număr de peste 500) au beneficiat cu generozitate de burse din partea unor fundații românești. Astfel, de pildă, din cei 967 de studenți români stipendiați numai de fundația „Emanuil Gojdu” între anii 1871-1918, 264 (27,30%) au frecventat facultăți de medicină și farmacie (34 la Viena, 10 la Graz, 115 la Budapesta, 94 la Cluj etc). Cu burse acordate de Mitropolia greco-catolică din Blaj au studiat medicina și farmacia la Viena 18 studenți români, 11 la Budapesta și 42 la Cluj. Cu bursă grănicerească din Năsăud au studiat medicina la Cluj 37 de tineri. De subliniat faptul că, în decursul întregii perioade a dualismului austro-ungar (1867-1918), doar la Universitatea din Cluj au putut beneficia de burse de stat și un număr de 34 de studenți români înscriși la facultatea de medicină<sup>9</sup>.

Întrucât și la recensământul din 1900 numărul medicilor veterinari era, în general, încă prea mic în raport cu nevoile unei zootehnii moderne, autoritățile maghiare intervin direct, sprijinind Academia veterinară din Budapesta, unde tinerii săraci și merituoși puteau beneficia anual de stipendii de câte 600-800 coroane din fondurile Ministerului Agriculturii<sup>8</sup>. Deși dintre tinerii studioși români doar trei au obținut burse de stat, Academia de medicină veterinară din Budapesta a fost frecventată până în 1918 de un număr de 36 români<sup>9</sup>.

Spre sfârșitul secolului al XIX-lea înregistrăm cele dintâi prezențe feminine și în rândurile studenților români de la facultățile de medicină și farmacie. Astfel, de pildă, la Universitatea din Budapesta Valeria Curtuciu frecventează cursurile de medicină între anii 1897-1900; în anii 1905-1910 este înscrisă și Marta Butean, care între 1907-1909 le întrerupe pentru a frecventa cursurile facultăților de medicină din Montpellier (Franța) și Berna (Elveția), revenind apoi la Budapesta, unde la 10 noiembrie 1910, împreună cu colega sa Claudia Cornelia Moga, își susțin doctoratul în medicină. Le urmează, în capitala Ungariei, Maria Roman (1907/1908) și Maria Orșan din Zalău (1910-1915), care obține doctoratul în medicină la 13

decembrie 1915. În anii primului război mondial, când cerințele numerice de personal medical calificat atinseseră apogeul, tot la Budapesta se mai înscriu Emilia Cichini (1916-1918), Valeria Orovan (1917/1918), Ecaterina Șiclovan (1917/1918), Maria Susan (1917/1918) și Lavinia Albu (1917/1918), iar la facultatea de medicină din Cluj Ilona Vodă (1917-1919) și Maria Moldovean<sup>10</sup>. Să mai precizăm și faptul că tot mai mulți dintre absolvenții români ai facultăților de medicină și farmacie și-au susținut doctoratul în cadrul universității. Astfel, spre exemplu, din cei 414 tineri care au obținut doctoratul în medicină la Budapesta în anul universitar 1913/1914 un număr de 27 erau români<sup>11</sup>.

