

Revista de Medicină și Farmacie

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Vol. 53
2007

U.M.F. Târgu-Mureş



★ 5 5 0 0 1 2 1 5 ★

Biblioteca Centrală

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

ISSN 1221-2229

Adresa
Gheorghe Marinescu nr. 38, 540142 Târgu Mureș
Tel. (+40)-265-215551, Fax (+40)-265-210407

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC

Prof. dr. Constantin Copotoiu
Rector

Prof. dr. Ōrs Nagy
Prof. dr. Klara Brănzaniuc
Prorectori

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

Conf. dr. Virgil Gligă
Prof. dr. Sorin Popșor
Prof. dr. Maria Dogaru
Decani

Prof. dr. Gyöngyi Oudutz
Prof. dr. Galafton Oltean
Prof. dr. Dezső Kovács
Secretari științifici

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Marius Sabău
Redactor șef

Șef lucr. dr. Carmen Căldăraru
Secretar de redacție

Prof. dr. Francisc Schneider
Prof. dr. Toru Schimizu
Prof. dr. Nicole Berger
Prof. dr. György Benedek
Prof. dr. Miklós Kasler
Prof. dr. Zoltan Szentirmay
Prof. dr. Dan Teodor Simionescu

Prof. dr. Angela Borda
Prof. dr. Carol Csado
Prof. dr. Radu Deac
Conf. dr. Dan Dobrea
Conf. dr. Grigore Dogaru
Prof. dr. Imre Egyed
Prof. dr. Ștefan Hobai
Șef. lucr. dr. Silvia Imre
Conf. dr. Monica Monea Pop
Prof. dr. Ioan Muntean
Prof. dr. Monica Sabău
Prof. dr. Béla Szabo
Conf. dr. Tibor Szilágyi
Șef. lucr. dr. Camil E. Vari
Redactor

Tehnoredactare: Deák Vasile
Coperte: MasterDruck Târgu Mureș

REFERATE GENERALE

Particularități ale factorilor de risc cardiovascular la femei
Crina Motoc, R. Motoc, M. Laszlo, Laura Socaciu, L. Cozlea 167

CE TREBUIE SA ȘTIM DESPRE...

Primul deceniu de anestezie generală în Clinica ORL Târgu-Mureș
C. Drasoveanu, Luminița Cîmpeanu, Bianca Oltean 175

Cauzele sindromului de ochi uscat și principalele direcții terapeutice
Anda Sireteanu Cucui 181

Diagnosticul micobacteriozelor atipice

Edith-Simona Ianoși, Gabriela Jimborean, P. Boțianu 186

Factori prognostici în cancerul colorectal

Carmen Melincovici, Angela Borda, Gh. Roșca,
Carmen Mihu, Mariana Marginean 192

Manifestări ale complexului limfoproliferativ CD30+ la nivelul tegumentelor

M. Turcu, Lia Maria Simu, I. Simu, O. Pop, O. Buțiu, G. Simu 197

ARTICOLE ORIGINALE

Relația polymorfismului PC1-K121Q cu sindromul metabolic
diagnosticat conform criteriilor IDF
Katalin Csép, Gyöngyi Dudutz, Márta Vitay, L. Korányi,
L. Rosivall 200

Corelații între constantele de aciditate ale unor acizi slabi și efectul
lor de tamponare asupra oscilațiilor de pH
Gabriela Donáth-Nagy, Brîndușa Mitroi 204

Atitudini, comportamente și cunoștințe ale studenților mureșeni
legate de aditivii alimentari

Ana-Maria Farr, Monica Tarcea, Ramona Ureche, Z. Harko,
Simona Dragoi 208

Evoluția tahicardiei atriale ectopice la copil

Liliana Gozar 215

Efectul tratamentului cu chelatoare de fosfor administrate în
hiperparatiroidismul secundar asupra profilului lipidic la pacienții cu
insuficiență renală cronică hemodializați
I. Hosu 218

Expertiza medico-legală psihiatrică a
femeii acuzate de pruncucidere

V. Hădăreanu 224

PREZENTARE DE CAZ

Angiomiolipomatoza renală. Prezentare de caz
Mirela Gliga, G. Dogaru, Daniela Frandesc-Podeanu,
C. Chibelea 231

ISTORIA MEDICINII

HANS SELYE ET L'INSTITUT ONCOLOGIQUE DE CLUJ-NAPOCA
George Simu 235

Particularități ale factorilor de risc cardiovascular la femei

Crina Motoc¹, R. Motoc², M. Laszlo¹, Laura Socaciu¹, L. Cozlea²

Conceptul factorilor de risc în bolile cardiovasculare s-a dovedit a fi unul dintre cele mai importante domenii ale cardiologiei preventive. Identificarea progresivă a lor prin studii epidemiologice a permis realizarea unor progrese esențiale în cunoașterea mecanismelor aterogenezei și în stabilirea de metode terapeutice cu aplicare la grupe populaționale.

Factorii de risc incriminați în geneza bolilor cardiovasculare sunt în majoritate aceiași la bărbat și la femeie, dar influența multora dintre ei este modulată în funcție de sex. Există cu toate aceste diferențe între genuri, explicate într-o anumită măsură prin scăderea nivelului hormonilor estrogeni, deosebi după menopauză.

La femei: prevalența factorilor de risc cardiovascular este în continuă creștere; importanța colesterolului total este mai scăzută decât la bărbați, în schimb HDL-colesterolul este considerat un factor de risc independent semnificativ; trigliceridele reprezintă un factor de risc major la femei; hipertensiunea arterială este factor de risc pentru ambele sexe cu impact probabil mai scăzut la femei; fumatul este cauză de boală coronariană, în schimb rata de abandonare la femei este mai mică decât la bărbați; diabetul zaharat este un factor de risc mai sever la femei; proteina C reactivă este un factor de risc la ambele genuri, cu creștere a riscului în timpul unei terapii de substituție; menopauza este considerată factor de risc cardiovascular în special dacă se instalează prematur sau dacă este indusă artificial.

Cuvinte cheie: factori de risc cardiovascular, boala coronariană, femei, menopauză.

The concept of risk factors in cardiovascular diseases, has proven to be one of the most important areas in preventive cardiology. Their progressive identification through epidemiological studies permitted important advances in the knowledge of the atherogenesis mechanisms and in the establishment of therapeutic methods applicable to population groups.

The risk factors incriminated in the genesis of cardiovascular disease are mostly the same for man and woman, but the influence of many of them is modulated by gender. Still there are gender differences, partly explained by the lowering of estrogen levels, especially after menopause.

In women: there is a continual increase in cardiovascular risk factors; the significance of the total cholesterol level is lower than in men, conversely HDL-cholesterol is considered to be a significant, independent risk factor; Triglycerides represent a major risk factor in women; hypertension is a risk factor for both sexes with a slightly lower impact in women; smoking is a major cause of cardiovascular disease, but the rate of quitting, is lower in women than in men; diabetes mellitus is a more risk factor important in women; The C-reactive protein is a risk factor for both gender, with increased risk during estrogen substitution therapy; menopause is considered to be a cardiovascular risk factor especially if it has an early onset and if it's artificially induced.

Key words: cardiovascular risk factors, coronary disease, women, menopause

Conceptul factorilor de risc în bolile cardiovasculare s-a dovedit a fi unul dintre cele mai importante domenii ale cardiologiei preventive. Identificarea progresivă a lor prin studii epidemiologice a permis realizarea unor progrese esențiale în cunoașterea mecanismelor aterogenezei și în stabilirea de metode terapeutice cu aplicare la grupe populaționale.

În prezent sunt cunoscuți factori de risc majori pentru care există dovezi certe și a căror prezență contribuie în mod independent la creșterea riscului de boală coronariană: vârstă, fumatul, obezitatea,

hipertensiunea arterială, colesterolul total, LDL colesterolul, HDL colesterolul, diabetul zaharat, istoricul familial de boală coronară, etc.^{45,52,53,54}

Cercetările recente au demonstrat însă că există încă mulți factori care pot crește riscul de apariție al bolii coronariene sau pot influența severitatea acesteia, factori de risc noi pentru care există argumente suficiente de asociere cu riscul de ateroscleroză și complicațiile sale. Dintre aceștia, sindromul inflamator seric, exprimat prin nivele crescute ale fibrinogenului seric, dar mai ales ale proteinei C reactive, precum și hipertrigliceridemia dispun deja de numeroase dovezi. Există unele controverse în ceea ce privește rolul hiperhomocisteinemiei și a statusului antioxidant în determinismul și evoluția bolii.

Factorii de risc incriminați în geneza bolilor cardiovasculare sunt în majoritate aceiași la bărbat și la

¹Clinica Medicală III - Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș
²Clinica Medicală III - Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: dr. Crina Motoc, Clinica Medicală III, str. Revoluției, nr. 35, Târgu-Mureș, tel. 0723926970

femeie, dar influența multora dintre ei este modulată în funcție de sex. Numărul factorilor de risc la femeie cu boală coronariană va fi mai mare decât la bărbați.

În afară de factorii de risc general, admiși pentru boala coronariană și enumerați mai sus, o serie de alți factori – menopauza, terapia hormonală de substituție, utilizarea contraceptivelor orale ca și o serie de condiții psiho-socio-culturale specifice legate de poziția femeii în societate – joacă un rol determinant în configurarea riscului de boli cardiovasculare.

Dislipidemia

Tulburările metabolismului lipidic ce includ supraproducția sau deficitul de lipoproteine constituie dislipidemia. Aceasta se poate manifesta sub una dintre următoarele forme: creșterea colesterolului seric total, a LDL colesterolului, creșterea nivelului trigliceridelor și scăderea nivelului plasmatic al HDL colesterolului.

Dislipidemia constituie unul dintre cei mai importanți factori de risc modificabili, de aceea al treilea raport *National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult – Adult Treatment Panel III (ATP III)* reafirmă că prima țintă în terapia hipolipemiantă este scăderea nivelului LDL colesterolului, urmând să fie luate în considerare și tratate hipertrigliceridemia și nivelul scăzut al HDL colesterolului.^{3,6}

Marea majoritate a studiilor care demonstrează o corelație între creșterea valorilor colesterolului total, a fracțiunilor sale și incidența bolii coronariene au fost efectuate la bărbați, iar extrapolarea la femei apare foarte dificilă, dacă ținem cont că reducerea valorilor estrogenilor după menopauză modifică profilul lipidic, deci crește riscul de boală coronariană.

În ultimii ani, studii efectuate la femei indică un nivel de corelație redus între incidența bolii coronariene și valorile colesterolului total ca și ale LDL colesterolului la femeile sub 65 de ani. Un rol important revine însă fracțiunii HDL colesterol a cărei scădere sub 35mg/dl poate dubla riscul de infarct miocardic la femeie în comparație cu bărbații ce au valori similare.⁷ O creștere a valorilor HDL cu 10mg/dl este asociată cu o reducere a riscului de 40-50%. Scăderea HDL și creșterea semnificativă a fracțiunii LDL după menopauză reprezintă probabil una din explicațiile creșterii a incidenței bolii coronariene după 65-70 de ani. De remarcat că la femei, și în special la cele în vârstă, trigliceridele reprezintă un factor de risc independent pentru boala coronariană.

Mai multe studii clinice²³ au evidențiat faptul că la femei cel mai puternic factor de prognoză este nivelul de HDL colesterol precum și raportul colesterol total / HDL colesterol. Conform ghidului elaborat de *National Cholesterol Education Project* din SUA, acești doi parametri se folosesc ca test screening pentru aprecierea riscului bolii coronariene la femei.

Colesterolul total și fracțiunile sale

Este recunoscut faptul că hipercolesterolemia reprezintă un factor de risc esențial pentru bolile cardiovasculare fapt dovedit în numeroase studii, de la

cele experimentale și epidemiologice, la evidențierea unor forme genetice de hipercolesterolemie și la evaluare clinică și tratament.

Marile studii epidemiologice⁴⁵ au arătat o corelație directă a nivelului plasmatic al colesterolului cu morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. Asocierea a fost prezentă independent de sex, deși femeile până la menopauză par a avea un risc mai scăzut. Astfel, o metaanaliză condusă de *National Heart, Lung and Blood Institute – NHLBI*, cu date culese din 1995 de la 86.000 de femei sub 65 de ani, a arătat că femeile cu valori ale colesterolului total peste 240mg/dl aveau un risc mai mare de a dezvolta boală coronariană, și anume 2,4, față de grupul de control cu valori ale colesterolului situate sub 200mg/dl. Pentru femeile în jurul vârstei de 65 de ani riscul relativ a fost doar 1,2, semnificația generală a nivelurilor colesterolului total fiind evident mai slabă la această vârstă.³⁵ Doar în grupul de femei cu vârsta situată între 40 și 50 de ani s-a constatat o corelație evidentă între nivelul de colesterol și riscul de boală coronariană, acest risc fiind apreciabil mai mic decât la bărbații cu hipercolesterolemie.²⁵ O predicție mai bună asupra riscului de boală coronariană la femei poate fi însă dedusă prin urmărirea valorilor fracțiunii HDL-colesterol.

Conform *National Health And Nutrition Examination Surveys – NHANES*, la femeile tinere nivelul HDL-colesterol este cu 10mg/dl mai crescut față de bărbați (56 versus 46mg/dl).²³ Această diferență poate fi considerată ca un factor protectiv specific pentru sexul feminin, deși după menopauză s-a descris o scădere a valorilor HDL, în special a fracțiunii HDL₂, considerată cardioprotectivă, și o creștere a fracțiunii LDL-colesterol și a Lipoproteinei(a).³¹

Valorile scăzute ale HDL-colesterolului (sub 35 mg/dl) trebuie considerate un factor de risc aterogen independent, în special la femeile în vârstă. Date din studiul *EPES- Prospective Established Population for Epidemiologic Studies of the Erdely* – au arătat că femeile cu valori ale HDL-colesterolului sub 35 mg/dl sunt supuse riscului de boală coronariană de două ori mai mare decât femeile cu valori peste 60mg /dl.³⁸

Ca o completare a valoarea absolută a HDL-colesterolului, raportul colesterol total/HDL-colesterol este de asemenea cu semnificație mare. Studiul *EPES* a demonstrat că o creștere a acestui raport cu o unitate determină o creștere cu 17% a riscului coronarian.

Majoritatea persoanelor cu hipercolesterolemie prezintă și nivele crescute ale fracțiunii LDL-colesterol deoarece cea mai mare parte a colesterolului seric se transportă sub formă de LDL.

În contrast cu alterările peri și postmenopauzale mai reduse ale HDL-colesterolului, valorile LDL-colesterolului cresc cu aproximativ 2mg/dl/an între a cincea și a șaptea decadă a vieții, devenind asemănătoare cu cele ale bărbaților de aceeași vârstă.^{34,31} O analiză a *NHLBI* a evidențiat că femeile relativ tinere (sub 65 de ani) cu valori ridicate ale LDL-colesterolului au avut un risc de boală coronariană de 3,3 ori mai mare față de cele cu valori normale în timp

ce la femeile peste 65 de ani cu LDL-colesterol crescut acest risc nu mai era atât de excesiv.²⁵

Compararea femeilor peri și postmenopauză a demonstrat că există mai multe particule LDL colesterol mici și dense (cu un mare potențial aterogenetic) în perioada postmenopauză, indicând că tranziția la menopauză este asociată cu o creștere a acestei subfracțiuni de LDL precum și a sindromului de rezistență la insulină, potențialul aterogen al LDL-colesterolului cu particule mici și dense fiind determinat de faptul că este mult mai ușor oxidat iar mărimea mai mică facilitează penetrarea în peretele arterial.¹¹

Hipertrigliceridemia

Importanța trigliceridelor ca factor de risc pentru bolile cardiovasculare a fost mult timp controversată. Noi date par de un actual interes, pledând pentru această asocieră. A fost demonstrată prezența lipoproteinelor cu un conținut crescut de trigliceride la nivelul plăcii aterosclerotice demonstrându-se că acestea constituie factori predictivi ai progresiunii bolii coronariene și a leziunilor medii coronariene care sunt cele mai vulnerabile și predispușe la fisuri.

Două metaanalize efectuate în ultimii ani confirmă această legătură și indică faptul că un nivel seric al trigliceridelor mai mare de 200mg% conferă un risc crescut pentru boli cardiovasculare.^{5,6} S-a arătat că nivelul crescut al trigliceridelor este asociat cu o creștere a riscului cardiovascular cu 32% la bărbați și 76% la femei. După efectuare ajustării procentuale în funcție de valorile HDL, rata de risc atribuită hipertrigliceridemiei scade cu 14% la bărbați și cu 37% la femei, rămânând totuși statistic semnificativă.

Hipertrigliceridemia are un rol mai mare în creșterea riscului aterogenezei la femei comparativ cu bărbații, motiv pentru care această fracțiune lipidică suscită mai mult interes terapeutic la persoanele de sex feminin.

Mai multe studii, printre care *Stockholm Prospective Study* efectuat pe 1500 de femei pe o perioadă de 12 ani, au identificat hipertrigliceridemia ca un factor de risc independent pentru evenimentele cardiovasculare la femei. Studiul Framingham a demonstrat că riscul de boală coronariană crește în jurul valorii de 200mg/dl iar la valori de peste 350mg/dl acest risc este dublu față de bărbați.

Semnificația aterogenetică a hipertrigliceridemiei crește mai mult când survine în combinație cu nivele redicate de LDL-colesterol și/sau nivele scăzute de HDL-colesterol.

Lipoproteina A

S-a constatat că aproximativ 80% dintre persoanele care dezvoltă boală coronariană au valori serice ale colesterolului egale cu ale celor care nu fac boala, de aceea s-au depus eforturi în depistarea altor factori implicați, lipoproteina A fiind unul dintre aceștia.

La femei, valori crescute ale Lp(a) (peste 0,3mg/dl) reprezintă un factor de risc aterogen independent atât pre- cât și postmenopauză. Riscul de boală coronariană

pare să crească dacă se adaugă și alte modificări ale profilului lipidic. Pentru femeile sub 60 de ani combinația Lp(a) crescută (peste 0,55mg/dl) și un raport colesterol total/HDL-colesterol peste 5 a fost asociată cu o creștere importantă a riscului coronarian, la fel ca și asocierea unor valori crescute de LDL-colesterol (peste 5mmol/l) ori a unui HDL-colesterol scăzut (sub 1,15mmol/l). Există dovezi că la femei valorile crescute ale Lp(a) sunt asociate cu o creștere de 5 ori a riscului pentru evenimente coronariene.⁴⁴

Luând în considerare aceste date se poate afirma că indivizi sănătoși care au valori plasmatice crescute ale Lp(a) prezintă un risc crescut de a dezvolta boală coronariană, iar pacienții care au deja boală coronariană au un risc crescut de progresiune a bolii.

Diabetul și insulinorezistența

Diabetul zaharat, în special cel de tip 2 – noninsulinodependent, mărește semnificativ riscul de morbiditate și mortalitate cardiovasculară. Aproximativ 80% din decesele la persoanele cu DZ tip 2 se produc printr-o boală cardiovasculară și riscul relativ de deces datorită unui eveniment cardiovascular este de 3 ori mai crescut la diabetici față de populația generală. Această situație particulară a condus cercetătorii la considerarea DZ tip 2 ca echivalent de risc pentru boală coronară confirmată, DZ tip 2 conferind un risc echivalent pentru apariția unui eveniment coronarian în următorii 10 ani mai mare de 20%, similar cu o boală coronariană confirmată.¹

La vârstnici, prevalența DZ prezintă o creștere notabilă la femei, elementul esențial ce dictează riscul cardiovascular fiind dat de prezența insulinorezistenței determinată de obezitatea abdominală, de tip android, ce devine comună la vârstnici.