Însă, mai presus de toate, remarcăm că în această perioadă și-au făcut studiile la diverse facultăți de medicină și farmacie viitoare mari personalități ale vieții politice și cultural-științifice românești. Astfel, spre exemplu, la facultatea de medicină din Viena au studiat între anii 1874-1881 Victor Babeș și Gheorghe Baiulescu din Brașov, apoi Aurel C. Popovici din Lugoj (1885-1888) și Alexandru Vaida-Voevod din Bobâlna (1891-1898). Evident, Victor Babeș a fost figura cea mai reprezentativă și bine cunoscută a științei medicale românești în epoca modernă. După ce în 1881 obține și titlul de docent în histopatologie la facultatea de medicină din Budapesta, el este trimis cu bursă de stat pentru un stagiu de specializare profesională (1882-1885) la universitățile și clinicile din Würzburg, Tübingen, München, Heidelberg, Strassbourg și Paris. La 21 iulie 1885, la vârsta de 31 de ani, i se va încredința catedra de histologie patologică a facultății de medicină din Budapesta și continuă să conducă laboratorul de bacteriologie al clinicii profesorului Korányi. Cât timp a activat în capitala Ungariei, adică până în 1887, el a publicat 121 lucrări științifice. În acel an se va stabili la București, unde va ocupa catedra de bacteriologie de la facultatea de medicină, atingând aici vârful carierei sale profesionale<sup>12</sup>. Colegul său de an de la facultatea de medicină din Viena, Gheorghe Baiulescu din Brașov, s-a reîntors în orașul natal după terminarea studiilor universitare, ajungând medic șef al stabilimentului de hidroterapie și profesor de igienă la gimnaziul românesc din Brașov. S-a făcut remarcat prin cartea sa *Idroterapia medicală*, dar și prin inițiativa de a edita la Brașov, începând din 1908, *Sănătatea*, o „foaie pentru igienă și medicină populară”<sup>13</sup>. Aurel C. Popovici a devenit un important om politic și publicist, iar ca partizan al federalizării imperiului austro-ungar este autorul cunoscutei cărți *Statele Unite ale Austriei Mari*<sup>14</sup>. Alexandru Vaida-Voevod a renunțat și el la o carieră medicală, dedicându-se în exclusivitate vieții politice, devenind unul dintre liderii partidului național român, deputat în parlamentul din Budapesta, iar în toamna anului 1918 și-a adus din plin contribuția la pregătirea și înlăptuirea marelui act istoric al unirii Transilvaniei cu România<sup>15</sup>. Realizările profesionale ale medicului Simion Stoica, autor al cărții *Difteria și tuberculoza*, l-au propulsat în rândurile elitei

intelectualității românești din Transilvania, iar comitetul central al Astreii (Asociația transilvană pentru literatura română și literatura poporului român) l-a ales în funcția de președinte al secției științifice<sup>16</sup>. În 1898, pensionar fiind, Simion Stoica va mai publica, cu ajutorul financiar al Astreii, cartea *Dietetica populară*, pe care *Gazeta Transilvaniei* o considera „o bună călăuză pentru țaran, ca și pentru orice familie, arătându-i cum să-și păzească sănătatea, cum să se hrănească, cum să trăiască și de ce să se ferească pentru a se putea bucura de o viață veselă și îndelungată”<sup>17</sup>.

Alături de aceștia, mai semnalăm câteva mari personalități medicale care și-au făcut studiile de specialitate încă înainte de revoluția din 1848, dar care au atins vârful carierei lor profesionale în această perioadă. Astfel, spre exemplu, Dimitrie Nedelcu a funcționat neîntrerupt 39 de ani (1843-1882) ca profesor de stomatologie la facultatea de medicină din Budapesta, unde s-a stins din viață la 27 aprilie 1882<sup>18</sup>. Medicul Constantin Pomuțiu (1815-1883), în calitate de profesor public extraordinar de psihiatrie la facultatea de medicină din Budapesta (1847-1848), „prin cursurile sale despre bolile mentale a pus o cărămidă importantă la temelile acestei științe în Ungaria”<sup>19</sup>. După revoluție activează în calitate de consilier medical al Banatului și Voivodinei, în 1863 este transferat la Viena ca referent medical și sanitar pe lângă cancelaria aulică maghiară, devenind mai apoi consilier sanitar regal și cooptat în colegiul doctorilor facultății de medicină din Viena. După pensionare, de prin anii '70 ai secolului al XIX-lea, s-a retras la Ucea (comitatul Făgăraș), remarcându-se printr-o rodnică activitate culturală și politică în cadrul mișcării naționale a românilor transilvăneni<sup>20</sup>.