Hiperinsulinismul, componentă a sindromului de rezistență la insulină, este asociat cu o creștere a riscului de boli cardiovasculare în numeroase studii clinice prospective¹⁰, fiind un factor de risc independent pentru bărbații de vârstă mijlocie și femeile aflate în menopauză.^{27,28}

Deși atât femeile cât și bărbații tind să manifeste diabetul la aceeași vârstă, iar DZ crește riscul de deces coronarian indiferent de sex, este de remarcat că la femei riscul relativ este de 2,58 în timp ce la bărbați doar de 1,85. Datele corelate din studiul Framingham precum și o metaanaliza ce a reunit date din alte 10 studii sugerează că diabetul este un factor de risc mai semnificativ la femei, având consecințe mai severe decât la bărbați, riscul relativ fiind la femei de 2,58 iar la bărbați doar 1,85, și că la femeile diabetice rolul protector al estrogenilor poate fi diminuat sau chiar anulat.^{22,26}

Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea este un factor de risc clasic al apariției bolii coronariene și unul dintre cei mai importanți factori de risc modificabili. Cu toate acestea HTA este insuficient controlată, ceea ce implică pe lângă costuri impresionante, scăderea speranței de viață din cauza apariției unor evenimente cardiovasculare ce ar fi putut prevenite.

Numeroase studii⁴⁷ au demonstrat că HTA, atât cea sistolică cât și cea diastolică, reprezintă un factor de risc major, independent atât la bărbați cât și la femei. Dacă înaintea vârstei de 45 de ani incidența HTA este mult superioară la sexul masculin, după 65 de ani 70% dintre femei prezintă o HTA, proporție ce atinge 80% după 75 de ani. Un studiu suedez efectuat timp de 12 ani la 1462 de femei arată că incidența IMA este crescută la persoanele cu HTA, chiar și sub tratament, în comparație cu cele cu tensiune arterială normală⁴⁸, iar într-un studiu efectuat în SUA, în care femeile reprezintă 57% din total, se arată că o terapie antihipertensivă eficientă reduce cu 25% incidența bolii coronariene.

Date din studiul *Framingham* au evidențiat că femeile cu TA considerată în limite normale au un risc cardiovascular mai mare decât cele cu valori normale scăzute.²⁴ Un alt studiu efectuat pe 14.000 de femei cu vârsta cuprinsă între 30 și 64 de ani a arătat că riscul de a dezvolta boală coronariană în următorii 10 ani de viață a fost strâns legat de nivelul tensiunii arteriale. Riscul pentru femeile din categoria normal înaltă a fost de 4 ori mai mare față de cele cu TA normală dar joasă, în timp ce femeile hipertensive, chiar și cele sub medicație considerată satisfăcătoare, au fost expuse riscului cardiovascular de 8 ori mai mult. Pentru cele cu tratament insuficient riscul a fost de 19 ori mai mare.³⁴

Obezitatea și sedentarismul

În populația generală, indicele de masă corporală (IMC) crescut se asociază cu o creștere a mortalității de toate cauzele fiind asociată cu scăderea speranței de viață.¹⁴ Obezitatea în special cea de tip android, este un factor de risc al bolii coronariene, agravând ceilalți factori de risc ai aterosclerozei, deoarece contribuie la creșterea valorilor tensionale, modifică toleranța la glucoză, determină insulino-rezistența, induce dislipidemii.

Numeroase studii au încercat să stabilească o legătură directă între excesul ponderal și boala coronariană. *Nurses' Health Study*, cu aproape 120.000 de femei studiate pe parcursul a 14 ani, a evidențiat asocierea pozitivă între IMC și boala coronariană. Astfel, femeile care au crescut în greutate 20 kg. au fost supuse unui risc coronarian de 2,7 ori mai mare față de femeile care au câștigat în greutate doar 5 kg.⁴² Pierderile și câștigurile repetate de greutate sunt un fenomen binecunoscut. Studiul *Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)* a arătat că 27% din femei au fost expuse variațiilor de greutate.³⁵ Deși studiile au atribuit un efect pozitiv scăderii în greutate pentru pacienții obezi, fluctuațiile greutății sunt asociate cu un risc coronarian crescut, studiul *WISE* raportând nivele ale HDL-colesterol scăzute la femeile cu variații mari ale greutății (peste 20 kg.) în ambele sensuri.

De asemenea, inactivitatea fizică este considerată la femei, ca și la bărbați de altfel, un factor de risc independent, riscul relativ de boală coronariană fiind diminuat, independent de alți factori de risc, printr-o

activitate fizică susținută.³⁰ O metaanaliză a arătat că persoanele active fizic au avut o probabilitate de a dezvolta evenimente coronariene cu 50-70% mai mică decât persoanele inactive. La femei chiar și o activitate fizică ușoară până la moderată poate avea efecte preventive favorabile dovedindu-se că mersul rapid timp de o oră/săptămână reduce cu 15% riscul coronarian iar prelungirea duratei efortului fizic poate duce la o scădere până la 50% a acestui risc.²¹

Fumatul

Fumatul reprezintă unul dintre factorii de risc majori recunoscuți pentru bolile cardiovasculare, dublează rata de mortalitate și crește de 5 ori rata mortalității premature de cauză cardiovasculară. Efectul negativ al fumatului este direct proporțional cu durata fumatului.^{19,44}

Mecanismele prin care fumatul produce efectele sale negative sunt multiple și acționează asupra proceselor aterosclerotice și trombotice prin intermediul eliberării de radicali liberi care produc leziuni la nivelul endoteliului vascular.⁸

În contextul în care, sub influența măsurilor educaționale, numărul de fumători pare să scadă, numărul persoanelor de sex feminin care fumează are tendință să crească, iar un număr din ce în ce mai redus de femei opresc fumatul.¹⁵

Aceste observații apar cu atât mai importante cu cât asocierea dintre tabagism și diferitele forme de boală coronariană și în particular IMA la femei a fost documentată în numeroase studii.¹⁵ Este astăzi un fapt demonstrat că tabagismul crește de aproape 2 ori riscul relativ al IMA la sexul feminin în comparație cu sexul masculin.³⁴

În afară de rolul de sine stătător ca factor de risc, fumatul amplifică riscul de boală coronariană determinat de alți factori. Astfel, deși medicamentele anticoncepționale nu cresc în sine riscul cardiovascular, la femeile fumătoare, care utilizează contraceptivele orale, acest risc este crescut semnificativ, posibilitatea de a face un IMA fiind de 20-30 de ori mai mare față de femeile care utilizează anticoncepționalele și nu fumează.²⁰ Fumatul este adesea asociat cu alți factori de risc independenți, cum ar fi scăderea HDL colesterolului, creșterea LDL, creșterea prevalenței diabetului, redistribuția abdominală a țesutului adipos, contribuind astfel și indirect la instalarea bolilor cardiovasculare.

Riscul relativ apare corelat atât cu vârsta de debut a tabagismului cât și cu numărul de țigarete fumate pe zi. Astfel, *Nurses' Health Study*, un studiu prospectiv care a cuprins peste 120 000 de surori medicale de vârstă medie din SUA, comparând fumătoarele cu nefumătoarele a constatat o creștere de 3 de ori mai mare a riscului relativ pentru femeile care fumează 1 - 4 țigarete/zi. Acest risc crește de 4 de ori dacă numărul de țigări este între 15 - 24/zi și devine de 6 ori mai mare dacă se fumează peste 25 țigări zilnic. De asemenea, în rândul femeilor, abuzul de nicotină este responsabil pentru creșterea de 4 ori a riscului de infarct miocardic.

Abandonarea fumatului reduce riscul de boală coronariană cu 50%, iar după 10 ani riscul devine similar cu al nefumătoarelor. Cu toate aceste date și a măsurilor educaționale numărul femeilor care fumează este în continuă creștere, în special în țările Est Europene.

Homocisteinemia

La ora actuală este unanim acceptat faptul că nivelele crescute de homocisteină reprezintă fenomen comun la pacienții cu ateroscleroză și constituie un factor de risc în dezvoltarea bolilor cardiovasculare, fiind de asemenea și un factor de prognostic.^{36,41}

Datele din literatură sugerează că modificările vasculare produse de homocisteină includ producerea unei disfuncții endoteliale atât prin efect toxic direct cât și prin multiple alte mecanisme: alterarea sintezei de oxid nitric, creșterea ratei de producere a radicalilor liberi de oxigen, stimularea proliferării fibrelor musculare netede, efecte protrombotice.³⁶

Verhoef și colaboratorii demonstrează că nivelele de homocisteină sunt mai mici la femei chiar și în perioada postmenopauză, hormonii estrogeni reducând valorile plasmatică ale homocisteinei, și că nivelele scăzute de folat eritrocitar se asociază cu risc cardiovascular la bărbați dar nu și la femei, în timp ce nivelele scăzute de vitamina B12 nu par a constitui un factor de risc suplimentar indiferent de sex.⁵⁰

Nu există în prezent dovezi despre necesitatea determinării de rutină a nivelului seric al homocisteinei cu atât mai mult cu cât nivelul prag de la care riscul cardiovascular crește nu e ferm stabilit.

Sindromul inflamator seric

Procesul inflamator joacă un rol central în patogeneza aterosclerozei și este implicat în multe stadii ale dezvoltării plăcii de aterom de la primele acumulări ale macrofagelor până la ruptura plăcii. Nivelele serice ridicate ale câtorva markeri ai inflamației au fost luate în discuție în privința rolului lor de predictor al instabilității plăcii de aterom. Acești markeri includ proteina C reactivă, interleukinele, P-selectina, factorul de necroză tumorală, fibrinogenul, etc.

Proteina C reactivă, sintetizată la nivel hepatic, ca răspuns la eliberarea de citokine celulare (în principal IL-6 și TNF) constituie cel mai puternic marker inflamator de risc cardiovascular. Datele actuale acumulate până în prezent susțin ipoteza că această proteină cu rol în inflamație, și în special fracțiunea sa de înaltă senzitivitate – hsPCR, poate fi considerată un puternic factor predictor pentru evoluția ulterioară a pacienților cu boală coronariană, în special a formelor acute, dar și a accidentelor vasculare cerebrale la indivizi considerați inițial sănătoși. S-a propus chiar ca acest marker inflamator să se adauge determinării profilului lipidic în evaluarea globală a riscului cardiovascular. Valoarea predictivă a PCR este considerată mai importantă la femei care au în mod normal nivele serice mai ridicate decât ale bărbaților, o creștere de peste 25% a PCR serice fiind de natură să

antreneze o creștere de peste 5 ori a riscului unui accident coronarian acut.^{39,40} Un număr important de studii au punctat rolul aterogenetic important jucat de nivelele crescute de PCR la femei.^{40,46}

În *Women's Health Study* s-au observat nivele ridicate de PCR la femeile posmenopauză care au dus la evenimente cardiovasculare. Într-un alt studiu prospectiv condus pe parcursul a trei ani, în care s-au urmărit peste 28.000 de femei aflate în postmenopauză, s-a demonstrat că față de alți markeri ai inflamației hsPCR a avut cele mai semnificative valori predictive pentru evenimentele coronariene.⁴⁰ Astfel, s-a putut efectua clasificarea femeilor în grupe cu risc coronarian crescut sau scăzut chiar și pentru cele cu valori scăzute ale LDL-colesterolului. Există evidențe în plus pentru faptul că nivelul PCR este cu atât mai crescut cu cât severitatea bolii coronariene este mai mare.⁴⁶

Fibrinogenul participă la agregarea plachetară și este substratul pentru formarea fibrinei. El acționează de asemenea ca și reactant de fază acută inflamatorie fiind constant după producerea ischemiei sau necrozei miocardice. Multiple studii prospective au observat existența unei corelații între nivelul fibrinogenului plasmatic și boala coronariană.^{29,55}

Un studiu suedez efectuat pe femei sub 65 de ani a identificat nivele crescute de fibrinogen ca predictor independent pentru boala coronariană în special la femeile premenopauză dar și la cele postmenopauză. Autorii au emis ipoteza că riscul apreciabil crescut la femeile înainte de menopauză este consecința unui pronunțat proces inflamator al peretelui vascular. O altă constatare a studiului a fost că valoarea prognostică a nivelelor de fibrinogen este mai mare când importanța altor determinanți ai riscului cardiovascular este scăzută. S-a arătat că la femei fibrinogenul este un factor de risc independent pentru boala coronariană și că importanța sa prognostică este mai mare la femeile înainte de menopauză la care, în mecanismul declanșării sindroamelor coronariene acute, trombogeneză este mai importantă decât aterogeneza.^{13,55} Asocierea dintre fibrinogen și alți factori de risc mărește considerabil riscul cardiovascular.

Factorii coagulării

Câteva studii epidemiologice au sugerat o asociere între riscul coronarian și nivelele plasmatică și/sau activitatea unor factori ai coagulării, cum ar fi alături de fibrinogen factorul VII, considerat predictor al infarctului miocardic, inhibitorul de tip 1 al activatorului plaminogenului – PAI-1, asociat cu riscul crescut de infarct miocardic recurent. Este dovedit că acești factori ai coagulării, la fel ca și funcția endotelială, sunt importanți în legătură cu trombogeneză și boala coronariană în special la femei.

Ca un antagonist al activatorului tisular al plasminogenului, PAI-1 reprezintă un factor central în refacerea echilibrului între coagulare și fibrinoliză. Câteva studii au descris nivele similare atât la bărbați cât și la femei. Totuși, femeile sănătoase cu nivele

crescute de estrogeni și femeile sub terapie de substituție hormonală au nivele de PAI-1 mai scăzute decât cele ce nu iau hormoni. Femeile diabetice prezintă valori mai crescute decât bărbații diabetici. Au existat numeroase constatări că PAI-1 este asociat, în special la femei, cu evenimente coronariene acute. În cazurile în care boala coronariană este manifestă PAI-1 este mai crescut la femei comparativ cu bărbații. Din moment ce nivele crescute de PAI-1 ridicate apar în legătură și cu rezistența la insulină, se ridică problema dacă PAI-1 joacă un rol cauzal ca factor de risc aterogen sau mai curând ca și un indicator al unui sindrom de rezistență la insulină mai pronunțat la femei.

Factorul VII a fost în ultimii ani subiectul discuțiilor ca fiind potențial factor de risc cardiovascular. Diverse studii au arătat o asociere între nivelele factorului VII și riscul cardiovascular în special la bărbați. La femei, datele disponibile sunt puține.

Factori genetici

Boala cardiacă ischemică este multifactorială și poligenică, la constituirea tabloului ei clinic contribuind o multitudine de factori. La rândul său, fiecare factor de risc independent, spre exemplu: colesterolemia, fibrinogenemia, nivelele crescute de homocisteină, este multifactorial și poligenic. Răspunsul imun și antiinflamator este modulată de asemenea prin factori genetici. Sunt estimate astfel peste 400 de gene. Orice mutație specifică la nivelul genelor codante ale factorilor de risc va avea un efect asupra nivelului factorului respectiv, existând însă numeroși alți factori de mediu care exacerbează sau diminuează nivelul de risc al acestuia.

Dintre factorii de risc genetici, cei mai studiați au fost polimorfismul genetic al enzimei de conversie a angiotensinei II și al receptorului AT₁, mutația la nivelul genei codante a metilentetrahidrofolatului, polimorfismul genei receptorului GP IIb/ IIIa, mutațiile la nivelul trombomodulinei, etc.^{2,16,32}

Contraceptive orale

Problema amplificării riscului coronarian prin folosirea preparatelor estroprogestative în scop anticoncepțional a suscitat multiple discuții în special în perioada de început, când s-a constatat că acest risc poate crește de 2 - 4 ori. Aceste prime rezultate au fost surprinzătoare, cunoscute fiind efectele protectoare cardiovasculare ale estrogenilor. Se pare că dozele de estroprogesteroni mult mai mari decât cele fiziologice, necesare contracepției, au efecte contrare celor fiziologice, în special asupra metabolismului lipidic și glucidic, cât și asupra hemostazei. De aceea, a crescut pe de o parte riscul de tromboze venoase, dar și cel de boală coronariană.

De-a lungul timpului aceste considerații s-au modificat și studiile recente¹² nu mai semnalează diferențe semnificative în ceea ce privește incidența bolii coronariene la femeile ce folosesc contraceptivele orale față de cele ce nu le utilizează.

Explicațiile acestui fenomen constau în faptul că progresele farmacologice au permis obținerea unor

preparate care combină minidoze de etinilestradiol cu progestative de generația a 3-a desogestrel, gestoden, norgestim, noretindron, ceea ce nu le mai modifică substanțial efectele benefice cardiovasculare.

Respectarea contraindicațiilor anticoncepționalelor orale: dislipidemii, diabet zaharat, antecedente de flebită, tromboembolism, boală coronariană, HTA, de asemenea fumatul, obezitatea, vârsta peste 35 ani, capabile să crească riscul bolii coronariene, astfel dacă se respectă aceste condiții, contraceptivele orale nu mai reprezintă factor de risc al bolilor cardiovasculare.

Menopauza – factor de risc cardiovascular

Faptul că prevalența bolii coronariene la femei până la 50 de ani este apreciabil mai mică decât la bărbați, și că apariția bolilor cardiovasculare crește semnificativ după menopauză, sugerează că deficitul natural de estrogeni este implicat într-o relație cauzală, și că menopauza merită luată în discuție ca factor de risc aterogen.¹⁷ Un număr de studii au raportat că există un risc crescut de boală coronariană la femeile cu menopauză prematură naturală, dar în special la cele cu menopauză indusă chirurgical prin ovariectomie bilaterală.

Studii epidemiologice prospective, realizate pe sute de mii de femei urmărite între 6-20 ani, studiul *Framingham*, studiul din *Tel Aviv* sau al lui *Van Der Schoot*, au evidențiat creșterea riscului de boală coronară între 3-5 ori la femeile peste 55-60 de ani, și chiar de peste 7 ori dacă ele au fost ovariectomizate înainte de 35 de ani. Aceste date evident ridică problema pierderii imunității relative față de boală coronariană, de care au beneficiat până la menopauză.⁴⁹ S-a demonstrat clar creșterea incidenței bolilor cardiovasculare la sexul feminin după instalarea menopauzei fiziologice ori iatrogene, ceea ce chiar și în contextul creșterii incidenței în această perioadă de vârstă a altor factori de risc cardiovascular: hipertensiune, intoleranță la glucoză, obezitate, etc., face ca menopauza, definită prin scăderea brutală a secreției hormonale și în special a secreției de estrogeni, să reprezinte un risc particular în producerea bolii coronariene.³³

Menopauza este însoțită de alterări metabolice și biochimice: creșterea colesterolului total, LDL-cholesterolului și trigliceridelor, precum și scăderea valorilor HDL-cholesterolului. Se afectează metabolismul glucidic în sensul creșterii nivelului glucozei sanguine și a scăderii sensibilității la insulină. Are loc activarea procoagulării cu valori crescute ale fibrinogenului și PAI-1. În cursul menopauzei pare să apară disfuncția endotelială. Alterările asociate menopauzei sunt aproape exclusiv considerate ca factori de risc aterogeni, fiind în cea mai mare parte datorate deficitului de estrogeni.

În concluzie, putem afirma că aceleași riscuri cardiovasculare se aplică în principal atât la femei cât și la bărbați. Există cu toate aceste diferențe între genuri, explicate într-o anumită măsură prin scăderea nivelului hormonilor estrogeni, îndeosebi după menopauză.

Astfel, la femei:

- prevalența factorilor de risc cardiovascular este în continuă creștere,
- importanța colesterolului total este mai scăzută decât la bărbați, în schimb HDL-colesterolul este considerat un factor de risc independent semnificativ,
- trigliceridele reprezintă un factor de risc major la femei,
- hipertensiunea arterială este factor de risc pentru ambele sexe cu impact probabil mai scăzut la femei,
- fumatul este cauză de boală coronariană, în schimb rata de abandonare la femei este mai mică decât la bărbați,
- diabetul zaharat este un factor de risc mai sever la femei,
- proteina C reactivă este un factor de risc la ambele genuri, cu creștere a riscului în timpul unei terapii de substituție
- menopauza este considerată factor de risc cardiovascular în special dacă se instalează prematur sau dacă este indusă artificial.

BIBLIOGRAFIE

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - *Peripheral arterial disease in people with diabetes*, Diabetes Care, 2003, 26:3333-3334.
2. ANDERSON JL, CARLQUIST JF, MORRISON LINDA et al - *Angiotensin-converting enzyme genotypes and risk for myocardial infarction in Women*, J Am Coll Cardiol, 1998, 31:790-796.
3. AORI I, AOKI N, KAWANO K et al - *Platelet - dependent thrombin generation in patient with hyperlipidemia*, J Am Coll Cardiol, 1997, 30:191-196.
4. ARNETT DK, MCGOVERN PG, JACOBS DR et al - *Fifteen-year trends in cardiovascular risk factors (1980- 1982 through 1995-1997): the Minnesota Heart Survey*, Am J Epidemiol, 2002, 156:929-935.
5. AUSTIN M, HOKANSON JE, EDWARD LK - *Hipertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor*, Am J Cardiol, 1998, 81:7.
6. AUSTIN M, HOKANSON JE - *Plasma triglycerides: an independent risk factor for cardiovascular disease*. Issues in Preventive Cardiology, 1998, 1:2-6.
7. BANKA CL - *High density lipoprotein and lipoprotein oxidation*, Curr Opin Lipidol, 1996, 7:139.
8. BARUA RS, AMBROSE JA, EALES-REYNOLDS S et al - *Heavy and light cigarette smokers have similar dysfunction of endothelial vasoregulatory activity*, J Am Coll Cardiol, 2002, 39:1758-1763.
9. BITTNER V, OPARIL S - *Hypertension*, in: Douglas PS(ed): *Cardiovascular Health and Disease in Women*, Philadelphia, WB Saunders 1993, 63.
10. BRAUNWALD E, ZIPES D, LIBBY P - *Heart disease. A Textbook of cardiovascular medicine. 6th edition*, WB Saunders Company 2001, Cap 35, 1114-1219.
11. CARR MC, KIM KH, ZAMBON A et al - *Changes in LDL density across the menopausal transition*, J Invest Med, 2000, 48:245-50.
12. DUNN N, THOROGOOD M, FARAGHER B et al - *Oral contraceptive and myocardial infarction: Results of the MICA case control study*, BMJ, 1999, 318:1579.
13. ERIKSSON M, SCHENELE-GUSTAFSSON K, EGDBERG N et al - *Fibrinogen is an independent risk factor for coronary heart disease in women: report from the Stockholm Study in women*, ACC-46th Annual Scientific Session, 1997, march 16-19, Anaheim, USA.
14. FONTAINE KR, REDDEN DT, WANG C et al - *Years of life lost due to obesity*, JAMA, 2003, 289:187.
15. FRIED LP, BECKER DM - *Smoking and cardiovascular disease*, in: Douglas PS(ed): *Cardiovascular health and Disease Women*, Philadelphia, WB Saunders, 1993, 217.
16. GEEN FR, WATKINS H - *Genetic association studies in coronary disease: the case of GPIIb-IIIa polymorphisms*, Eur Heart J, 1999, 20:706.
17. GOHLKE-BARWOLF C - *Coronary artery disease is a menopause a risk factor?* Basic Res Cardiol, 2000, 95:1777-1783.
18. GUEYFFIER F, BOUITTIE F, BOISSEL JP et al - *Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials*, Ann Intern Med, 1997, 126:761-767.
19. HE J, WHITTON PK - *Passive cigarette smoking increases risk of coronary heart disease*, Eur Heart J, 1999, 20:1764.
20. HENNEKENS CH, EVANS D, PETO R - *Oral contraceptive use, cigarettes smoking and myocardial infarction*, Br J Family Planning, 1979, 5:66.
21. HU FB, STAMPFER MJ, SOLOMON CG et al - *Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women*, Ann Intern Med, 2001, 134:96-105.
22. HU FB, STAMPFER MJ, SOLOMON CG et al - *The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up*, Arch Intern Med, 2001, 161:1717-1723.
23. JACOBS DR, MEBAN IL, BANGDIWALA SI et al - *High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Prevalence Study*, Am J Epidemiol, 1990, 131:32-47.
24. KANNEL WB - *Risk stratification in hypertension: new insight from the Framingham Study*, Am J Hypertens, 2000, 13:3S-10S.
25. KEIL U - *Coronary artery disease: the role of lipids, hypertension and smoking*, Basic Res Cardiol, 2000, 95:1/52-1/58.
26. LEE WL, CHEUNG AM, CAPE D - *Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies*, Diabetes Care, 2000, 23:962-968.
27. LEYVA F, SPENCER C, PROUDLER AJ et al - *Insulin resistance in postmenopausal women with coronary artery disease*, Eur Heart J, 1999, 20:144.
28. LEYVA F, SPENCER C, PROUDLER AJ et al - *The metabolic syndrome of cardiovascular disease risk in middle-aged men, postmenopausal women*, Eur Heart J, 1999, 20:655-656.
29. MA J, HENNEKENS CH, RIDKER PM et al - *A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians Health Study*, J Am Coll Cardiol, 1999, 33:1347.
30. MANSON JE, STAMPFER MJ, WILLET WC et al - *Physical activity and incidence of coronary heart disease and stroke in women*, Circulation, 1995, 91:927.
31. MARON DJ - *The epidemiology of low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with and without coronary artery disease*, Am J Cardiol, 2000, 86:11-14.
32. MCCABE CH, PRORMJ, FRAULINI T et al - *Gender differences between patients with acute myocardial infarction, non-Q wave myocardial infarction, and unstable angina. Results from TIMI-II*, J Am Coll Cardiol, 1993, 21:271.
33. MURABITO JM - *Women and cardiovascular disease. Contribution from the Framingham Heart Study*, J Am Med Assoc, 1995, 59:35-36.
34. NANCHAHAL K, ASHTON WD, WOOD DA - *Association between blood pressure, the treatment of hypertension and cardiovascular risk factors in women*, J Hypertens, 2000, 18:833-841.
35. OLSON MB, KESLEY SF, BITTNER V et al - *Weight cycling and high-density lipoprotein cholesterol in women: evidence of an adverse effect: a report sponsored from the NHLBI-sponsored WISE study. Women Ischemia Syndrome Evaluation Study Group*, J Am Coll Cardiol, 2000, 36:1565-1571.

36. PACIFIC STUDY GROUP – *Dose-dependent effects of folic acid on plasma homocysteine in a randomized trial conducted among 723 individuals with coronary heart disease*, Eur Heart J, 2002, 23:1509-1515.
37. RANA JS, MUKAMAL K, MORGAN JP et al – *Obesity and the risk of death after acute myocardial infarction*, EurHeart J, 2005, 147:841-846.
38. RICH-EDWARDS JW, MANSON JE, BURING JE – *The primary prevention of coronary heart disease in women*, N Engl Med, 1995, 332:1758-1766.
39. RIDKER PM, BURING JE, SHIH J et al – *Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women*, Circulation, 1998, 98:731-733.
40. RIDKER PM, HENNEKENS CH, BURING JE et al – *C-reactive protein and others markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease in women*, N Engl J Med, 2000, 342:836-840.
41. ROBINSON K – *Homocysteine and vascular disease*, Eur Heart J, 2002, 23:1482-1484.
42. SCHULTE H, VON ECKARDSTEIN A, CULLEN P – *Obesity and cardiovascular risk*, Herz, 2001, 26:170-177.
43. SCHULTE MB, RIMM EB, LI T et al – *C-Reactive protein and incident cardiovascular events among men and women with diabetes*, Diabetes Care, 2004, 27:889-894.
44. SHLIPAK MG, SIMON JA, VITTINGHOFF E et al – *Estrogen and progestin, lipoprotein(a) and the risk of recurrent coronary heart disease event after menopause*, JAMA 2000, 283: 1854-1952.
45. STAMLER J, WENTHWORTH D, NEATON JD – *The MRFIT research group. Is relationship between serum cholesterol and risk premature death from coronary heart disease continous and graded*, JAMA, 1996, 256:2823-2827.
46. TATARU MC, HEINRICH J, JUNKER R et al – *C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris*, Eur Heart J, 2000, 21:1000-1008.
47. TIERNEY WM, BRUNT M, KENESTERSON J et al – *Quantifying risk of adverse clinical events with one set of vital signs among primary care patients with hypertension*, Ann Fam Med, 2004, 2:209.
48. VAN BERKEL T, BOESMAN HV, DECKERSAND J et al – *Registration and management of smoking behavior in patients with coronary artery disease*, Eur Heart J, 1999, 20:1630-1637.
49. VAN DER SCHOUW YT, VANDERGRAAF Y, BANGA JD et al – *Age at menopause as a risk factor for the cardiovascular mortality*, Lancet, 1996, 347:714.
50. VERHOEF P, MELEADY R, DALY LE and the European COMAC Group – *Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease*, Eur Heart J, 1999, 20:1234.
51. WELTY FK – *Cardiovascular disease and dyslipidemia in women*, Arch Intern Med, 2001, 161:514-522.
52. WHO MONICA PROJECT – *Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project*, Circulation, 1994, 90:583.
53. WILLIAM BK – *Coronary heart disease risk in people 65 years of age and older*, Prog Cardiovasc Nurs, 2003, 18:135-140.
54. WILLET WC, GREEN A, STAMFER MJ et al – *Relative and absolute excess risk of coronary heart disease among women who smoke cigarettes*, N Engl J Med, 1987, 317:1303.
55. WOODWARD M, LOWE GD, RUMLEY A et al – *Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-age men and women: The Scottish Heart Health Study*, Eur Heart J, 1998, 19:55.
56. WORZ CR, BOTTORF M – *Trating dyslipidemic patients with lipid-modifying and combination therapies*, Pharmacotherapy, 2003, 23:625-637.

Primul deceniu de anestezie generală în Clinica ORL Târgu-Mureș

C.Drașoveanu¹, Luminița Cîmpeanu², Bianca Oltean³

În perioada 1995 - 2005 anestezia generală practică zilnic de primul medic anestezist angajat al clinicii a permis un salt calitativ substanțial în abordarea cazuisticii Clinicii ORL din Târgu Mureș, cazuistică din care cel puțin două capitole sunt fundamentale: 1. adenoamigdalectomiile la copil, care nu mai necesitau legarea de scaun a micului pacient și operarea în anestezie locală 2. directoscopia și microchirurgia laringiană fără de care abordarea eficientă a diagnosticului și tratamentul cancerului de laringe ar fi imposibile.

Un deceniu de experiență chirurgicală ORL în anestezie generală permite identificarea unor particularități ale anesteziologiei în domeniul otorinolaringologiei.

Lucrarea prezintă particularitățile (avantaje și dezavantaje) utilizării substanțelor anestezice moderne în domeniul chirurgical ORL și tehnici specifice de anestezie generală aplicabile bolnavilor cu probleme ORL.

Se fac referiri atât la patologia adultului cât și a copilului, fiind totodată prezentate succint principalele modalități de abordare anesteziologică din urgențele ORL.

Cuvinte cheie: adenoamigdalectomia, directoscopie, microchirurgie laringiană, tehnici de anestezie la ORL

Between 1995 - 2005, due to general anesthesia practised daily by an employed anesthesiologist, the approach to ENT pathology improved substantially in the ENT Clinic, Targu-Mures. Two chapters of this pathology changed fundamentally:

1. adenotonsillectomies in children, little patients are not tied up anymore and subjected to local anesthesia surgical procedure and 2. directoscopy and laryngeal microsurgery, the lack of these procedures making impossible the efficient approach in diagnosis and treatment of the laryngeal cancer.

A decade of ENT surgical experience in general anesthesia allows the identification of the particularities of anesthesiology in this surgical field.

This paper presents the characteristics (advantages and disadvantages) of using modern anesthetics in the ENT surgical field together with specific general anesthesia techniques applicable to ENT patients.

The authors refer to adult and pediatric ENT pathology, also presenting the main anesthesiology techniques in ENT emergencies.

Key words: adenotonsillectomy, directoscopy, laryngeal microsurgery, anesthesiology techniques in ENT

În aprilie 1995 s-a publicat primul post de medic specialist anesteziolog al Clinicii ORL Târgu-Mureș.

În această perioadă anestezia generală a permis un salt calitativ substanțial în abordarea cazuisticii ORL din care cel puțin două capitole sunt fundamentale:

-De la adenoamigdalectomia copilului practică în anestezie locală cu legarea de scaun a micului pacient (Figura 1) s-a trecut la amigdalectomia în anestezie generală (Figura 2)

-De la procedeul clasic învechit al indirectoscopiei laringiene (Figura 3) s-a trecut directoscopia laringiană în anestezie generală (Figura 4) fără de care abordarea

eficientă a diagnosticului și tratamentul cancerului de laringe ar fi imposibile.

Evaluarea cantitativă a chirurgiei ORL abordate prin anestezia generală în perioada ultimului an (2005), arată pentru adulți (Tabelul I) un număr de 1444 cazuri iar pentru copii în același an 2005 un număr de 1055 cazuri.

Un deceniu de experiență chirurgicală ORL în anestezie generală permite identificarea unor particularități ale anesteziologiei în domeniul otorinolaringologiei.^{4,5}

În cele ce urmează vom prezenta aspecte de anesteziologie grefate pe specificul ORL.

Tehnicile de anestezie generală în otorinolaringologie

Anestezia pentru chirurgia ORL ridică numeroase probleme medicului anestezist. Acest capitol anestezic

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

² Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș, Compartimentul ATI-ORL

³ Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș

Adresa de corespondență: Prof. dr. Drașoveanu Constantin, Clinica ORL Târgu-Mureș, Strada Gh. Marinescu 34, 540140, Târgu-Mureș, Județul Mureș

deservește o varietate de proceduri chirurgicale, de la chirurgia laser a corzilor vocale și rezecții largi de tumori maligne cu localizare la cap și gât până la delicata microchirurgie a urechii sau chirurgia funcțională endoscopică a nasului și sinusurilor paranasale.



Figura 1. Adenoamigdalectomia la copil în anestezie locală, până în anul 1995

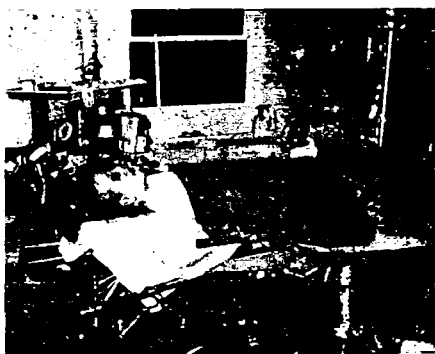


Figura 2. Adenoamigdalectomia la copil, în anestezie generală începând din anul 1996



Figura 3. Laringoscopia indirectă, în anestezie locală de contact, pentru ablații și biopsii laringiene.

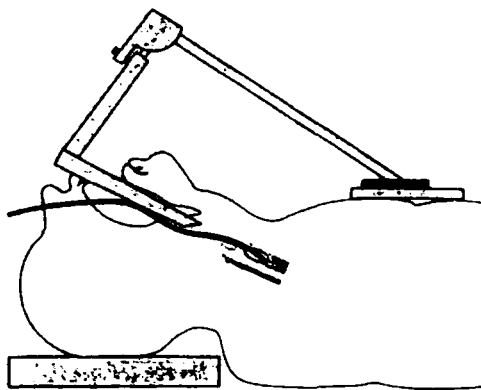


Figura 4. Reprezentarea schematică a directoscopiei laringiene, în anestezie generală, la Clinica ORL Târgu-Mureș începând cu 1996

În plus, marea majoritate a procedurilor chirurgicale ORL azi pot fi executate ca și "chirurgie de o zi", cu bolnavul internat și externat în ziua intervenției, solicitând în plus abilitățile anestezistului de rezolvare rapidă a tuturor problemelor preoperatorii dar și de asigurare a unei recuperări postanestezice rapide și lipsită de efecte secundare care să temporizeze externarea.

Inducția anesteziei generale în ORL se poate executa cu orice agent hipnotic intravenos – thiopental, propofol, ketalar – dar și pe cale inhalatorie, folosind agenții halogenați halotan sau, preferabil, sevofluran. Hipnoticului i se asociază în anumite doze un derivat opiaceu și un relaxant muscular, după care se pot efectua directoscopia laringiană și intubația oro-traheală.

Dacă în vederea menținerii anesteziei se practică ventilația asistată sau controlată este necesară o sondă traheală cu balon gonflabil. Este preferată calea de intubare oro-traheală și este obligatorie securizarea riguroasă a sondei.¹

Anestezia generală pentru patologia cervicală

Obstrucția căilor aeriene superioare prin procese tumorale reprezintă o problemă anestezică majoră; etilismul cronic și tabagismul – întâlnite deseori la acești pacienți – sunt factori care pot influența atitudinea anestezică (Tabelul II).

Preoperator se va încerca evaluarea cât rapidă a funcției ventilatorii a pacientului (examen fizic al toracelui și regiunii cervicale, pulsoximetrie, gazometrie sanguină, eventual radiografie toracică). *Nu se administrează premedicație sedativă la bolnavul cu obstrucție severă a căilor aeriene superioare.*

Dacă disfuncția ventilatorie este atât de severă preoperator încât se presupune că pacientul nu va putea

Tabelul I. Anestezia generală salt calitativ în abordarea cazuisticii ORL 1996 - 2006

Anestezia generală → salt calitativ substanțial în abordarea cazuisticii O.R.L.

capitole fundamentale:

- adenoamigdalectomiile la copil
- directoscopia și microchirurgia laringiană

2005 - intervenții în anestezie generală:

- 1444 adulți
- 1055 copii

Tabelul II. Tehnici de anestezie generală în otolaringologie

Anestezia generală pentru patologia cervicală tumorală - principii

- *Nu se administrează premedicație sedativă la bolnavul cu obstrucție severă a căilor aeriene superioare.*
 - esențială preoxigenarea riguroasă a bolnavului cu oxigen 100%
 - substanța anestezică administrată IV (propofol, thiopental) se va injecta lent și în doză minimă, până în momentul pierderii conștiinței de către pacient, cu *păstrarea respirației spontane a acestuia. Dacă în continuare este posibilă ventilarea bolnavului pe mască, se permite administrarea de suxamethoniū pentru facilitarea intubației traheale.*

Nu se va tenta intubația traheală la bolnavul cu tumoră obstructivă dezvoltată în zona faringo-laringiană și insuficiență respiratorie severă decât în prezența echipei chirurgicale ORL pregătită pentru traheostomie de urgență.

Tabelul III. Atitudinea ATI în hemoragiile din sfera O.R.L. - principii

Epistaxis

Hemoragii postadenoamigdalectomie

Hemoragii din fibromul nasofaringian operat sau neoperat

Hemoragia din tumorile de părți moi (hipofaringe, amigdale, baza limbii

supravegherea clinică intensivă este obligatorie

- frecvență cardiacă
- presiunea arterială
- frecvența respiratorie și modelul respirator
- culoarea și temperatura tegumentelor
- diureza
- electrocardiograma

investigații de laborator: hemograma, grup sanguin, Rh
 coagulograma completă

reechilibrarea volemică: coloizi, cristaloiți, sânge

fi ventilat după pierderea stării de conștiință (de exemplu, bolnavul treaz nu poate respira deloc în decubit dorsal), medicul anestezist NU va utiliza în inducție curara sau opiaceu. Dacă se anticipează intubație vigală, la anestezia de contact a cavității bucale și laringelui se va asocia obligatoriu un agent anticolinergic. Este esențială preoxigenarea riguroasă a bolnavului cu oxigen 100% timp de câteva minute înainte de orice încercare de manipulare a căilor aeriene ale acestuia. Substanța anestezică administrată IV (propofol, thiopental) se va injecta lent și în doză minimă, până în momentul pierderii conștiinței de către pacient, cu păstrarea respirației spontane a acestuia. Dacă în continuare este posibilă ventilarea bolnavului pe mască, se permite administrarea de suxamethoniū pentru facilitarea intubației traheale. Dacă nu, anestezia va fi aprofundată treptat prin administrarea de

anestezice inhalatorii (sevofluran sau halotan plus protoxid de azot) până când este posibilă laringoscopia directă. Medicul anestezist va examina astfel regiunea glotică stabilind reperele necesare pentru asigurarea succesului intubației traheale.

Nu se va tenta intubația traheală la bolnavul cu tumoră obstructivă dezvoltată în zona faringo-laringiană și insuficiență respiratorie severă decât în prezența echipei chirurgicale ORL pregătită pentru traheostomie de urgență. Ocazional se poate face traheostomie de necesitate în anestezie locală.