Pavel Vasici (1806-1881), după ce a obținut doctoratul în medicină la Pesta în 1832 a funcționat un timp ca medic de carantină la Timiș, lângă Brașov, iar mai târziu a fost inspectorul școlilor ortodoxe române din Transilvania. A publicat mai multe lucrări de popularizare din domeniul medicinei (*Macrobioțice*, Brașov, 1884-1845; *Nepuțința și a ei totală vindecare*, 1846; *Catehismul sănătății*, 1870; *Catehismul antropologic*, 1870; *Difteria și vindecarea ei naturală*, 1877) și a redactat revista *Higiena și școala* (1876-1882), cea dintâi publicație românească cu conținut medical din Transilvania până la 1918<sup>21</sup>.

Deși exemplele de acest fel sunt numeroase, încheiem șirul acestora cu oculistul Gheorghe Crăniceanu (1853-1926). După ce a obținut diploma de doctor în medicină universală la Universitatea din Budapesta, el și-a desfășurat activitatea până în 1885 la clinica oftalmologică din Budapesta, condusă de profesorul Wilhelm Schulek, apoi trece la Iași unde i se oferise un post de profesor la facultatea de medicină de aici. De-a lungul carierei sale a publicat numeroase studii de specialitate<sup>22</sup>.

Mari personalități ale vieții medicale din Transilvania au avut deopotrivă și maghiarii și sașii. Astfel, de pildă, de o bună reputație în epocă s-a bucurat

și Szabó Jozsef (1807-1872), profesor de anatomie și obstetrică la institutul medico-chirurgical din Cluj, dar mai cu seamă în calitate de medic practicant cu vastă experiență medicală în orașul de pe Someș. A avut un aport deosebit în activitățile de transformare a institutului în facultatea de medicină (1872). De asemenea, el s-a remarcat și în calitate de vicepreședinte al Societății Muzeelor din Transilvania<sup>23</sup>. Medicul Knöpfler Vilmos (1815-1882) a activat mai întâi în regiunea minieră Zlatna, apoi s-a stabilit la Târgu-Mureș, devenind medic primar al comitatului Mureș-Turda și director al spitalului orașenesc. A elaborat și publicat mai multe lucrări în domeniul științelor medicale, iar în 1882 (anul morții sale) a avut satisfacția, pensionar fiind, să asiste la inaugurarea noului spital municipal<sup>24</sup>.

În sfârșit, dintre farmaciști îl evidențiem pe Paul Traugott Meissner (1778-1864), fiul unui medic sas din Mediaș, care lucrează mai întâi ca magister în farmacia brașoveană „La crucea albă”. A fost considerat ca unul dintre precursorii chimiei farmaceutice (a predat chimia generală la institutul politehnic din Viena), dar are contribuții importante și în domeniul încălzirii cu aer, sistemul său fiind experimentat în toate clădirile oficiale și unele particulare din Viena, preluat apoi în toată Europa. De asemenea, invenția sa pentru încălzirea trenurilor, aplicată în practică din 1850, l-a făcut celebru. În ultima sa lucrare publicată (în 1864) abordă holera<sup>25</sup>.

În a doua jumătate a secolului al XIX-lea, treptat, s-a ameliorat și salarizarea medicilor oficiali retribuiți de stat, precum și a celor din spitale și sanatorii, plătiți de autoritățile locale municipale și orașenești. Astfel, de pildă, medicul secundar de la spitalul neurologic din Sibiu avea în 1864 un salariu anual de bază de 500 florini și locuință de serviciu, iar din cinci în cinci ani beneficia și de un spor de vechime de 100 florini. În același an însă, medicul secundar oficial din Hațeg avea un salariu anual doar de 300 florini, în timp ce medicul comunal din Rășinari primea anual 900 florini și câte zece cruceri după fiecare vizită la pacienți. În 1865 medicul primar din Roșia Montană era retribuit cu o leafă anuală de 750 florini și mai beneficia de 100 florini „bani de chirie”, plus 120 florini cheltuieli de deplasare. Câțiva ani mai târziu (1872), „fiscul montan” (medicul comunal) din târgul Abrud avea un salariu anual de 750 florini, la care se adăugau 120 florini pentru întreținerea calului (adică cheltuieli de deplasare), 100 florini „bani de chirie” și putea beneficia de pensia de bătrânețe. În aceeași vreme, medicul secundar din comuna Bucium primea în retribuție doar 500 florini, 120 florini pentru întreținerea calului, 60 florini „bani de chirie”, plus dreptul la pensia de bătrânețe. Medicul arhidiecezan din Blaj era mai bine retribuit, beneficiind încă din 1871 de un salariu anual de 800 florini, locuință de serviciu și o grădină de legume<sup>26</sup>, în timp ce postul de medic cercual din aceeași localitate, ocupat de Alexandru Codarcea, era salarizat doar cu 500 florini anual și în 1899, plus 150 florini pentru deplasări<sup>27</sup>.