În timpul intubației este nevoie de atenție pentru a nu se traumatiza aria neoplazică și a se evita astfel sângerarea, de aceea se utilizează adesea o canulă de intubație mai mică decât în condiții normale și pe cât posibil o canulă flexometrică.^{4,6,7}

Atitudinea ATI în hemoragiile din sfera ORL

Hemoragiile își au locul lor bine definit în cadrul urgențelor ORL și sunt reprezentate cel mai frecvent prin epistaxisuri, hemoragii postadenoamigdalectomie, hemoragia din fibromul nasofaringian operat sau neoperat, hemoragia din tumorile de părți moi (hipofaringe, amigdale, baza limbii) care invadează structuri vasculare importante ale regiunii cervicale (Tabelul III).

În cazul necesității administrării unei anestezii generale pentru efectuarea hemostazei se impune aplicarea strictă a unor măsuri care să prevină apariția unor incidente/accidente de cauză anestezică și care să precipite starea și așa precară a pacientului^{2,4,5,6}:

- medicația în scop preanestezic nu-și găsește locul într-o asemenea categorie de urgență dat fiind riscul hipotensiunii arteriale și al depresiei respiratorii precum și necesitatea de a acționa rapid și eficace

- din momentul sosirii în sala de operație se monitorizează ECG, alura ventriculară, presiunea arterială, SpO₂

- pregătirea pentru intubație presupune asigurarea unei surse puternice de aspirație, a cel puțin 3 sonde de intubație de calibre diferite și a cel puțin două lame de laringoscop de dimensiuni diferite

- intubația traheală (care se va face pe cât posibil după resuscitarea volemică a pacientului) necesită poziționarea pe masa de operație în ușor Trendelenburg. După preoxigenare pe respirație spontană se administrează lent o doză redusă de agent hipnotic (ketamină 1-1,5mg/kg, propofol 2-2,5mg/kg, thiopental 2-3 mg/kg) titrat în funcție de efect și urmat de succinilcolină 1mg/kg. Având în minte permanent riscul de stomac plin, presiunea pe cricoid este obligatorie în timpul manevrei de laringoscopie, chiar dacă vizualizarea glotei este mai dificilă astfel.

Inducția inhalatorie pe mască cu concentrații mari de sevofluran sau halotan nu este o opțiune acceptabilă la pacienții cu hemoragie persistentă masivă cu punct de plecare în căile respiratorii superioare, existând riscul inundății bronșice cu sânge înainte ca sonda traheală să poată fi introdusă în trahee.

Se va avea în vedere riscul precipitării unei hipotensiuni arteriale severe cu apariția unei stări de insuficiență cardiacă sau stop cardiorespirator, consecință a hipovolemiei incomplet compensată și accentuată de o serie de acțiuni ale substanțelor anestezice (vasodilatația, depresie miocardică, diminuarea reactivității vaselor sanguine). Această situație poate să apară îndeosebi la pacienții copii, în sângerările care apar în primele ore după amigdalectomie sau adenoidectomie.³

Menținerea anesteziei se poate face, funcție de parametrii hemodinamici ai pacientului, cu sevofluran 1,5 – 2,5% și fentanyl 1-2mcg/kg. La pacienții cu dezechilibru volemic sever la momentul debutului operației, ketamina este anestezicul preferat și pentru menținerea anesteziei (0,25mg/kg). Utilizarea curarelor în menținere nu este necesară de obicei la copii, pentru

pacienții adulți folosindu-se curare cu acțiune scurtă-medie în doză adaptată stării pacientului și tipului intervenției (atracurium 0,3-0,5mg/kg, rocuronium 0,3-0,6 mg/kg). Scopul este tolerarea canulei de intubație de către bolnavul adult pe parcursul intervenției. Stomacul va fi golit printr-o sondă oro – gastrică cu lumen larg. Bolnavul nu va fi detubat niciodată pe masa de operație ci după poziționarea bolnavului în salonul de urmărire postanestezică, în poziție de siguranță (decubit lateral, capul bolnavului pe planul patului). Este preferabil ca detubarea să fie temporizată până la trezirea bolnavului.

Atitudinea ATI în insuficiența respiratorie acută prin obstrucția căilor respiratorii superioare – supraglotice și glotice

Obstrucția căilor aeriene superioare la copil este una dintre cele mai dramatice urgențe pediatrice, putând să conducă la exitus în decurs de câteva ore de la instalare. O asemenea stare de extremă urgență are o etiopatogenie extrem de variată, fiind condiționată de vârsta pacientului ca și de nivelul la care se produce obstrucția (nazal, supralaringian, laringian). Îngrijirea adecvată a unui astfel de caz presupune existența în spital a unei echipe (pediatru, ORL-ist, anestezist) cu experiență în îngrijirea căilor respiratorii la sugăr și copil.

La adult obstrucția acută a căilor respiratorii superioare se întâlnește mai rar, fiind produsă fie prin corp străin (alimentar sau nealimentar) aspirat în trahee, fie în urma unei traume la nivel cervical-cefalic. Probleme deosebite ridică medicului anestezist și obstrucția prin procese tumorale dezvoltate în faringe – hipofaringe – laringe, patologie în care insuficiența respiratorie se instalează gradat dar de multe ori pacienții se prezintă la medic de urgență în momentul în care dificultatea vehiculării aerului este extremă și intubarea traheei – uneori imposibilă.⁷

Epiglotita acută este una dintre cele mai temute afecțiuni de cauză infecțioasă întâlnită la copil, rezultat al infecției cu *Haemophilus influenzae* tip B. Evoluția bolii poate fi extrem de rapidă, mergând de la senzația de gât dureros la obstrucție și insuficiență respiratorie severă sau exitus, atunci când diagnosticul precum și terapia adecvată sunt întârziate. Incidența maximă se remarcă la copii cu vârste cuprinse între 2 și 7 ani.

Nu se va tenta vizualizarea directă a epiglotei la copilul neanesteziat, manevra urmând a fi efectuată numai în sala de operație. Pacientul cu compromitere severă a permeabilității căilor respiratorii va fi transferat urgent din unitatea de primire – urgențe în sala de operație însoțit în permanență de specialiștii ATI și ORL. Prezența părintelui în această situație poate calma un copil anxios și agitat.

În cele mai multe cazuri de epiglotită calea aeriană artificială este asigurată prin intubație traheală. În sala de operație este obligatorie verificarea prealabilă a prezenței echipamentului și personalului necesar pentru laringoscopie, bronhoscopie rigidă, traheostomie. Pacientul rămâne în poziție șezândă în timpul plasării monitorilor (esențiale – pulsoximetria, stetoscop

Tabelul IV.1 Managementul anestezic în extracția corpului străin traheobronșic

Probleme	
-	controlul căilor aeriene
-	extracția propriu-zisă
-	stomacul plin
Inducția anestezică:	
-	intravenos (la copilul cu stomac plin), în secvență rapidă, cu presiune pe cricoid la intubație și asocierea de anticolinergic
-	inhalator, pe mască (când stomacul este gol), folosind sevofluran sau halotan și oxigen 100%
Menținerea anesteziei	
-	să fie cu respirație spontană a pacientului, fie cu ventilație controlată.
-	se va avea în vedere faptul că iritabilitatea căilor aeriene la acești copii este mult accentuată, fiind necesară administrarea în zona glotică și pe mucoasa traheală de lidocaină 3-4 mg/kg, în încercarea de a suprima reflexele căilor aeriene și e a preveni tusea și bronhospasmul

Tabelul IV.2. Probleme intranestezice în extracția corpului străin traheobronșic

Probleme intraanestezice:	
-	Bronhospasmul → aprofundarea anesteziei (creșterea concentrației de anestezic inhalator), nebulizarea de albuterol sau administrarea intravenoasă de bronhodilatatoare)
-	Aritmii de gravitate variabilă → izofluran sau sevofluran, asigurarea oxigenării eficiente, ameliorarea schimburilor ventilatorii și administrarea intravenoasă de lidocaină 1,5 mg/kg.
-	edemul căilor respiratorii superioare și stridorul → administrarea inhalatorie de adrenalină racemică și intravenoasă de corticosteroizi (dexametazonă 0,5-1 mg/kg).

precordial). Inducție anestezică inhalatorie se face cu oxigen 100% și sevofluran în concentrație crescută progresiv. După pierderea stării de conștiență se montează cateterul IV periferic și se poziționează pacientul în decubit dorsal. Laringoscopia și intubația traheală se realizează fără curarizare iar diametrul sondei de intubație trebuie să fie mai mic cu cel puțin 0,5mm decât cel ales în mod obișnuit.

După examinarea ORL a pacientului se va înlocui sonda orotraheală cu una nazotraheală (mai bine tolerată), iar pacientul va fi transferat într-o unitate de Terapie Intensivă Pediatrie. Antibioterapia va fi inițiată numai după recoltarea de probe microbiologice din regiunea glotică precum și de probe pentru hemocultură. Detubarea copilului este tentată de obicei după 48 – 72 de ore, în sala de operație, după ce inspectarea laringelui cu ajutorul fibroscopului flexibil confirmă reducerea edemului epiglotei și al țesuturilor înconjurătoare.

Managementul anestezic în extracția corpului străin traheobronșic

Principalele probleme care se pun în managementul anestezic din extracția corpurilor străine traheobronșice sunt: controlul căilor aeriene, extracția propriu-zisă și stomacul plin. Prin consens se presupune întotdeauna prezența stomacului plin, acționându-se cu precauțiile de rigoare. Extracția corpului străin traheobronșic va fi efectuată în regim de urgență, temporizarea putând agrava dezechilibrul respirator al pacientului (Tabelul IV.1).

Tehnica anestezică utilizată pentru procedura de extracție depinde de preferințele și experiența

chirurgului ORL precum și de preferințele și experiența anestezistului. Unii chirurghi sunt extrem de rapizi și talentați, necesitând 1-2 minute de hipnoză și paralizie a pacientului. Acestea se pot obține cu o anestezie intravenoasă cu propofol plus succinilcolină sau mivacurium. De cele mai multe ori, însă, anestezia pentru această procedură este mult mai complexă.¹

Inducția anestezică se realizează fie intravenos (la copilul cu stomac plin), în secvență rapidă, cu presiune pe cricoid la intubație și asocierea de anticolinergic, fie inhalator, pe mască (când stomacul este gol), folosind sevofluran sau halotan și oxigen 100%. Nu se va folosi protoxidul de azot, acesta putând accentua air-trappingul distal de locul obstrucției. Administrarea de substanță anticolinergică la inducție este obligatorie, ea contribuind la reducerea secrețiilor și potențarea bronhodilației bolnavului. În continuarea inducției, chirurgul ORL va introduce bronhoscopul rigid prin orificiul glotic, la acesta fiind atașat lateral circuitul anestezic. Este necesară administrarea de concentrații mari de anestezic inhalator (sevofluran, halotan) și oxigen 95%, ținând cont de diluarea acestora în aerul încăperi prin efect Venturi.

Menținerea anesteziei se poate realiza fie cu respirație spontană a pacientului, fie cu ventilație controlată. Se va avea în vedere faptul că iritabilitatea căilor aeriene la acești copii este mult accentuată, fiind necesară administrarea în zona glotică și pe mucoasa traheală de lidocaină 3-4mg/kg, în încercarea de a suprima reflexele căilor aeriene și de a preveni tusea și bronhospasmul. Asigurarea ventilației controlate este de multe ori dificilă date fiind obstacolul creat de

corpul străin la ventilația cu presiune pozitivă precum și pierderile mari de gaze pe lângă bronhoscopul rigid.

Intraanestezic se vor monitoriza cu atenție traseul ECG, SpO₂ și ETCO₂, hipoxia și hipercapnia necesitând retragerea frecventă a bronhoscopului din bronșii în trahee pentru a permite ventilație eficientă. Bronhospasmul va fi tratat prin aprofundarea anesteziei (creșterea concentrației de anestezic inhalator), nebulizarea de albuterol sau administrarea intravenoasă de bronhodilatatoare (Tabelul IV.2)

Anestezia superficială, hipoxia și hipercapnia pot determina apariția de aritmii de gravitate variabilă. Tratatamentul acestora presupune trecerea de la administrarea de halotan la izofluran sau sevofluran, asigurarea oxigenării eficiente, ameliorarea schimburilor ventilatorii și administrarea intravenoasă de lidocaină 1,5% mg/kg.

Sevofluranul și desfluranul au un coeficient redus de solubilitate sânge-gaz, din aceste motive profunzimea anesteziei în timpul acestei proceduri variază rapid odată cu modificarea ventilației pacientului. Pentru extracția corpurilor străine traheo-bronșici se preferă halotanul, acesta asigurând o profunzime relativ constantă a anesteziei.

În directoscopia laringiană se poate utiliza așa numita tehnică a "ventilației în jet". Avantajul acestei metode rezultă din aportul de oxigen cu presiune mare la capătul endoscopului, plămânii fiind alimentați cu o amestur de oxigen și aer ceea ce duce la un confort chirurgical sporit. Dezavantajul ventilației în jet constă în faptul că hemoragia poate antrena sânge în arborele traheobronșic iar anestezia nu se mai poate menține cu agenții inhalatori.⁹ Ventilația în jet cu frecvență ridicată (300 respirații pe minut) are avantajul mișcărilor respiratorii bronșice minime, cu minimă vehiculare de sânge și detritusuri.

Practica anesteziei generale la pacienții chirurgicali ORL este un domeniu complex și incitant care impune

rezolvarea promptă a unor probleme variate legate de asigurarea intraoperatorie a libertății căilor aeriene disputate cu chirurgul ORL, contribuția la reducerea hemoragiei în plagă în scopul creșterii calității actului chirurgical, precum și adoptarea de măsuri complexe în perioada perioperatorie în scopul asigurării recuperării integrale rapide a pacientului operat.

BIBLIOGRAFIE

1. BERKOW LC – *Anesthesia for Ear, Nose and Throat Surgery*, in: Cole DJ, Schlunt M: Adult perioperative anesthesia: The requisites in anesthesiology, Ed Elsevier Mosby, 2004, 373-382.
2. BROOKS CN, MOSTAFA SM – *Anaesthesia and pain control for head and neck surgery*, in: Jones A, Phillips D, Hilgers F(eds) – *Diseases of the Head and Neck, Nose and Throat*, Ed Arnold, London, 1998, 142-152.
3. CONCIATORI I, RUD C, VILCOCQ P – *Anesthésie générale en ORL*, Encycl Med Chir, Paris, ORL, 1992, 20895 A.
4. CÎMPEANU L – *Probleme de anestezie-terapie intensivă în urgențele ORL*, in: Chiorean M, Copotoiu S M, Azamfîrei L: Managementul bolnavului critic: terapie intensivă, urgențe medico-chirurgicale, Târgu Mures, University Press, 2006, 645-660.
5. CRAIG LH – *Anaesthesia for otolaryngology*, in: Scott Brown: Otolaryngology, Fifth edition, Basic Sciences, Butterworth International Editions, London, 1988, 585-611.
6. DRAȘOVEANU C – *Urgențe în ORL*, în: Chiorean M, Copotoiu S M, Azamfîrei L: Managementul bolnavului critic: terapie intensivă, urgențe medico-chirurgicale, Târgu Mures, University Press, 2006, 625-644.
7. VAZEL L, PATARD G, MARTIUS CARVOLLVO C et al – *Intubation: technique, indication, surveillance, complications*, Encycl Med Chir, Paris, ORL, 2004, A-10, 20-758.
8. WEIGELT JA – *Physiology and Treatment of Shock due to Volume Loss (Trauma), Sepsis, or Myocardial Damage*, in: Paparella M, Shumrick D, Gluckman J: Otolaryngology, Basic Sciences and Related Principles, WB Saunders Company, Philadelphia, 1991, 675-690.
9. ZDREHUȘ C – *Anestezia în chirurgia oto-rino-laringeană*, în: Acalovschi I: Anestezie clinică, Cluj Napoca, Editura Clusium, 2001, 691-704.

Cauzele sindromul de ochi uscat și principalele direcții terapeutice

Anda Sireteanu Cucui

Cunoscând rezultatele produse de modificarea preponderenței unor aspecte patologice legat de viața contemporană, am realizat în articolul prezentat o sinteză asupra factorilor etiologici ai sindromului de ochi uscat, o patologie oftalmologică de interes crescând paralel cu înmulțirea cazurilor de boală, a cauzelor care o determină și a obligației oftalmologului de a depista care dintre multitudinea de factori favorizanți sau determinanți sunt responsabili de apariția bolii. Prezentând o simptomatologie variabilă ca semne subiective și obiective, ca forme clinice ușoare, medii sau severe, tratamentul se supune unor reguli de bază din care de cea mai mare valoare rămâne tratamentul etiologic.
Cuvinte cheie: ochi uscat, factori etiologici, conjunctiva, lacrimi

Knowing the results of changing the preponderance of some pathologic aspects contemporary, we made in this article a synthesis of etiological factors of sicca syndrom. This is an ophthalmologic pathology in increase interesting because of multiplication of cases and of the causes of this disease and the obligation of the ophthalmologist to find out which one of the factors are responsible of eye illness. By presenting a variable symptomatology as subjective and objective signs, from easy to severe forms, the treatment are under a bases rules and the etiological treatment remain the most important.

Key words: Sicca syndrome, etiological factors, conjunctiva, drops

Fenomenul este cunoscut în literatura anglo-saxonă sub numele de "kerato-conjunctivita sicca" sau "sicca syndrom" sau "dry eyes", în cea germană ca "Trockene Augen" și în cea franceză "secheresse oculaire" sau "keratoconjunctivite sèche" sau "L'oeil sec". Utilizarea termenului de "uscăciune oculară" ni se pare cea mai adecvată pentru terminologia românească definind cuprinzător sindromul și fiind cel mai ușor acceptată de persoanele suferinde.^{1,2}

Definind uscăciunea oculară prin termenul generic de "modificare de umezire" a globului ocular, ne referim la o patologie mai largă care cuprinde formele ușoare de umezire insuficientă a polului anterior, pe cele medii, întâlnite în țările cu climă temperată și pe cele severe, cu uscăciune majoră întâlnite mai frecvent în mediu ecuatorial sau deșertic. Toți autorii studiază sunt de acord cu larga ei răspândire și cu faptul că bolnavii cu astfel de suferințe solicită consultații oftalmologice tot mai frecvent în diferite colțuri ale lumii. Date epidemiologice concrete privind răspândirea aceste suferințe oculare, cel puțin pentru formele minore și medii sunt destul de puține.³

Sindromul de uscăciune oculară poate fi întâlnit în una din următoarele situații:

- diminuarea cantității de lacrimi;
- modificarea calității lacrimilor și/sau
- diminuarea stabilității filmului lacrimal.³

Aceste circumstanțe izolate sau asociate pot conduce la manifestări clinice de intensitate variabilă, mergând de la simplul disconfort vizual până la perforarea globului ocular.⁵

Solidaritatea, comuniunea intimă care există între pătura lichidiană precorneo-conjunctivală și structurile anatomice subiacente: corneea, limb, conjunctivă și care le separă pe acestea de aerul ambiant este exprimată prin manifestări patologice intricate: leziuni ale uneia sau alteia dintre ele antrenează leziuni ale corneei și conjunctivei ce pot induce alterări cantitative și/sau calitative ale filmului lacrimal, cu agravare în cerc vicios.^{1,5}

Aceasta este deja recunoscută de fapt drept o «maladie a prezentului» cel puțin pentru țările vest-europene și ale Americii de Nord, dar se preconizează extinderea ei ca și acoperire geografică și dominația ca o veritabilă «maladie a viitorului».⁶

Filmul lacrimal se distruge și se reface la fiecare clipire. Clipitul permite surfactarea epitelului corneean de către mucus, proces prin care este diminuată tensiunea superficială și este favorizată etalarea lacrimilor pe suprafața corneo-conjunctivală.³

Lacrimile se evacuează în principal prin căile excretoare cunoscute (canalicule lacrimale, canal lacrimo-nazal), o mică parte prin evaporare (proces limitat de altfel când pătura lipidică este integră) și o mică parte prin resorbție tisulară.¹⁵

Pentru ca echilibrul să fie menținut este necesar ca secreția fluidului lacrimal să fie egală cu evacuarea cumulată cu evaporarea și resorbția.

Orice perturbare în acest complex mecanism poate conduce la apariția unei insuficiențe de umețcare a globilor oculari cu apariția consecutivă a unei uscăciuni oculare.

Factorii care perturbă acest echilibru conduc implicit la apariția unui sindrom de uscăciune oculară de intensitate variabilă: minoră, moderată sau severă. Ei sunt numeroși și pot acționa asupra oricăreia din componentele filmului lacrimal izolat, dar de cele mai multe ori intricat, fapt ce îngreunează o clasificare mai didactică a acestora.

După locul în care factorii cauzatori ai unei uscăciuni oculare interferează calitatea, cantitatea și/sau funcționalitatea filmului lacrimal, se pot clasifica în: factori ce alterează etalarea filmului lacrimal prin anomalii ale clipitului sau insuficiențe de ocluzie palpebrală; factori ce induc modificări ale epitelului corneo-conjunctival și implicit alterări ale păturii mudnice a filmului lacrimal; factori ce determină modificări la nivelul păturii apoase; factori ce determină alterări la nivelul păturii lipidice a filmului lacrimal.

La rândul lor aceștia pot fi: exogeni sau endogeni, ereditari, congenitali sau câștigați.⁴

O altă clasificare a cauzelor de apariție a uscăciunii oculare cu referire la mecanismul patogenetic al acestora, mai sistematizată, ni s-a părut clasificarea făcută de Liotet¹ și anume:

- modificări ale suprafeței corneo-conjunctivale;
- modificări ale glandelor lacrimale principale;
- modificări ale componentei lipidice;

-modificări ce interferează mecanismele de reglare ale acestor secreții ce intră în compoziția filmului lacrimal.

Prezentăm în continuare o serie de factori în funcție de mecanismele și sediul anatomic al leziunii care pot induce apariția unei uscăciuni oculare.

Deoarece etiologia ochiului uscat sau sec este foarte variată, afecțiunile responsabile de acest sindrom le vom prezenta grupat în funcție de sediul anatomic al leziunii astfel:

-Leziuni la nivelul conjunctivei: tulburări metabolice, mai ales ale metabolismului vitaminei A, cicatrizărilor defectuoase după leziuni mucoase prin: dermatoze, arsuri chimice sau termice, boli infecțioase, radiații ionizante. Alterările conjunctivale se pot prezenta sub forma următoarelor leziuni: modificări epiteliale (xeroză), dispariția totală/parțială a celulelor caliceale, distrugerea glandelor lacrimale accesorii.¹⁵ Deși este folosit frecvent pentru a desemna generic ochiul uscat, termenul de „xeroftalmie” deținește alterările oculare datorate carenței de vitamină A

(inclusiv hemeralopia). Carența de vitamină A determină o dezorganizare și o disfuncție a epitelului cutanat, constând în hiperkeratoză moderată, distensia foliculilor piloși prin dopuri cornoase; glandele sebacee și glandele peri-oculare sunt de talie redusă. Și mucoasa suferă transformări: epiteliul cilindric nekeratinizat se poate keratiniza și își pierde total sau parțial celulele caliceale, păstrându-și potențialul proliferativ al celulelor bazale după administrare de vitamină A.

-Leziuni ale canalelor excretoare ale glandelor lacrimale (bolile sau traumatismele care se vindecă prin cicatrici întinse) pot provoca atrezia sau blocarea canalelor excretoare ale glandelor lacrimale principale și accesorii.

-Afecțiuni ale glandelor lacrimale: 1. kerato-conjunctivita sicca degenerativă este o boală a vârstnicilor, datorită involuției generale a glandelor lacrimale, mai pronunțată la bărbați decât la femei; 2. deficitul lacrimal primar (alacrimia) poate fi consecința a trei factori: lipsa comunicării între nucleul lacrimal și terminațiile nervoase periferice în Sindromul Cockayne, aplazia glandei lacrimale în criptoftalmie, cauze neurogene în Sindromul Bonnevie – Ulrich, Displazia anhidrică ectodermică congenitală, Sindromul Lubarsch – Pick, Alacrimia neurogenă congenitală, Sindromul Riley – Day, Sindromul « cri du chat », Sindromul triplu A; 3. ablatia chirurgicală a glandei lacrimale principale, 4. boala Besnier-Boeck-Schaumann (sarcoidoza), 5. sindromul Miculicz.⁴

-Alterarea stratului lipidic: infecții cu Stafilococ auriu secretor de lipază; blefarite: secrețiile glandelor Meibomius în exces stagnante determină un exces de grăsimi în filmul lacrimal care devine instabil; ocupațiile în industriile de solvenți ai grăsimilor; hipoplazia/absența congenitală a glandelor Meibomius.⁵

-Uscăciunea de cauză neurologică: absența activității reglatoare antidromice exercitată de nervul trigemen determină apariția la nivelul corneei a unui metabolism anormal, soldat cu manifestări clinice de tipul kerato-conjunctivitei neuro-paralitice. Astfel, în urma denervării trigeminale scade concentrația acetilcolinei în cornee, se produce creșterea permeabilității epitelului corneean, scăderea activității mitotice a celulelor epiteliale cu subțierea epitelului corneean, un edem stromal și o scădere a activității respiratorii și glicolitice. Biochimic, se demonstrează modificarea raportului sialomucine/ sulfomucine produse de celulele caliceale în favoarea sulfomucinelor. Se descrie în Sindromul Ross, keratita metaherpetică, zona zoster oftalmică, keratita neuroparalitică, zona ganglionului geniculat, sindromul Melker-son-Rosenthal, retracția palpebrală, ectropionul paralic, tulburări reflexe ale clipitului, hiposecreția neurogenă, lepra, botulismul, bolile cașectizante (febra tifoidă, holera etc).³

-Modificări anatomice ale suprafeței corneo-conjunctivale și a pleoapelor: sclerodermia generalizată determină infiltrarea pleoapelor ce reduce motilitatea palpebrală, iar în stadiul mai avansat se produce atrofia

cutanată cu apariția unui ectropion - rezultatul este o keratită sicca lagofthalmică. În mod excepțional se poate întâlni obstrucția canalelor excretoare lacrimale.¹⁶ Ectropionul reprezintă o modificare de poziție a pleoapei inferioare cu răsturnarea în afară a marginii palpebrale, în grade variabile. Aceasta se soldează cu pierderea contactului între punctul lacrimal inferior și sacul lacrimal, ceea ce conduce la o evacuare insuficientă a lacrimilor. Primul simptom care apare este, deci, epifora. Ca forme etiologice poate fi: neuro-paralitic, senil, spasmodic, mecanic, cicatricial.

-Uscăciunea de cauză iatrogenă: medicamentele care acționează asupra sistemului nervos vegetativ: parasimpaticolitice (anticolinergicele), medicamentele cu proprietăți parasimpaticolitice ca efecte secundare (antidepresivele, neurolepticele, antiparkinsoniene, antiserotonergice, antiemetice, anxiolitice, carbamați), antihistaminicele, beta-blocantele, anesteziile locale, bronho-dilatatoarele din grupul teofilinei, derivații de opiu, unele antiaritmice, antitusive mucolitice, peniciline, alopurinol în doze mari, retinoizi, implanturile mamare de silicon, agenți imunomodulatori, citostatice.^{9,10,14}

-Uscăciunea prin exoftalmie: oftalmopatia endocrină, tumorile propriu-zise ale orbitei.

-Cauze hormonale: insuficiența ovariană.⁷

-Cauze ambientale: de atmosfera uscată și supraîncălzită, atmosferă artificială (camere presurizate, aer condiționat).⁶

-Kerato-conjunctivita epidemică: virale, mai ales virus APC.

-Alergia: alterarea conjunctivei cu atrofia și dispariția celulelor producătoare de mucus.¹²

-Ocupaționale: fixarea prelungită a privirii pe ecrane (calculator, televizor). Sindromul Sick Building, apare la persoane ce petrec mult timp în interiorul unor clădiri, simptomele se ameliorează și dispar ulterior, s-a asociat cu aerul condiționat, fumat, detergenți, adezivi, mobilier din anumite lemnuri lăcuite, bacterii, fungi, substanțe odorizante, ventilatoare, chiar cu anumite condiții proaste de muncă.⁶ Afecțiunile de piele, mucoase, secreții lacrimale se pot asocia cu oboesală, scăderea concentrării atenției, diferite fenomene de alergii, rinite, iritații oculare, astm, tulburări depresive.

-Deshidratarea generală severă a organismului: acidocetoza diabetică, coma hiperosmolară, criza tireotoxică acută, insuficiența suprarenaliană acută, insuficiența renală gravă, hipertermie, lipsa îndelungată a aportului de lichide, insolatie, vărsături prelungite fără aport paravenos lichidian.

-Patologii disimune prin deficit funcțional limfocitar: sindromul Gougerot-Sjogren, care poate să însoțească: poliartrita reumatoidă, sclerodermia, lupusul eritematos diseminat, colagenozele mixte, tiroidita Hashimoto, polidermatomiozita, ciroza biliară primitivă, hepatita cronică «imunologică», colangita sclerozantă, principalul risc evolutiv al sindromul Gougerot-Sjogren sunt proliferările limfoide maligne.^{4,16,17,18}

Insuficiența de umezire a polului anterior al globului, indiferent de cauză, conduce la un anumit tip de leziuni ale conjunctivei și corneei determinând tablouri clinice de intensitate variabilă ale sindromului de uscăciune oculară cu simptomatologie subiectivă și obiectivă cunoscută caracterizată printr-o varietate de semne subiective și obiective; pentru amendarea sau cel puțin diminuarea acuzelor se impune aproape întotdeauna instituirea unui tratament adecvat al deficitului secreției lacrimale, pe cât posibil până la normalizarea acesteia.

La nivelul polului anterior, simptomele sunt următoarele: la debut, senzație de arsură și uscăciune oculară; fotofobie; senzație de nisip în ochi, greutate a globilor oculari, oboseala privirii. Aceste simptome pot fi unice în multe cazuri și pacientul să nu se adreseze medicului.¹³

Primele fenomene conjunctivale apar în sectorul temporal; ulterior, în formele grave, leziunile se extind și în sectoarele nazale; conjunctiva nu mai este lucioasă, vasele capătă un aspect violaceu. Diminuarea fluxului lacrimal nu este obligatorie la debut; caracteristică la debut este umidificarea neuniformă a suprafeței conjunctivale; dacă se menține ochiul deschis, conjunctiva se usucă doar în anumite sectoare, care devin mate, granulate.³

Când pacientul privește în lateral, se pot observa pliuri foarte fine conjunctivale; acest fenomen nu este patognomic, putându-se întâlni și la copii.

Principalele fenomene datorate xerozei la nivel conjunctival sunt: culoarea ternă, pierderea luciului, pliurile conjunctive, perturbarea umidificării mucoasei conjunctivale, petele Bitot.

Petele Bitot se întâlnesc juxtalimbic, mai frecvent temporal, câteodată simetric. La debut, ele au formă ovală, apoi devin triunghiulare, cu baza la limb. Diagnosticul de xeroză este cert când există și pete mediane simultane și când petele temporale și cele nazale confluează superior și inferior. Petele Bitot se pot detașa cu ușurință de pe suprafața conjunctivei, deoarece ele sunt formate din celule epiteliale keratinizate și detritusuri de keratină, frecvent colonizate de *Corynebacterium xerosis*.⁵ Ele nu se deosebesc morfologic sau histologic de cele din pelagră, deficite alimentare, fie ele sensibile sau nu la vitamina A.

Gravitatea și întinderea leziunilor depind de boala de bază, respectiv de gradul și durata hipovitaminozei A, de virulența microbului în cazuri infecțioase, etc. În cazurile severe, conjunctiva capătă un aspect îngroșat și rigid și există un pliu concentric în jurul limbului. Se poate observa și o pigmentație cenușie a conjunctivei, care îi conferă un aspect «afumat».

Când se instalează xeroza corneană, există deja o xeroză conjunctivală extinsă, de obicei pe mai mult de trei sferturi din suprafața conjunctivei. Corneea își pierde luciul, apar keratita punctată superficială, microchisturile epiteliale și edemul stromal local care determină și tulburări de transparență. Leziunile se

localizează predominant în cadranul nazal inferior. Keratita punctată superficială se poate extinde pe toată suprafața corneei, dar e mai pronunțată în cadranele inferioare.

Ulterior, corneea se usucă mai mult, capătă un aspect granular, există bule sau suprafețe mari dezepitelizate care pot conflua. Leziunile sunt însoțite de edem cornean.

Zonele keratinizate apar pe corneea în dreptul fantei palpebrale. Ele se aseamănă cu petele Bitot conjunctivale și au aceeași compoziție. În jurul plăcilor apar keratită superficială și eroziuni. Leziunile evoluează spre ulceratii corneene superficiale, câteodată multiple, localizate de preferință inferior și nazal. Aspectul ulcerelor corneene este foarte caracteristic: contur net, margini supradenivelate, regulate, pereți netezi. Ulcerele plate cu aspect «în farfurioară» sunt rare. În evoluție, apare necroza stromală localizată sau generalizată, cu debut în stratul epitelial, putând determina o perforare a corneei sau leucoame dense. Patogenia necrozei se pare că ar fi o colagenoză, eliberarea enzimelor proteolitice din infiltratele limfocitare sau suprainfecția bacteriană.^{3,8}

Modificările la nivelul glandelor lacrimale se caracterizează prin dispariția celulelor caliciforme în xeroză, cunoscută de mult timp. Ea determină scăderea volumului de lacrimi dar mai ales scăderea concentrației glicoproteinelor de pe suprafața corneei, care capătă un caracter hidrofob, precum și a concentrației glicoproteinelor dizolvate în lacrimi care conferă stabilitatea filmului lacrimal.¹¹ Refacerea celulelor caliciforme după administrarea de vitamină A este foarte slabă, dar normalizarea suprafeței corneene permite fixarea unei cantități micșorate de mucus, astfel încât simptomele se amendează.

Scăderea volumului de lacrimi se manifestă atât din punct de vedere al secreției totale, cât și al celei bazale, care scade la 44-56%, fiind corelată cu valorile proteinelor serice. Astfel, hipoproteinemia are efect aditiv.¹²

Debutul și evoluția sunt diferite în diferite regiuni, și anume debut violent și evoluție rapidă în regiunile mediteraneene, datorită asocierii microbiene cu *Haemophilus aegyptius* și *Neisseria gonorrhoeae*, și mai puțin zgomotos în celelalte regiuni.⁶

Deși recunoscută ca suferință oculară frecventă și supărătoare pentru bolnavi, timp de ani, până în secolul XVIII nu se găsesc consemnate importante progrese terapeutice în această direcție.

Progrese reale în tratamentul uscăciunii oculare sunt consemnate abia în deceniile V-VI ale secolului XX, respectiv din 1945, când Swan utilizează substanțele înalt vâscoase solubile în mediu apos (respectiv metilceluloza) ca mijloc de tratament al ochiului uscat.

Tentarea depistării factorilor etiologici determinanți, favorizanți, declanșanți și/sau agravanți este obligatorie pentru instituirea unei terapii corecte și eficiente, îndepărtarea lor asigurând cele mai mari șanse de reușită.

Tratamentul ochiului uscat este complex și include numeroase strategii adaptate etiologiei sindromului, gradului de uscăciune oculară, complicațiilor bolii și particularităților pacientului (compliance, asocieri morbide, confort, mod de viață etc). Metodele terapeutice pot fi grupate după următoarea schemă^{2,3,11,12}:

1. măsuri generale de igienă și protecție

2. tratament medical

2.1. nespecific: antiinflamator, trofic, de substituție: soluții (lacrimi artificiale), geluri, unguente, dispozitive (implanturi solide de creștere cantitativă sau calitativă a secreției lacrimale).

2.2. specific: al sindromului Sjogren, al xeroftalmiei, al bolilor infecțioase, al bolilor endocrine, al exoftalmiei pseudo-tumorale.

3. metode de preservare a secreției lacrimale restante cu lentile de contact terapeutice moi, autodizolvante, sclerale sau cu ochelari tip «cameră umedă».

4. tratament chirurgical care poate fi

nespecific:

- obturatoare ale punctelor lacrimale temporare/definitive

- cauterizare /obstrucție chirurgicală a punctelor lacrimale

- tarsorafie

specific:

- corecția modificărilor anatomice ale suprafeței corneo-conjunctivale

-corecția tulburărilor de statică și dinamică palpebrală

-tratamentul chirurgical al exoftalmiei

5. terapiile complementare: acupunctura etc.

În concluzie, cunoscând factorii de risc, cum ar fi munca la calculator, urmărirea emisiunilor la televizor, unele medicamente, sistemele de aer condiționat și încălzirea centrală a clădirilor se ridică ipoteza că sindromul de ochi uscat este o boală tipică a civilizației. Prevalența ochiului uscat crește de asemenea cu vârsta. Este de presupus că această boală se va diagnostica tot mai des în viitor. Metoda examinării cu biomicroscopul salvează timp și permite diagnosticul ușor și clasificarea gradului de severitate a ochiului uscat.

BIBLIOGRAFIE

1. ARRATA M, LIOTET S - *Les syndromes de secheresse oculaire*, Revue Chibret d'Ophthalmologie, 1981, 98:51-58.
2. BREWITT H, SISTANI F - *Dry Eye Survey Disease: the scale of the problem; a survey*, Ophthalmology, 2001, Suppl 2:199-202.
3. FODOR F, POP DE POPA D, SIRETEANU L - *Oftalmologie*, Ed Didactică și Pedagogică, 1991, 36 -45.
4. FOX R, ADAMSON T, III FONG S et al - *Lymphocyte phenotype and function of pseudolymphoma associated with Sjögren's syndrome*, J Clin Invest, 1983, 72:52-59.
5. HANN L, TATRO J, SULLIVAN D - *Morphology and function of lacrimal gland acinar cells in primary culture*, Invest Ophthalmol Vis Sci, 1989, 30:145-158.
6. HIKICHI T et al - *Prevalence of dry eye in Japanese eye centers*, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 1995, 9:555-558.

7. ISHIMARU N, ȘAEGUSA K, YANAGI K et al – *Estrogen deficiency accelerates autoimmune exocrinopathy in murine Sjögren's syndrome through Fas-mediated apoptosis*, Am J Pathol, 1999, 155:173-181.
8. P CERNEA – *Tratat de oftalmologie*, Ed Med, București, 1997, 45- 51.
9. PALMER S, BOWEN P II, GREEN K – *Longitudinal tear study after cyclosporine in kidney transplant recipients*, Ophthalmology, 1996, 103: 670-673.
10. PALMER S, BOWEN P II, GREEN K – *Tear flow in cyclosporine recipients*, Ophthalmology, 1995, 102:118-121.
11. SICKENBERGER W, HOH H, SICKENBERGER B – *LIPCOF and Contact Lens Wearers – A new tool to forecast subjective dryness and degree of comfort of contact lens wearers*, Contactologia, 2000, 22 E:74-79.
12. SOLE P, DALENS F, C GENNTOU – *Biophthalmologie*, Ed Masson, Paris, 1992, 367-388.
13. TAUBER J – *A dose-ranging clinical trial to assess the safety and efficacy of cyclosporine ophthalmic emulsion in patients with keratoconjunctivitis sicca*, Adv Exp Med Biol, 1998, 438:969-972.
14. TODHUNTER JA, FARROW MG – *Current scientific considerations in regard to defining a "Silicone Syndrome" and the formation of silica from silicone*, International Journal of Toxicology, 1998, 17:449 - 463.
15. TOROK M, SUVEGES I – *Morphological changes in "Dry eye syndrome"*, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology Springer, Berlin/Heidelberg, 1982, Vol 219, 1:24-28.
16. TSUBOTA K, FUJITA H, TSUZAKA K et al – *Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome*, Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41:1666-1673.
17. TSUBOTA K, SAITO I, MIYASAKA N – *Granzyme A and perforin expressed in the lacrimal gland of patients with Sjögren's syndrome*, Am J Ophthalmol, 1994, 117:120-121.
18. TSUBOTA K, XU K, FUJIIHARA T et al – *Decreased reflex tearing is associated with lymphocytic infiltration in lacrimal glands*, J Rheumatology, 1996, 23:313-320.
19. XU K, KATAGIRI S, TAKEUCHI T et al – *Biopsy of labial salivary glands and lacrimal glands in the diagnosis of Sjögren's syndrome*, J Rheumatol, 1996, 23:76-82.
20. YOSHINO K, TSENG S, PFLUGFELDER S – *Substitute modulation of morphology, growth and tear protein production by cultured human lacrimal gland epithelial cells*, Exp Cell Res, 1995, 220:138-151.