După 1900, așa cum rezultă din sursele publicate în presa vremii, au crescut simțitor și veniturile medicilor. Astfel, spre exemplu, un post de medic cercual din comitatul Satu-Mare era remunerat cu un salariu de 1200 coroane, iar venitul său anual putea fi întregit până la 4000 coroane prin onorariile obținute în urma vizitelor la domiciliu, constatări de decese<sup>28</sup> etc. Tot atunci (1906), postul de medic cercual din Viștea (comitatul Făgăraș) era retribuit cu 1600 coroane, la care se adăugau 400 coroane „paușal de călătorie” și 400 de coroane pentru „cvartir”<sup>29</sup>. De remarcat că în această perioadă se înmulțesc și medicii balneologi; la băile Basna, spre exemplu, funcționa medicul român Eugen Porea<sup>30</sup>.

Prin urmare, chiar dacă salariile medicilor erau cu circa 30-40% mai mici decât cele ale profesorilor de la școlile civice de stat, ei aveau însă posibilitatea să-și rotunjească veniturile din taxele pentru consultații percepute de la pacienți. Așa se explică faptul că, în 1910, de pildă, 35,2% dintre medici și 38,2% dintre farmaciști au reușit să aibă casă proprietate particulară, iar 25,3% dintre medici și 21% dintre farmaciști au achiziționat și terenuri agricole (8 medici posedau chiar moșii, cuprinse între 200-1000 iugăre de pământ)<sup>31</sup>. După veniturile realizate, medicii erau astfel încadrați în elita intelectualității, ei făcând parte din „intelența înstărită” chiar și în mediul rural. În această epocă, se pare că medicii cercuali (în 1910 funcționau 130 de astfel de medici) aveau situația profesională cea mai complexă și dificilă, întrucât erau nevoiți să asigure asistența medicală într-un număr mare de localități. Deoarece majoritatea medicilor erau cu statut de oficiali, ei locuiau în locuințe de serviciu, cu un grad de confort sporit în comparație cu cel asigurat de autoritățile locale sau comunitățile sătești pentru învățători sau chiar pentru preoți.

Medicii veterinari, care prin funcționalitatea lor alcătuiau un grup profesional distinct în cadrul intelectualității medico-sanitare, erau mai puțin apreciați în societatea transilvăneană, fiind chiar mai slabi salarizați. În 1862, de pildă, cei din orașele Târgu-Mureș, Deva, Turda, Dej, Aiud, Miercurea Ciuc etc. primeau un salariu anual doar de 300 florini, și câte 500 florini abia în 1889<sup>32</sup>. Dar și medicii veterinari mai beneficiau de câștiguri suplimentare, rezultate din practica privată. Drept urmare, în 1910, circa 16,6% dintre ei aveau casă proprietate privată, iar 12,5% și pământuri ca proprietate particulară<sup>33</sup>.

Față de epoca anterioară revoluției de la 1848, în această perioadă intelectualitatea medico-sanitară trăia și activa într-un context social-cultural mai adecvat și pentru intelectuali, inclusiv cu câștig bănesc suficient pentru acoperirea cheltuielilor familiilor acestora (ne referim la preoți și învățători căci medicul cercual și notarul comunal sau cercual au fost retribuiți de stat, iar funcționarii domeniilor de moșieri).