Diagnosticul micobacteriozelor atipice

Edith-Simona Ianoși¹, Gabriela Jimborean¹, P. Boțianu²

Infecțiile cu micobacterii atipice sunt într-o continuă creștere datorită înmulțirii numărului de pacienți cu boli imunodepresante. Datorită formelor diverse de manifestare, infecțiile cu micobacterii atipice sunt deseori nediagnosticate. Micobacteriile atipice prezintă atât in vivo cât și in vitro polichimiorezistență față de drogurile tuberculostatice. Recunoașterea cât mai precoce cât și tratamentul tuberculostatic eficient conform antibiogramei este esențial pentru succesul terapeutic al acestor cazuri.

Cuvinte cheie: micobacterii atipice, tratament tuberculostatic

Mycobacterial infections are increasing in incidence, as a result of the increase in immunocompromised individuals. Because of their diverse manifestations infections with mycobacteria are often undiagnosed. The atypical mycobacteria have polichemoresistance in vivo and in vitro to antituberculous drugs. The early recognition of mycobacterial infections and initiation of treatment based on antibiogram to the tuberculostatic drugs are therefore essential to the successful treatment of these cases.

Key-words: atypical mycobacteria, tuberculostatic drugs

În afară de micobacteriile ce determină tuberculoza (TBC) cuprinse în complexul *Mycobacterium tuberculosis* (*M. Tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, BCG, *M. microti*), sunt cunoscute numeroase alte micobacterii ce determină infecții sau îmbolnăviri la om. Acestea au fost denumite inițial micobacterii atipice iar ulterior micobacterii netuberculoase (MNT) sau „mycobacteria other than tuberculosis” (MOTT). Îmbolnăvirile produse de MNT se numesc micobacterioze.

Clasificarea MNT a fost făcută de Runyon în 1959-1966 pe baza a două criterii de cultură: pigmentarea coloniilor și viteza de creștere. Ulterior s-au descoperit numeroase alte specii de MNT din care o parte și-au ocupat locul lor în această clasificare, iar altă parte sunt greu clasificabile. MNT sunt din punct de vedere al patogenității: saprofite, condiționat patogene (oportuniste) sau strict patogene.

Clasificarea micobacteriilor izolate la om după criteriile propuse de Runyon și după patogenitate, clasificare dezvoltată ulterior, este următoarea:

→ Micobacterii fotocromogene (culturile dezvoltate la 37°C la întuneric nepigmentate, expuse la lumina zilei sau la o lumină de 30w, la 50 cm, se pigmentează galben portocaliu după ce sunt reintroduse la întuneric)^{14,15,16}:

- *M. Kansaii*-patogen;
- *M. Marinum* - patogen;
- *M. simiae* - condiționat patogen;
- *M. asiaticum* - condiționat patogen;
- Micobacterii scotocromogene (culturile dezvoltate la 37°C la lumină sau la întuneric sunt colorate galben portocaliu):
- *M. Scrofulaceum* - condiționat patogen;
- *M. Flavescens* - saprofit;
- *M. Aquae*-saprofit;
- *M. Ulcerans*-patogenitate strictă;
- *M. gordonae*-saprofit;
- *M. Szulgai* - condiționat patogen;
- *M. xenopi* - condiționat patogen;
- Micobacterii necromogene:
- *M. Avium* - condiționat patogen;
- *M. Intracellulare* - condiționat patogen;
- *M. Terrae*-saprofit;
- *M. Gastri*-saprofit;
- *M. triviale* -saprofit;
- *M. Malmoense*-condiționat patogen;
- *M. Nonchromogenicum* -saprofit;
- Micobacterii cu creștere rapidă (rapid growers)-culturile apar după 2-5-7 zile pe medii solide standard:
- *M. fortuitum*-condiționat patogen;
- *M. Parafortuitum* -saprofit;
- *M. chelonae*-condiționat patogen;
- *M. Phley*-condiționat patogen;
- *M. Vaccae* -saprofit;
- *M. Smegmatis* - condiționat patogen;
- *M. Thermoresistibile* - condiționat patogen;

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

²Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, Clinica Chirurgie IV Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Dr. Ianoși Edith, Clinica Pneumoftiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

- Micobacterii greu încadrabile:
- M. Paratuberculosis -patogen;
- M. Haemophilum -condiționat patogen;
- Micobacterii netuberculoase necultivabile:
- M.leprae;

Aspecte epidemiologice, patogeneză, condiții favorizante^{16,19,20}

Incidența reală a micobacteriozelor nu este cunoscută deoarece nu există declararea obligatorie a cazurilor. În România nu este cunoscută în prezent frecvența infecției și îmbolnăvirii cu aceste micobacterii.

Răspândirea MNT este ubiquitară în mediu și pentru anumite specii există chiar răspândire la om și la animale ca saprofiți componenți ai microbiocenozelor mucoaselor orale, respiratorii, gastrointestinale sau genitale. MNT se pot găsi în sol, aer, plante, în apa dulce sau sărată, alimente. Creșterea morbidității prin micobacterioze este direct legată de scăderea în țările dezvoltate a incidenței tuberculozei fapt ce exprimă relația de antagonism existentă între diferitele micobacterii precum și oportunistul MNT.

Transmisia nu se face de la om la om ci din mediu la persoanele cu imunitate deprimată sau cu leziuni pulmonare preexistente sau condiții speciale de inoculare profundă.

Există puține date cu privire la patogeneza îmbolnăvirii pulmonare cu micobacterii atipice. Infectarea se face pe cale aerogenă, digestivă, cutanată.

Pentru a se realiza îmbolnăvirea după infectarea sau reactivarea tardivă a infecției latente sunt absolut necesare condiții favorizante la nivelul gazdei având în vedere slaba patogenitate a germenilor. Se descriu forme localizate și forme diseminate.

→Micobacteriozele localizate pulmonare sau extrapulmonare izolate apar la persoane cu imunitate sistemică normală dar condiții locale predispozante^{14,15,16,17}:

-boli cronice pulmonare preexistente la care este evident deficitul mecanismul de clearance mucociliar sau de apărare prin macrofagul alveolar: pneumoconioze, emfizem bulos, bronșită cronică, bronșiectazii, mucoviscidoză, sindromul cavității restant posttbc, fibrozele pulmonare de alte etiologii, torace cifoscoliotic, tumorile pulmonare maligne;

-aspirația esotraheală;

-prolaps de valvă mitrală;

-traumatisme și intervenții operatorii, plăgi și escoriații cutaneo-mucoase;

-iatrogen-infecții ale pielii, țesuturilor moi, oaselor sau țesuturilor profunde prin utilizarea instrumentarului nesteril sau prin procedee invazive, ce pot distruge barierele de apărare (endoscopii, biopsii, implanturi, transplanturi, chirurgie cardiovasculară, estetică, a ochiului etc.)

→Micobacteriozele diseminate sunt determinate de imunodeficiența globală, sistemică ce interesează cu precădere imunitatea celulară, apărută în diferite condiții: infecția HIV avansată (SIDA) cu limfocitele

CD₄<200-50/mm³ (micobacteriozele fac parte dintre infecțiile oportuniste caracteristice stadiului SIDA), hemopatii maligne, deficite imune ereditare, tratamente cronice cu corticosteroizi, citostatice, radioterapia, boala de iradiere etc.

Criterii de diagnostic în micobacterioze

Simpla izolare a MNT din diferitele secreții nu este echivalentă cu desemnarea lor ca agenți patogeni, cunoscându-se caracterul lor de saprofiți ai microbiocenozelor. De aceea pentru diagnosticul micobacteriozelor sunt necesare mai multe criterii dintre care cele bacteriologice sunt mai severe decât în cazul TBC.

1.Criterii epidemiologice:

-contact cu animale sau elemente din mediu în care sunt prezente MNT(contactul nu duce nici la îmbolnăvire obligatorie dar asigură accesul la rezervoarele de germeni); proveniența subiecților din zone cu endemie relativ importantă prin MNT(descrise mai sus);

-testele IDR de sensibilitate la sensintine nu sunt specifice datorită reactivității încrucișate dintre diferite specii bacteriene (inclusiv cu bacilul Koch BK -) și datorită vaccinării pe scară largă cu BCG. În zonele cu largă răspândire a MNT în mediu, populația în ansamblul ei poate fi sensibilizată la aceste micobacterii în proporții mari astfel că IDR pozitiv la o sensintină nu poate preciza dacă micobacteria corespunzătoare sensintinei a produs doar o sensibilizare sau este responsabilă de o anumită îmbolnăvire. În SUA, mai ales în statele din sud, infecțiile latente cu MNT au o semnificație epidemiologică deosebită, datorită interferenței de ordin imunologic cu infecția TBC, mai precis datorită efectului de imunizare de „tip BCG” pe care-l realizează.^{3,6}

-prezența obligatorie a unor factori favorizanți: imunitate sistemică compromisă sau condiții de apărare locală deficitare care să permită pătrunderea și dezvoltarea infecției oportuniste;

-micobacteriozele apar în zonele cu endemie scăzută de tuberculoză,

2.Criterii clinice:^{13,19,20}

-evoluție clinică lentă, benignă cu excepția formelor diseminate agresive la persoanele imunocompromise;

-simptomatologia clinică este blândă o lungă perioadă de timp și adesea este mascată de simptomatologia afecțiunii pulmonare subiacente, preexistente. Tusea subfebrilitatea, scăderea ponderală, astenia, hemoptizii mici pot să apară dar nu sunt specifice micobacteriozelor;

-potențialul de diseminare hematogenă este foarte redus (cu excepția imunodepresiei confirmate);

-afectarea pulmonară în micobacterioze este cu precădere întâlnită la bărbați de vârstă mijlocie sau mai avansată decât în TBC; afectarea ganglionară apare cu precădere la copiii preșcolari și este mai frecvent cervicală;

-tratamentul este dificil datorită multiplexelor chimiorezistențe naturale ale germenilor la drogurile majore; tratamentul se prelungește la 9-12 luni și chiar la 18-24 luni. Alegerea schemelor terapeutice și durata de tratament se ghidează după antibiogramă și după evoluția clinico-radiologică și bacteriologică a cazului.

3. Criterii radiologice:^{14,15}

Pentru susținerea diagnosticului este necesară existența unei corespondențe clinico-radio-bacteriologice; imaginile radiologice nu sunt patognomonice pentru micobacterioze, ele putând apărea și în tuberculoză sau în unele micoze pulmonare; imaginile radiologice singure nu pot stabili diagnosticul, ele pot doar să sugereze o posibilă micobacterioză;

Imagini sugestive la persoanele cu imunitate compromisă sunt:^{11,14,15}

→Cavități multiple cu pereți subțiri, frecvent unilaterale, cu puține infiltrate în jur, fără reacție pleurală sau adenopatie hilară și fără diseminări bronhogene. Localizarea lor este predominant superioară ca și în tuberculoză;

→Infiltrate nodulare subpleurale, bilaterale, frecvent medio-bazale, întâlnite mai ales la femei și asociate cu bronșiectazii (preexistente sau consecutive micobacteriozei cronice);

→Aspectul radiologic al determinărilor pulmonare la pacienții imnoprimați este cel de infiltrate difuze sau alveolare localizate, fără cavitație și cu limfadenopatie mediastino-hilară^{11,14,15}.

4. Criterii bacteriologice și histopatologice^{2, 11,14,15}:

Criteriile bacteriologice sunt deosebit de severe pentru a se putea face distincția între starea saprofită și cea de agent patogen activ. Îmbolnăvirea adevărată este demonstrată în următoarele condiții:

-Izolarea repetată, de cel puțin 3-4 ori a aceleași tulpini în zile diferite; la intervale de zile, izolarea în cultură pură, fără depistarea altor agenți patogeni cunoscuți de a determina leziuni asemănătoare;

-Correspondență între examenul microscopic pozitiv în bacili acido-alcoolo-rezistenți și cultura cu MNT;

-Confirmarea prin cultură să fie făcută de un număr mare de colonii; antibiograma lărgită se impune în toate cazurile;

-Recoltarea să fie făcută preferențial prin bronhoscopie(cu recoltare bronșică protejată din periferie, lavaj bronho-alveolar-LBA) sau din țesuturi profunde (material de biopsie, sânge, piese de extirpare chirurgicală); evidențierea aceleiași tulpini în formele diseminate este sugestivă;

-Să existe corelație cu examenul histopatologic (evidențierea granuloamelor specifice care certifică leziunea micobacteriană în absența unei tuberculoze);

Identificarea micobacteriilor netuberculoase

Identificarea micobacteriilor este tehnic laborioasă și necesită metode complexe, unele foarte scumpe sau greu accesibile. Încă din 1967 Departamentul Sănătății

din SUA a elaborat un protocol minim al metodelor de tipizare al micobacteriilor obținute în cultură. Studii numeroase ulterioare au îmbogățit testele enzimatiche și mai ales pe cele ale biologiei moleculare, iar în prezent sunt necesare următoarele standarde minime pentru încadrarea în genul *Mycobacterium*^{1,2,7,8}:

- Acido-alcoolo-rezistență;
- Viteza de creștere;
- Creșterea la diferite temperaturi;
- Pigmentogeneza;
- Rezistența la inhibitori;
- Detecția niacinei;
- Detecția nitratoreductazei;
- Activitatea catalazică;
- Activitatea ureazică;
- Hidroliza Tween;
- Activitatea alfa-esterazică;

Cele mai utilizate metode de identificare a micobacteriilor:^{3,4,5}

A.Standarde minime pentru genul *Mycobacterium*:

1.Acido-alcoolo-rezistența(AAR);

2.Analiza acizilor micolici;

3.Conținutul adecvat al ADN în guanină+citozină;

B.Teste de identificare ale speciilor de micobacterii:

1.Viteza de creștere pe mediile solide cu ou-împarte micobacteriile în: micobacterii cu creștere rapidă (gr.IV Runyon) și micobacterii cu creștere lentă(din grupa I-III);

Temperatura de creștere - creșterea la 25°, 30°, 33°, 37°, 42° și 45° grade C;

2.Creșterea pe mediile de cultură, morfologia macroscopică a coloniilor;

3.Morfologia microscopică a germenilor din culturi;

4.Pigmentarea coloniilor;

5.Testele biochimice - testul catalazei (MNT conțin catalază termorezistentă față de micobacteriile TBC care conțin catalază termolabilă); testul niacinei (negativ pentru MNT și pozitiv pentru *M.tuberculosis* și *M.microti*);

6.Sensibilitatea la antibiotice - în general MNT prezintă în grade variabile rezistențe multiple la antibioticele antituberculoase cunoscute.

→Metode imunologice de serotipaj^{1,8}- aceste metode permit evidențierea antigenelor micobacteriene caracteristice de specie, cu ajutorul unor anticorpi specifici. Cele mai cunoscute metode de serotipaj sunt: imunelectroforeza, electroforeza pe gel de poliacrilamidă, metoda „sandwich”, hemaglutinarea pasivă inversă și aglutinarea pe particule de Latex ce permit evidențierea antigenelor de suprafață, metode radioimunologice - RIA și ELISA ce par a avea sensibilitatea și specificitatea cea mai înaltă în depistarea antigenelor de specie;

→Metodele de serodiagnostic-permit evidențierea anticorpilor antimicobacterieni prezenți în ser sau în alte umori la bolnavii cu TBC sau micobacterioze, cu ajutorul unor antigene specifice. Serodiagnosticul

prezintă interes în formele paucibacilare, în TBC și micobacteriozele „copilului”, în formele inaccesibile examenului bacteriologic.

→ Teste ale biologiei moleculare¹⁴: metoda sondelor de ADN-Accu Probe Culture Confirmation Test, Labeled – DNA Probes; FRLP-„Restriction Length Polymorphism”; PCR-„Polymerase Chain Reaction”. PCR este o metodă rapidă de determinare a ADN-ului bacterian specific prin amplificarea unor secvențe specifice de ADN din genomul bacterian (de 10 milioane de ori) până la nivele detectabile prin electroforeză. PCR poate realiza detectarea unor mici cantități de germeni (1-10) sau chiar a unor fragmente de ADN în diferite umori sau țesuturi. Metoda este cu precădere indicată în cazurile negative la examenul microscopic și atunci când prin gravitatea cazului nu se poate aștepta creșterea pe mediile de cultură. PCR permite diferențierea cu precizie a speciilor – specificitate 100% și sensibilitate 90%. Metoda prezintă un foarte mic procent de rezultate fals pozitive (datorate contaminării) și poate determina diferitele tipuri dintr-un amestec de micobacterii întâlnit mai ales la bolnavii cu SIDA. Metoda nu necesită cultură primară, se efectuează direct din produsele proaspete, rapid în 4-24 ore.

Infecțiile cu *M. Avium* Complex (MAC)^{14,16,17}

Micobacteriile din complexul avium-intracelulare (MAC) sunt cel mai frecvent întâlnite în cadrul îmbolnăvirilor cu micobacterii atipice la om. MAC poate determina infecții la păsări, bovine, porcine și maimuțe. MAC pot fi întâlnite și-n sol, plante, încăperile în care sunt crescute animalele, apele dulci, sărate.

S-au descris infecții latente la om mai ales în mediul rural. Infecțiile latente au fost relevate cu ajutorul IDR la sensitina extrasă din aceste micobacterii. Îmbolnăvirile cu MAC au fost întâlnite în număr mare la subiecții HIV pozitivi. Micobacteriozele determinate de MAC pot prezenta următoarele forme clinice: forme localizate pulmonar, extrapulmonar-linfadenopatii, afectarea țesuturilor moi și a scheletului și forme diseminate. Subiecții interesați sunt în majoritate bărbați, cu vârsta medie spre avansată. MAC poate coloniza căile respiratorii sau poate să determine leziuni invazive. Dificultatea de apreciere a îmbolnăvirii active de starea de colonizare poate avea consecințe grave pentru bolnav: progresia formei active către leziuni distructive sau chiar deces. MAC poate infecta persoane fără leziuni pulmonare preexistente dar atât sub forma de colonizare cât și de îmbolnăvire activă s-a constatat frecvența crescută a proceselor pulmonare preexistente cronice (bronșiectazii, bronșite cronice neoplasme bronho-pulmonare, fibroze, pneumoconioze, fumători cronici).

Simptomele generale pot lipsi sau sunt prezente sub forma unui discret sindrom de impregnare bacilară: astenie, transpirații, scăderea apetitului, scădere ponderală. Simptomele locale se centrează pe tuse, inițial seacă apoi cu expectorație ușor mucopurulentă,

hemoptizii mici, ocazionale dureri toracice nepleuretice.

Examenul radiologic și tomografic prezintă fie imagini sugestive pentru o tuberculoză clasică: afectare uni- sau bilaterală a lobilor superiori, imagini cavitare (frecvent izolate) sau fibronodulare asociate de îngroșări ale pleurei adiacente.

Examenul bacteriologic la pacienții cu imagini cavitare este de regulă pozitiv în cultură. Recoltarea profundă prin bronhoscopie din teritorii profunde aduce un plus de siguranță și permite efectuarea biopsiei care prin evidențierea leziunilor granulomatoase susține diagnosticul de activitate lezională.

Tratamentul infecțiilor pulmonare cu MAC este deosebit de dificil atât la persoanele imunocompetente cât și la persoanele HIV infectate, datorită chimiorezistenței înalte și largi a acestor micobacterii la antibioticele antituberculoase.

Recomandările unui Comitet de studiu pentru tratamentul afecțiunilor pulmonare la bolnavii imunocompetenți (American College of Chest Physicians) sunt următoarele:

-Pentru pacienții cu forme moderate – severe tratamentul constă din Isoniazidă (HIN), Rifampicină (RMP), Etambutol (EMB) și Streptomycină (STR) în primele 3 luni cu o durată de 18-24 luni. În formele la care se poate obține o antibiogramă tratamentul va fi ajustat și se vor asocia droguri de tipul Cicloserinei sau Quinolonelor.

-Pentru formele progresive se vor adăuga Quinolone, Ethionamida (ETH) sau Cicloserină (CS). Dacă există posibilități de efectuare antibiograma lărgită va ghida tratamentul.

-Antibioticele din clasa macrolidelor: Clarithromycina și Azithromycina și din clasa Quinolonelor: Sparfloxacină, Pefloxacină, Ciprofloxacină (CX), Ofloxacină au o acțiune bactericidă pe MNT și numeroase studii arată rezultate promițătoare în tratamentele ce includ aceste droguri în scheme. Clarithromycina a fost eficientă chiar ca monoterapie inițială la pacienții cu MAC pulmonară, neinfecțată HIV, administrată în doză de 500mg de 2 ori pe zi timp de 4 luni. Azithromycina determină concentrații mari intracelulare (intramacrofagice) în ciuda nivelului seric scăzut. Asocierea recomandată de mai mulți autori pentru MAC chimiorezistent la drogurile convenționale este Clarithromycina + Rifampicin (Rifabutin) + Etambutol + Ciprofloxacin + Amikacin.

-Formele localizate beneficiază de tratament chirurgical asociat. Tratamentul chirurgical se va efectua la cazurile la care s-a produs negativarea sputei. Dacă nu se realizează în 4 luni negativarea sputei sau în 2-3 luni nu scade drastic populația bacilară intervenția chirurgicală se contraindică deoarece există riscul chimiorezistenței și al diseminărilor intraoperatorii.

Infecțiile determinate de *M. kansasii*

Frecvența afectărilor cu *M. kansasii* este cu mult mai mică decât cea cu MAC. Răspândirea în mediu este mai puțin largă decât a *M. Avium*. A fost izolat din apă, chiar din apa potabilă, din lapte și alimente dar nu și

din sol sau praf. Formele clinice întâlnite sunt următoarele: forme pulmonare, limfadenopatii, forme diseminate. Formele pulmonare localizate survin la persoane fără imunitatea compromisă, la vârsta mijlocie, predominant la bărbați, albi și cu boli pulmonare subiacente. Simptomatologia este discretă, nespecifică și greu de diferențiat de simptomele bolii subiacente. Radiografia pulmonară nu poate face diferențieri de aspectul întâlnit în TBC sau infecția cu MAC și se caracterizează prin imagini cavitare subțiri, apical posterior și cu îngroșări pleurale adiacente.^{9,20}

Limfadenopatiile^{11,12} determinate de *M. Kansasii* se localizează predominant cervical și nu au nimic deosebit pentru a le putea diferenția de cele din MAC.

Formele diseminate sunt mai rare și apar cu predominanță la bolnavii cu SIDA.

Tratamentul infecțiilor cu *M. kansasii* cu drogurile antituberculoase convenționale este foarte eficient. *M. kansasii* prezintă rezistență mai crescută la HIN decât *M. tuberculosis* dar susceptibilitate bună la RMP, EMB, SM. De la început se administrează un regim standard cu HIN + RMP + EMB 3 luni + STR (primele 2-3 luni). Durata optimă a tratamentului este de 15-18 luni. Tratamentul se prelungește la 24 luni la pacienții HIV pozitivi.

Infecții cu micobacterii cu creștere rapidă^{5,6,18,19,20}

M. fortuitum și *M. chelonae* sunt reprezentanții consacrați ai acestei grupe, cunoscuți pentru capacitatea lor de a produce îmbolnăviri la om. *M. vaccae* este utilizat în vaccinarea antituberculoasă și ca mijloc de imunostimulare la bolnavii cu imunodepresie. *M. smegmatis* deși considerat saprofit a fost interesat în infecții ale părților moi.

M. fortuitum este larg răspândit în apă, sol, praf, apă potabilă, putând astfel să infecteze reactivii, culturile sau aparatele de laborator.

Formele clinice sunt: localizate - afectare pulmonară, infecții ale pielii, țesuturilor moi și scheletului, adenopatii cervicale și forme diseminate.

Afectarea localizată pulmonară este rară și este legată de prezența unor afecțiuni esofagiene cum este achaliaza care determină dilatația esofagului și riscul de aspirație în aparatul respirator. S-au raportat aspirații de ulei mineral urmate de micobacterioză pulmonară.

Simptomatologia este centrată pe o tuse persistentă, puțin productivă și sindrom de impregnare bacilară comun. Radiologic apar imagini nodulare nemogene dar fără cavități francă, dispuse difuz sau aspect de consolidare ale spațiilor aeriene "în flutură", bilaterale corespunzătoare unor pneumonii de aspirație.

Infecțiile pielii, țesuturilor moi, scheletului pot să apară în urma introducerii directe a micobacteriilor în țesuturi în urma unor traumatisme, iatrogen prin utilizarea unor instrumente nesterile sau prin distrugerea unor bariere de apărare locală prin procedee invazive de diagnostic și tratament.

Infecții diseminate sunt mai rar întâlnite decât cele cu MAC sau se pot asocia cu MAC la bolnavi cu imunitate compromisă prin infecție HIV, hemopatii

maligne, tratamente lungi cu citostatice sau corticoizi. Prezintă particularitatea de a determina la distanță noduli, abcese cutanate, osteomielite.

Tratamentul infecțiilor cu *M. Chelonae* și *Fortuitum*⁴ - antibiograma va ghida tratamentul acestor infecții având în vedere rezistența crescută la drogurile antituberculoase uzuale.

În infecțiile de părți moi cu *M. Fortuitum* tratamentul constă în Amikacin 10-15mg/kgcorp + Cefoxitin 200mg/kgcorp pentru 6 luni și debridare chirurgicală. Pentru *M. Chelonae* tratamentul este asemănător cu posibilitatea utilizării de Eritromicin sau Tobramicin în loc de Amikacin. Infecțiile ușoare pot fi tratate cu Doxicilin 200mg/zi 2-4 luni sau Sulfametoxazol 3g/zi, sau Eritromicin 2g/zi.

Alte infecții cu micobacterii netuberculoase (MOTT) sunt mult mai rare și apar predominant la persoanele imunocompromise.

CONCLUZII

Micobacteriozele cu germeni atipici deși se întâlnesc foarte rar în raport cu tuberculoza, totuși ele sunt o prezență constantă prin răspândirea lor largă în mediul înconjurător, putând determina îmbolnăvirea la anumite categorii de persoane în prezența unor factori de risc.

Bolnavii cu micobacterioze atipice prezintă frecvent diferiți factori de risc ce determină scăderea imunității organismului cum sunt: vârsta înaintată, tabagismul cronic, expunerea la noxe.

Bolile pulmonare preexistente (TBC pulmonar în antecedente, bronșiectazii, bronșită cronică, neoplasm bronhopulmonar, pneumoconioze) sunt întâlnite frecvent la această categorie de pacienți; aceste afecțiuni având rol în scăderea mecanismelor de apărare locală și generală. Tratamentul acestor micobacterioze este foarte dificil, având în vedere înalta lor chimiorezistență față de drogurile uzuale antituberculoase, un rol important revenind antibiogramei acolo unde este posibil și tratamentul în funcție de aceasta cu drogurile la care prezintă sensibilitate. Având în vedere tratamentul îndelungat cu aceste droguri și posibilele reacții adverse la tratament, în formele localizate de micobacterioză și negative la examenul bacteriologic „M și C” se recomandă tratament chirurgical, iar ulterior continuarea tratamentului antituberculos cu drogurile la care MOTT este sensibil.

Un rol important în prevenirea micobacteriozelor atipice precum și a tuturor afecțiunilor respiratorii cronice este combaterea factorilor de risc controlabili, cu precădere a tabagismului cronic.

BIBLIOGRAFIE

1. ABE C, HOSOGIMA S, FUKASAWA Y - *Comparison of the MB-Check, Bactec, and egg-based media for recovery of mycobacteria*, Journal of Clinical Microbiology, 1992, 30(4):878-881.
2. ANASTASATU C (sub red Păun R) - *Tuberculoza pulmonară. Micobacterioze pulmonare cu bacili atipici. Sindroamele posttuberculoase. Tratat de medicină internă*, vol I, Bolile aparatului respirator, 1983, 364-448.
3. AOKI K, YAMADA H - *Clinical application of microplate DNA-DNA hybridation procedure for rapid diagnosis of mycobacterial infections*, Tubercle and Lung Diseases, 1994, 75:213-219.
4. BASS JB, FARER SL - *Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infections in Adults and Children*, Clinical Infectious Diseases, 1995, 9-26;
5. BILBIE V, ALGEORGE G - *Genul Mycobacterium*, Tratat de microbiologie, cap 39, 521-538.
6. BRUINS J, GRIBNAU JH, BWIRE R - *Investigation into typical and atypical tuberculin sensitivity in the Royal Netherlands Army*, Tubercle and Lung Diseases, 1995, 76:540-544.
7. BUNGETIANU GH, MOLDOVAN OLGA - *Investigația microbiologică în tuberculoză și micobacterioze*, Ed Acad RSR, 1987, 60-107.
8. CAMINERO B, CARPENTIER E, CASTETS M - *Use of the Bactec TB 460 method for the bacteriological diagnosis of tuberculosis. Results of a multicenters study*, Pathologie Biologie, 1995, 43:401-406.
9. CERDA DE PALOU E, SULZER MA - *Indications for an increase in lung disease caused by M.kansasii in Limburg minig area, Netherlands*, Tijdschrift voor Geneeskunde, 1995, 139:1231-1236.
10. CHAN CH - *Mycobacteria as cause of infective exacerbation in bronchiectasis*, Postgraduate Med Journal, 1992, 68:896-899.
11. CHRETIEN J, MARSAC J - *Tuberculoise pulmonaire. Mycobacterioses atypiques*, Abreges Pneumologie, Ed Mason Paris, ed III, 1990, 390-391, 452-454.
12. COULTER J BRIAN S, LLOYD DAVID A, JONES MATTHEW et al - *Nontuberculous mycobacterial adenitis: effectiveness of chemotherapy following incomplete excision*, 2006, 95:182-188.
13. IGARI H, KIKUCHI N, KAWASHIMA T - *The isolation of nontuberculous mycobacteria and the pulmonary infections of non-tuberculous mycobacteria in the general hospital*, Kekkaku, Japan, 1994, 69:483-490.
14. JIMBOREAN GABRIELA, EDITH-SIMONA IANOȘI - *Tuberculoza. Micobacteriozele atipice. Elemente de diagnostic și tratament*, Editura Universității Petru-Maior, Cap VII, 2004, 165-178.
15. JIMBOREAN GABRIELA, NEMEȘ MARIA - *Îmbolnăviri cu micobacterii atipice în cazistica Clinici Pneumoftiziologie Tg. Mureș în anii 1994-1997*, Pneumoftiziologia, vol XLVII, 1998, 4:233-239.
16. KLEMENS SP, DE STEFANO MS, CYNAMON MH - *Activity against M avium complex infection in beige mice*, Antimicrobial agents and Chemotherapy, 1992, 36:2413-2427.
17. SAITO H, GIDOH M, KAI M - *Chemoprophylaxis against M. Avium complex infection induced in mice*, Clinical Mycobacteriology, Ed Prous Science, Barcelona, 1998, 409-413.
18. STOICESCU IP, DIDILESCU C, BERCEA O - *Considerații privind tuberculoza cu germeni chimiorezistenți în România*, Pneumoftiziologia, vol XLVI, 1997, 3:161-178.
19. STOICESCU IP, DIDILESCU C, PLOPEANU D - *Tuberculoza problemă prioritară de sănătate și în 1996*, Pneumoftiziologia, vol XLVI, 1997, 2:97-102.
20. WAYNE LG - *The „atypical” mycobacteria: recognition and disease association*, Crit Rev Microbiol, 1985, 12:185-222.

Factori prognostici în cancerul colorectal

Carmen Melincovici¹, Angela Borda², Gh. Roșca²,
Carmen Mihu¹, Mariana Marginean¹

Cancerul colorectal reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de deces prin cancer. Cel mai important dintre factorii prognostici rămâne stadiul TNM al tumorii, determinat de profunzimea invaziei tumorale, prezența metastazelor limfoganglionare și a metastazelor la distanță. Cu toate acestea, s-a constatat că supraviețuirea pacienților cu același stadiu TNM prezintă variații semnificative, ceea ce denotă că există și alți factori care influențează prognosticul acestei boli. Articolul de față își propune o actualizare a datelor din literatura privind factorii care influențează prognosticul în cancerul colorectal.

Cuvinte cheie: cancer colorectal, prognostic, TNM

Colorectal cancer represents one of the most frequent cause of cancer death. The most important factors with prognostic value are: the local extent of the tumor (the pT category of the TNM staging system); the regional lymph node metastasis (the pN category of the TNM staging system); and the blood, lymphatic vessel invasion. However, it seems that the survival is different for the same tumour TNM stage, so there are other factors involved in the prognosis of patients with colorectal cancer. This article aims to update literature data on the prognostic factors for colorectal cancer.

Key words : colorectal cancer, prognosis, TNM

Cancerul colorectal reprezintă unul dintre cele mai frecvente cancere întâlnite în practica medicală, cu o mortalitate care ocupa locul III din totalul deceselor prin cancer. Există numeroși factori care influențează prognosticul pacienților cu cancer colorectal: stadiul tumorii, invazia vasculară, limfatică și perineurală, tipul histologic, gradul de diferențiere, infiltrarea marginilor de rezecție, prezența complicațiilor, etc. Cel mai important factor prognostic rămâne stadiul TNM al tumorii, deși s-a constatat că supraviețuirea pacienților cu același stadiu TNM prezintă variații semnificative, ceea ce denotă că există și alți factori care influențează prognosticul acestei boli.

Mai recent, studiile efectuate de către College of American Pathologists Expert Groups au clasificat factorii prognostici în mai multe categorii: categoria I (factori care au fost intens studiați, sunt utilizați în supravegherea pacienților și este dovedit că au rol în prognostic), categoria II A (factori cu valoare prognostică pentru tratament), categoria II B (factori

care sunt încă urmăriți, dar nu există date suficiente pentru a putea fi incluși în categoria I sau II A), categoria III (factori care nu au fost suficient studiați pentru a li se determina valoarea prognostică), categoria IV (factori care au fost studiați și care nu au o valoare prognostică importantă).^{4,2}

Categoria I :

a. *Extensia locală sau gradul de invazie a peretelui colonic (parametrul pT).*

Sunt în uz mai multe variante de stadializare a cancerului colorectal: clasificarea lui Dukes, clasificarea lui Astler-Coller modificată (MAC), clasificarea TNM.

Este recomandat să se utilizeze clasificarea TNM din 1997 a UICC (Union International Contre le Cancer) și AJCC (American Joint Committee on Cancer). Conform acestei clasificări, categoria pT4b, cu invazia peritoneului visceral, reprezintă un factor de prognostic negativ.

b. *Invazia limfatică și a ganglionilor limfatici regionali (parametrul N)*

Invazia ganglionilor limfatici regionali (parametrul N) reprezintă un factor prognostic foarte important, studii retrospective efectuate pe loturi foarte mari de pacienți au demonstrat că supraviețuirea la 5 ani pentru pacienții care prezintă invadarea

¹Catedra de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Catedra de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

Adresa de corespondență: Dr. Carmen Melincovici, Catedra de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, str. Pasteur nr 6. Tel. 0264 - 595433

ganglionilor limfatici regionali este mult mai mică (32%) comparativ cu pacienții cu ganglionii negativi (83%). Examinarea histologică a adenopatiilor regionale va trebui să includă minim 12 ganglionii; se apreciază numărul de ganglionii invadați /numărul ganglionilor examinați.

Se recomandă efectuarea de rutină a unui examen imunohistochimic pentru citokeratina (CK20) în ganglionii limfatici regionali, pentru detectarea micrometastazelor. Ultimele studii indică o incidență crescută (>50%) a micro-metastazelor în ganglionii care erau negativi la examenul microscopic.¹¹

c. Invazia hematogenă

Invazia venelor extraparietale duce la apariția metastazelor la distanță. Cancerule de colon drenează prin venele sistemului port, ficatul fiind sediul de elecție al metastazelor, în timp ce cancerule de rect inferior și cancerul anal drenează prin vena cava inferioară, plămânul fiind sediul de elecție al metastazelor.

Invazia venoasă se corelează cu stadiul tumorii și gradul de diferențiere. După de Vitta, supraviețuirea la 3 ani în caz de invazie venoasă este de doar 30 %.³ După unii autori, prognosticul este mai bun dacă celulele tumorale din lumen determină apariția unor modificări reactive la nivelul vaselor invadate: anevrism, inflamație, fibroza, tromboza, care pot constitui factori de protecție pentru pacient, oprind extinderea tumorii.

d. Prezența unei tumori reziduale (R) după intervenția chirurgicală cu intenție curativă reprezintă un factor de prognostic negativ. Aprecierea se face după clasificarea din 1997 a AJCC/UICC *Cancer Staging Manual*: dacă marginile de rezecție sunt negative, se notează cu R0, dacă sunt pozitive la examenul microscopic se notează cu R1, iar dacă sunt pozitive la examenul macroscopic se notează cu R2.

e. Evaluarea antigenului carcinoembrionar (ACE)

ACE este o proteină oncofetală care se exprimă atât în celulele gastrointestinale fetale cât și în adenocarcinoamele de colon, stomac, pancreas sau plămân. Nu poate fi utilizat ca și metoda de screening pentru că nu toate cancerule îl produc, și uneori este crescut în alte condiții: boli inflamatorii intestinale, ciroza, fumat. Nivelul seric al antigenului ACE trebuie să fie < 5 μg/l. Dacă postoperator nivelul antigenului nu scade în următoarele 6 săptămâni, probabil că excizia tumorii este incompletă^{1,10}; dacă nivelul începe să crească, se pune problema apariției unei recidive sau metastaze. Studiile arată că monitorizarea ACE la 2 luni timp de 2 ani postoperator, apoi la 4 luni încă 2 ani și apoi anual, permite surprinderea recidivelor în stadii precoce.^{1,10}

Categoria II A

a. Gradul de diferențiere a tumorii.

College of American Pathologists Expert Groups apreciază că ar fi mai bine dacă ar exista doar 2 grade de diferențiere: tumori bine diferențiate (cuprinzând G1 și G2 – tumori bine și moderat diferențiate, cu > 50%

glande neoformate) și tumori slab diferențiate (care să cuprindă G3 și G4 – tumori slab diferențiate și nediferențiate, cu < 50% glande neoformate). Adenocarcinoamele slab diferențiate se asociază în mai mult de 50% din cazuri cu metastaze ganglionare, deci cu un prognostic nefavorabil.

b. Marginile radiale.

Evaluarea marginilor radiale, pentru tumorile rectale care sunt situate sub reflexia peritoneului sau pentru cele care au porțiuni neacoperite de peritoneu, este foarte importantă în cuantificarea fenomenelor de recidivă.

c. Invazia perineurală, de-a lungul spațiilor perineurale ale nervilor din rețeaua de distribuție colică, reprezintă un factor de prognostic negativ. Împreună cu invazia limfatică și vasculară, reprezintă indicatori importanți ai potențialului metastatic, se corelează cu recidive locale și cu o rată scăzută de supraviețuire.

d. Reevaluarea tumorii după aplicarea chimioterapiei adjuvante (ypTNM).

Tumora restantă după intervenția chirurgicală urmată de chimioterapie adjuvantă se reevaluează și se clasifică, notându-se cu ypTNM.²

Categoria IIB

a. Tipul histologic influențează negativ prognosticul în cazul carcinoamelor mucinoase, în special cele cu celule în inel cu pecete, în cazul carcinoamelor cu celule mici și a celor medulare, acestea având o rată de supraviețuire mult scăzută în comparație cu restul adenocarcinoamelor.

b. Infiltratul limfocitar peritumoral este acceptat ca indicator prognostic bun, mai ales dacă există expresia simultană a antigenelor HLA clasa I și clasa II.