Ce constatăm din datele și informațiile prezentate până acum? În primul rând o creștere considerabilă a numărului de medici și farmaciști (de la 159 medici în

1878, de pildă, la 546 în 1910), un cadru formativ de specializare de tradiție și bine organizat în principalele centre universitare ale imperiului habsburgic, la care (din 1872) s-a integrat și noua universitate clujeană. Dar, mai presus de toate, evidențiem extraordinara creștere a numărului de tineri români care au frecventat facultățile de medicină și farmacie, precum și cele de medicină veterinară pentru a răspunde nevoilor de sănătate publică ale întregii societăți transilvănene. În sfârșit am consemnat și cele dintâi prezențe feminine în corpul medical din Transilvania, ca o rezultantă directă a intensificării procesului de emancipare socială a femeilor.

Un comentariu aparte privind intelectualitatea românească în general și cea medico-sanitară în special necesită statisticile oficiale din 1910. La acea dată în Transilvania erau înregistrați un total de 30.391 intelectuali (față de 14.143 în 1910), din care 3001 erau medico-sanitari. Din cei 30.391 de intelectuali, 11.578 (35,18%) erau de naționalitate română, iar în sănătatea publică (inclusiv moașele) activau pe atunci 1.268 (38,05%) de români<sup>34</sup>. Această din urmă cifră contrazice flagrant distribuția pe naționalități pe care recenzorii oficiali au dat-o pentru anul 1900, ea exprimând tendințele de maghiarizare și prin modul de întocmire a statisticilor autorităților dualiste. Prin urmare, proporția de 38,05% (în 1910) a românilor în cadrul intelectualității medico-sanitare nu se pare mai reală, având în vedere și numărul mare de studenți români care frecventaseră diversele facultăți de medicină și farmacie, ba chiar și de medicină veterinară. Pe de altă parte, în această perioadă un cadru instituționalizat au asigurat vieții medicale din Transilvania unele asociații și societăți de specialitate, spre exemplu Societatea Medico-naturalistă (Orvosi Termesztudományi Társulat, 1875) și Asociația Medicilor din Transilvania (Erdelyi Orvosi Egyesület). Dar mai trebuie să subliniem și faptul că intelectualitatea medico-sanitară era eterogenă sub aspect etnic, fenomen ce se explică – în primul rând – prin compoziția națională a populației din Transilvania. Astfel, prezența românilor în componența structurilor personalului medical nu era nicidecum proporțională cu ponderea lor în cadrul populației acestei provincii. Drept urmare, în 1910 – conform aceluși date statistice – în sănătatea publică se înregistrau următoarele proporții: români 21,5%, maghiari 53,5%, germani 24,6%<sup>35</sup>.

În anii primului război mondial, un mare număr de medici și felceri au fost mobilizați pe front, în spitalele de campanie, contribuind la întărirea și diversificarea activităților serviciului sanitar militar. Mulți dintre ei și-au câștigat mari merite și în îngrijirea și salvarea răniților de fronturile de luptă ale Austro-Ungariei, fiind decorați cu înalte ordine și medalii. Printre aceștia s-a aflat și doctor Titu Perțea, medicul șef al spitalului comitatens din Făgăraș, căruia autoritățile dualiste i-au conferit Crucea de aur pentru merite cu însemnele de vitejie<sup>36</sup>.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 Arhivele Naționale, Direcția Județeană Alba, Fond Direcția minelor și serviciul de preschimbare a aurului, nr. 1/1907, f. 147.
- 2 Landeschematismus für das Grossfürstenthum Siebenbürgen in Jahre 1865, Sibiu, 1865, p. 79.
- 3 Idem, 1873, în Sibenbürgischer Volkkalender, Sibiu, 1873, p. 88-89.
- 4 Ștefan Pascu, Universitatea „Babeș-Bolyai” din Cluj, Cluj, 1972, p. 14.
- 5 Cornel Sigmirean, Istoria formării intelectualității românești din Transilvania și Banat în epoca modernă, Presa universitară clujeană, Cluj-Napoca, 2000, p. 103.
- 6 Magyar Statisztikai Közlemények, Seria Nouă (=MStK, SN), vol. 16, Budapesta, 1906, p. 134, 263; vol. 56, p. 626-641.
- 7 Cornel Sigmirean, op. cit., p. 242, 257-262.
- 8 Unirea, XII, nr. 35 din 30 august 1902.
- 9 Cornel Sigmirean, op. cit., p. 144.
- 10 Ibidem, p. 403-429, 546-579.
- 11 Ibidem, p. 80.
- 12 Al. Culcer, M. Scripcă, Victor Babeș – aspecte inedite, București, 1954, p. 19; Samuil Izsák, Din trecutul legăturilor medicale româno-maghiare, Editura medicală, București, 1956, p. 170-187; Mihai Neagu Basarab, Pe urmele lui Victor Babeș, Editura Sport-Turism, București, p. 11; Cornel Sigmirean, op. cit., p. 74.
- 13 Lupta, II, nr. 25 din 1/14 februarie 1908.
- 14 Ioan Chiorean, Geneza și sfârșitul imperiului austro-ungar, Editura Mica Doris, Târgu-Mureș, 1995, p. 114.
- 15 Vezi Liviu Maior, Al. Vaida-Voevod între Belvedere și Versailles, Editura Sincron, Cluj, 1993.
- 16 V. Curticăpeanu, Mișcarea culturală românească pentru Unirea din 1918, Editura Științifică, București, 1968, p. 83-84.
- 17 Gazeta Transilvaniei, LXI, nr. 261 din 28 noiembrie/10 decembrie 1898.
- 18 Biserica și școala, VI, nr. 16 din 18/30 aprilie 1882.
- 19 Samuil Izsák, op. cit., p. 51.
- 20 Telegraful Român, nr. 77 din 7/19 iulie 1883.
- 21 Samuil Izsák, op. cit., p. 77; Grigore Ploșteanu, Un iluminist român în secolul al XIX-lea – Paul Vasici, în Studii, tom. 24, nr. 1, 1971, p. 93-114.
- 22 Ibidem, p. 165-170.
- 23 S. Izsák, Medicina în Ardeal în timpul orânduirii feudale, în V. Bologa (sub redacția), Contribuții la istoria medicinei în R.P.R., București, 1955, p. 199.
- 24 Ibidem, p. 200-201; Halász Boriska, Adatok a marosvásárhelyi kórház történetéhez, în A hazai orvostudomány történetéből, București, 1957, p. 54.
- 25 Buday Dezső, Magyarország honoratior-osztályai, în Budapesti Szemle, 165/1916, nr. 470, p. 242; Hans Barth, De la Honterus la Obert, București, 1985., p. 144-184.
- 26 Gazeta Transilvaniei, XXVII, nr. 45 din 1864, p. 182; nr. 49 din 1864, p. 200; XXVIII, nr. 20 din 1865, p. 80; nr. 50 din 1865, p. 200; XXXIV, nr. 56 din 1871, p. 4; nr. 66 din 1871, p. 4; XXXV, nr. 7 din 1872, p. 4.
- 27 Unirea, IX, nr. 15 din 15 aprilie 1899.
- 28 Idem, XVI, nr. 11 din 17 martie 1906.
- 29 Idem, nr. 20 din 12 mai 1906.
- 30 Idem, nr. 25 din 16 iunie 1906.
- 31 MStK, SN, vol. 9, p. 248-280, vol. 16, p. 122-163; vol. 18, p. 192-225.
- 32 Gazeta Transilvaniei, XXV, nr. 97 din 1862, p. 388; LII, nr. 27 din 1889, p. 2.
- 33 MStK, SN, vol. 9, p. 248-280; vol 16, p. 122-263; vol. 18, p. 192-225.
- 34 MStK, SN, vol. 56, p. 646-649.
- 35 Ibidem, p. 675-711.
- 36 Gazeta Transilvaniei, LXXVIII, nr. 7 din 11/24 ianuarie 1915.

# RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi es Gyogyszereszeti 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, stadii 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 figură), 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, tablele, 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 bărbați (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 table, 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 tablele 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 pluciri 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 tabelor 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: Donadio JV, Grande JP - Medical Progress: IgA Nephropathy. N Engl J Med 2002, 347:738-748

-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, Borggrete 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 for Windows (\*.doc). Fotografiiile sunt acceptate în format \*.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.