Reacția Crohn's like. Prezența foliculilor limfoizi în musculara proprie sau în grăsimea pericolică se corelează de asemenea cu un prognostic mai bun.

c. Asocierea cu instabilitate de microsateliți MSI-H (high Degree of MSI)

Alterările unor gene, numite gene antimutatoare (mismatch repair genes MMR) sau "genele imperecherilor greșite", care în mod normal repară defectele care apar în cursul replicării ADN, au drept consecință apariția unei instabilități genomice particulare numită instabilitate de microsateliți (microsatellite instability – MSI).^{6,7,8}

Instabilitatea de microsateliți (MSI) poate fi redusă, MSI-L (low), sau poate fi accentuată, MSI-H (high)

Genele antimutatoare (mismatch repair genes MMR) implicate sunt următoarele, în ordinea frecvenței: hMLH1, hMSH2, hMSH6, hMLH3, hPMS1, hPMS2, TgFBR2, EXO1. Proteinele codificate de aceste gene sunt implicate în repararea ADN greșit împerecheat. Aceste mutații ale genelor antimutatoare (mismatch repair genes MMR) apar în 80% din cazurile de HNPCC (sindromul cancerelor ereditare nonpolipoase - hereditary nonpolyposis colon cancer syndromes) și doar în 15% din cancerule sporadice.

Tehnicile de genetica moleculară pentru evidențierea MSI au fost stabilite și publicate în revista *Cancer Research* în 1998. Se recomandă folosirea unui număr de 5 markeri: 2 mononucleotide - BAT25, BAT26, 3 dinucleotide - D2S123, D5S346, D17S250.

Ulterior, Richard Hamelin și colaboratorii propune noi markeri: NR21, NR22, NR24, BAT25, BAT26. Instabilitatea de microsateliți este accentuată (MSI -H), atunci când >30% din markeri sunt pozitivi.⁹ Tot mai mulți autori consideră ca, în algoritmul de diagnostic al HNPCC (sindromul cancerelor ereditare nonpolipoase) ar trebui introdusă și determinarea imunohistochimică a genelor antitumorigene hMLH1, hMSH2.

Tehnicile imunohistochimice efectuate pe secțiunile histologice permit studiul exprimării proteinelor codificate de genele antitumorigene (mismatch repair genes MMR).

În mod normal, aceste proteine sunt evidențiate în nucleul numeroaselor celule din organism și în mod particular în intestin, în celulele din porțiunea inferioară a criptelor Lieberkuhn din mucoasa intestinală, în limfocite, în celulele endoteliale și în stroma tumorală.

Utilizând 2 anticorpi direcți împotriva proteinelor codificate de genele hMLH1 și respectiv hMSH2 (gene antitumorigene implicate în HNPCC), s-a constatat pierderea expresiei uneia din cele 2 proteine în nucleul celulelor tumorale (IHC negativă pentru hMLH1 sau hMSH2). Sensibilitatea acestei determinări este foarte mare, de aproximativ 92%.

S-a constatat că prognosticul pacienților cu HNPCC care prezintă alterări ale genelor antitumorigene MMR este mai bun decât prognosticul pacienților cu cancer sporadic, care prezintă mutații ale genelor antitumorigene (de exemplu, supraviețuirea la 5 ani în cazul pacienților cu HNPCC a fost de 65%, iar la cei cu cancer sporadic doar de 44%). Cauza acestui comportament diferit încă nu este cunoscută, mai probabil că este vorba de o istorie naturală diferită a cancerelor familiale fata de cancerele sporadice.

d. Pierderea heterozigotității la nivelul cromozomului 18q (pierderea genei DCC)

Genele supresoare tumorale sunt gene care în condiții normale controlează proliferarea celulară, diferențierea și apoptoza. Inactivarea lor predispune la formarea unor carcinoame și se face fie prin mutații, fie prin deleții. Fenomenul de inactivare a genelor supresoare se corelează cu pierderea heterozigotității (LOH- *loss of heterozygosity*) cu pierderea unei singure alele sau a ambelor.

DCC (*Deleted in Colon Cancer Gene*) este o genă supresoare tumorală, localizată pe cromozomul 18 (18q21). Ea codifică o proteină, o moleculă de adeziune celulară, N-CAM, exprimată în mod normal peste tot în mucoasa colonică. Expresia ei este scăzută sau absentă în cancerul colorectal. Deleția apare în 70% din pacienții cu adenocarcinoame chiar mai devreme decât deleția p53. Pierderea funcției genei DCC favorizează invazia și metastazarea tumorală.

S-a constatat că determinarea imunohistochimică a expresiei DCC în celulele tumorale reprezintă un factor de prognostic important, unele studii demonstrând că rata de supraviețuire la 5 ani în tumorile pozitive pentru DCC este de 94,3%, iar pentru cele negative a fost de 61,6%.¹²

Categoria III

a. Angiogeneza tumorală

Angiogeneza reprezintă un pas important în carcinogeneza colorectală. Proliferarea tumorală depinde de apariția vaselor de neoformație, un proces stimulat de factori angiogenetici eliberați de celulele tumorale, de celulele inflamatorii asociate tumorii și de matricea extracelulară. Astfel crește posibilitatea diseminării hematogene ținând cont de faptul că pereții vaselor de neoformație sunt imperfecti și cu o rezistență scăzută, lăsând celulele tumorale să treacă în torrentul sanguin.

Analiza angiogenezei se poate face prin aprecierea densității microvascularizației și/sau detectarea moleculelor promotore (ex. VEGF - vascular endothelial growth factor).

Densitatea microvascularizației în tumori se evaluează prin marcarea celulelor endoteliale cu ajutorul anticorpilor (CD34, CD31, anti VIII factor).

VEGF (vascular endothelial growth factor) este considerat principalul stimulator al angiogenezei. Expresia VEGF este determinată fie prin analiza nivelurilor mRNA, fie prin tehnici imunohistochimice efectuate pe secțiuni histologice în stare proaspătă sau incluse în parafină.

b. Prezența aneuploidiei

Multe din celulele tumorale prezintă anomalii cromozomiale numerice. Determinarea ADN-ului tumoral releva variațiile ploidiei și indica proporția celulelor în diferitele faze ale ciclului celular. Tehnicile principale de determinare sunt citometria în flux (flow cytometry) pe suspensii de celule sau statică pe lame (image cytometry).

Aproximativ 60% din tumorile umane sunt aneuploide. Tumorile aneuploide sunt mai agresive decât cele diploide, frecvența recidivelor locale și a metastazelor la distanță fiind crescută, ca și rezistența la tratament. Incidența aneuploidiei este corelată și cu alți factori prognostici nefavorabili: volumul nuclear, stadiu avansat, invazie locală, grad de diferențiere redus, ritm rapid de creștere.

College of American Pathologists Expert Groups consideră că acest factor, aneuploidia, reprezintă un marker de prognostic insuficient studiat și greu de apreciat, datorită variațiilor rezultatelor obținute prin tehnici diferite.

c. Markerii biologici

Există numeroși markeri moleculari care sunt studiați în prezent în cancerul colorectal. Mai puțin utili pentru diagnostic, markerii biologici își găsesc utilitatea mai ales în evaluarea prognosticului, sau pentru aprecierea riscului recidivelor și stabilirea conduitei terapeutice. În afară de pierderea heterozigotității la nivelul cromozomului 18q (pierderea genei DCC),

mutații ale genelor antimutatoare (mismatch repair genes MMR) și asocierea cu instabilitate de microsateliți MSI, care au fost deja amintiți, alți markeri biologici pentru cancerul colorectal sunt :

- *gene supresoare tumorale*: ce reprezintă o clasă specială de gene celulare care, în mod normal, inhibă proliferarea celulară și care, prin mutații ereditare sau câștigate, își pierd activitatea : LOH 17p/p53, LOH 8p, LOH 1p, LOH 5q/APC

- *oncogene și protooncogene*. Protooncogenele sunt gene care există în mod normal în celule și codifică proteine implicate în creșterea și proliferarea celulară.

Prin mutații, se transformă în oncogene, ducând la o stimulare anarhică a proliferării și diferențierii celulare: K-ras, c-myc.

- *gene implicate în reglarea apoptozei*: Bcl-2 (inhibă apoptoza), BAX (promotor al apoptozei)

- *gene implicate în sinteza ADN (thymidylate synthase; thymidine phosphatase) gene care codifică factori de creștere*: factori de transformare : *transforming growth factors (TGF- α , TGF- β)*; factorul de creștere epidermal: *epidermal growth factor receptor (EGF-R)*; gena *c-erb-B2/her2*

- *gene inhibitoare ale cyclin dependent kinazei (p27, p21)*

- *promotori ai angiogenezei* :VEGF- (vascular endothelial growth factor)

- *gene care codifică sinteza unor molecule de adeziune* de la suprafața celulei (E-caderine) și gene care codifică sinteza *receptorilor membranari* care recunosc molecule ale matricii extracelulare (CD44, integrine)

- *markeri ai invaziei și metastazării*: enzime proteolitice secretate de celulele tumorale care degradează matricea extracelulară: collagenaze (collagenaza tip IV este asociată frecvent cu metastazarea), catepsine (catepsina D), metaloproteinaze, activator al plasminogenului urokinase-type.

- *d. Analiza calitativă și cantitativă a proteinelor și a carbohidraților specifici celulelor tumorale* : CA 19-9, CA 242, CA 72-4, CA 50, TPA (tissue polypeptide antigen), TPS (tissue polypeptide specific antigen), TIMP-1 (inhibitor al metalo-proteinazelor -1) Sialyl Le^x, Sialosyl-Tn, activator al plasminogenului – tip urokinaza, inhibitor al activatorilor plasminogenului (plasminogen activator inhibitor 2), glicoproteina 72, P-glicoproteine (multidrug resistance gene product, MUC-1 mucin, E-caderine, α -Catenine, integrine, collagenaza tip IV, gelatinaza B (metaloproteinaza-9), laminina, tenascina, autocrine mobility factor receptor (gp78), fosfolipaza C, IgA (componenta secretoare) metalotioneina, receptori pentru factorul de creștere epidermal (EGF-R), receptori pentru gastrină, receptori pentru somatostatina, sucrasa-izomaltazacatepsina B, L, și D, feritina CD44, citokeratina 20.⁵

- *e. Desmoplazia stromală sau fibroza peritumorală* reprezintă un factor de prognostic insuficient studiat.

Nu există un ghid explicit de interpretare a fibrozei peritumorale (ușoară, medie sau accentuată).

f. Diferențierea neuroendocrină

Multe adenocarcinoame pot prezenta arii de diferențiere neuroendocrină, acestea având un prognostic nefavorabil. Celulele neuroendocrine pot fi identificate pe secțiunile histologice fie prin impregnare argentică, fie prin metode imunohistochimice. Cu ajutorul anticorpilor monoclonali, prin imunohistochimie, s-au identificat markerii pentru celulele neuroendocrine. Aceștia pot fi hormoni (pentru identificarea hormonilor peptidici) și nonhormoni. Cei nonhormoni sunt cromogranine (reprezintă principalul constituent al granulelor secretorii ale celulelor neuroendocrine), sinaptofizina, citocrom b561 (antigen de membrană a granulelor secretorii), enolaza neuron-specifică (este un marker cu specificitate destul de redusă, atât pentru neuroni cât și pentru celulele neuroendocrine).

- *g. Evaluarea proliferării celulare* se face în prezent mai mult cu ajutorul indicilor de proliferare celulară și mai puțin prin determinarea cantitativă a regiunilor organizatorilor nucleolari.

Identificarea indicilor de proliferare tumorală se face prin metode imunohistochimice și reprezintă o alternativă atractivă citometriei în flux (flow cytometry). Indicii de proliferare cei mai utilizați ca factori de prognostic în cancerul colorectal sunt : PCNA (proliferating cell nuclear antigen) și KI-67, cu epitopul sau Mib-1.⁵

- *h. Forma macroscopică*. Se consideră ca tumorile infiltrative au un prognostic negativ comparativ cu cele vegetante. Unele studii au arătat că supraviețuirea la 5 ani pentru tumorile infiltrative este mai mică de 38%.

- *i. Prezența complicațiilor*: obstrucții, perforații, pot reduce semnificativ rata de supraviețuire.

Categoria IV:

a. Dimensiunea tumorii

A reprezentat un factor foarte studiat, dar căruia nu i s-a găsit o semnificație prognostică. Urmărirea dimensiunii tumorii în timp este utilă pentru supravegherea tumorii la examinările imagistice.

- *b. Localizarea tumorii*. Există studii controversate privind influența localizării tumorii asupra prognosticului bolnavului. În general, se apreciază că neoplasmale colorectale situate sub reflexia peritoneului au o supraviețuire la 5 ani mai redusă comparativ cu cele care sunt situate deasupra reflexiei peritoneului.

c. Factori dependenți de pacient:

- *vârsta* – pacienții cu cancer colorectal non-HNPCC, mai tineri (sub 40 de ani), se pare că au o rată de supraviețuire la 5 ani mai scăzută, fie datorită unei întârzieri a diagnosticului, fie datorită faptului că majoritatea cancerelor sunt adenocarcinoame mucinoase.

- *durata scurtă a simptomelor până la diagnostic* - reprezintă, de asemenea, un factor de prognostic negativ în evoluția pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. CIUREA T, PASCU O, STANCIU C - *Gastroenterologie și Hepatologie. Actualități*, 2003, Ed Medicală, București, 239-396.
2. COMPTON C, FENOGLIO-PREISER CM, PETTIGREW N et al - *American Joint Committee on Cancer - Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group*, Cancer, 2000, 88:1739-1757.
3. DE VITA VT, HELLMAN S, ROSENBERG AS - *Cancer. Principles & Practice of Oncology*, 5th edition, Lippincott Raven Publishers, 1997, 972-1151.
4. DUFFY MJ, DALEN A, HAGLUND C et al - *Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers guidelines*, Eur J Cancer, 2003, 39:718-727.
5. GRATIANO F, CASCINU S - *Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes'B colorectal cancer patients*, Ann Oncol, 2003, 14:1026-1038.
6. JASS JR, WALSH MD, BARKER M et al - *Distinction between familial and sporadic forms of colorectal cancer showing DNA microsatellite instability*, Eur J Cancer, 2002, 38:858-866.
7. JASS JR, WHITEHALL LJ, YOUNG J et al - *Emerging Concepts in Colorectal Neoplasia*, Gastroenterology, 2002, 123:862-876.
8. MIDGLEY R, KERR D - *Colorectal Cancer - Seminar*, Lancet, 1999, 353, 391-399.
9. OLSCHWANG S, BONATTI C, FEINGOLD J et al - *Identification et prise en charge du syndrome HNPCC*, Bull Cancer, 2004, 91(4):303-315.
10. SADAHIRO S, SUZUKI T, YURIMOTO S et al - *Detection of Carcinoembryonic Antigen Messenger RNA - Expressing Cells in Peripheral Blood 7 Days After Curative Surgery As a novel Prognostic Factor in Colorectal cancer*, Ann Surg Oncol, 2007, 14:981-987.
11. SALTO -TELLEZ M, KONG SL, LEONG APK et al - *Intrinsic variability in the detection of micrometastases in lymph nodes for re-staging of colorectal cancer: effect of individual markers and tissue samples*, Eur J Cancer, 2003, 39:1234-1241.
12. SHIBATA D, REALE M, LAVIN P - *The DCC protein and prognosis in colorectal cancer*, N Engl J Med, 1996, 25: 335-339.

Manifestări ale complexului limfoproliferativ CD30+ la nivelul tegumentelor

M. Turcu¹, Lia Maria Simu¹, I. Simu¹, O. Pop², O. Buțiu¹, G. Simu^{1,2}

Se prezintă problema importanței în diagnosticul imunohistochemical a prezenței moleculei CD30, care apare pozitivă pe membrana celulară dar și în citoplasma perinucleară a celulelor Reed-Sternberg din formele clasice ale bolii Hodgkin, dar și în alte limfoame, în special în limfomul T cu celule mari anaplastice, ca și în unele tumori nelimfomatoase. La nivelul tegumentelor molecula CD30 este prezentă în papuloza limfomatoidă, leziune care uneori se poate transforma în limfom T anaplastic primitiv cutanat, deosebit de cel visceral printr-o evoluție mai puțin agresivă.

Cuvinte cheie: Imunoproliferari CD30+, papuloza limfomatoidă, limfoame maligne CD30+

The importance of the CD30 molecule in the immunohistochemical diagnosis of lymphomas is discussed. It is positive on the cell membrane and the perinuclear cytoplasm of the Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphomas, but also in other lymphomas, especially in T large cell anaplastic ones. In the skin, CD30 is positive in lymphomatoid papulosis, lesion that sometimes can transform in a primary cutaneous T anaplastic cell lymphoma, different from the visceral one by a less aggressive evolution.

Key words: Imunoproliferations CD30+, lymphomatoid papulosis, malignant lymphoma CD30+

Noile metode imunomicroscopice, citogenetice sau moleculare introduse în ultimul timp în cursul examenului microscopic, în special în cazul diagnosticului leziunilor tumorale, a crescut mult sensibilitatea acestui examen și a permis recunoașterea unor noi forme de tumori, cu evoluție particulară, permițând o precizare a prognosticului și a tratamentului.

Dintre aceste metode, în special cele imunomicroscopice, care încep să fie utilizate curent în laboratoarele de anatomie patologică, au adus, mai ales în cazul limfoamelor maligne, un aport atât de consistent, descoperind existența unor noi forme de astfel de leziuni încât au determinat necesitatea unor noi clasificări, cum sunt clasificările REAL² și OMS.^{3,4}

Utilizarea concomitentă a criteriilor microscopice convenționale, imunomicroscopice, genetic-moleculare dar și clinice a dus și la identificarea unor forme particulare primitive de limfoame cutanate, pe lângă cele clasice, micoza fungoidă și forma sa leucemică, boala Sezary. Dintre acestea, cel mai interesant este complexul limfoproliferativ CD30+ constând din papuloza limfomatoidă, boală reactivă cu caracter recidivant, în majoritatea cazurilor regresivă spontan,

dar transformându-se uneori într-un limfom cu celule mari anaplastice deosebit de omologul său cu debut limfonodular, sistematizat, de asemenea CD30+, atât prin originea sa primitiv cutanată, cât și prin comportarea clinică mai puțin agresivă.

Molecula CD30 sau Ki1 a fost identificată în 1982 de Harald Stein și colaboratorii săi⁵ cu ocazia cercetărilor asupra existenței unui antigen viral în celulele Reed-Sternberg. Întrucât apare pozitivă în unele celule stimulate cu mitogeni din foliculii limfatici sau de la periferia lor a fost numită și antigen de activare limfoidă. Este intens pozitivă pe membrana celulară și în citoplasma perinucleară a celulelor Reed-Sternberg din formele clasice ale bolii Hodgkin, dar și în alte limfoame, în special în limfomul T cu celule mari anaplastice și în alte tipuri de limfoame, ca și în unele tumori nelimfomatoase (carcinom embrionar, seminom) și în anumite țesuturi normale embrionare sau adulte.⁶ Desprinzându-se de pe membrana celulară sub o formă solubilă, sCD30, structura apare crescută în serul bolnavilor cu tumori CD30+. Cu o greutate moleculară de 120.000, CD30 face parte din familia receptorilor pentru factorul de necroză tumorală.

De mare utilitate în diagnosticul formelor clasice de limfom Hodgkin, în care peste 95% din celulele Reed-Sternberg sunt pozitive și mai ales în diagnosticul limfomului T cu celule mari anaplastice care este pozitiv virtual în toate cazurile, determinarea indicatorului CD30 la nivelul țesutului cutanat a permis identificarea interesantului complex limfoproliferativ menționat.

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

²Facultatea de Medicină și Farmacie Oradea

Adresa de corespondență: Dr. Mihai Turcu, Disciplina de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș

Papuloza limfomatoidă este o boală cutanată rară întâlnită la adulți sau persoane în vârstă, mai frecventă la bărbați. Apare sub formă de papule eritematoase multiple care de obicei regresează spontan, dar recidivează și uneori se poate transforma într-un limfom T cu celule mari anaplastice, care poate interesa secundar și alte organe. Nu s-au putut determina factori etiologici.

Microscopic se constată infiltrate dermice constând din limfocite T atipice amestecate cu alte celule de tip inflamator, cu histiocite, neutrofile, eozinofile sau limfocite. Limfocitele T atipice amintesc uneori celulele cerebriforme din micoza fungoidă, alteori celulele Reed-Sternberg. În funcție de aceste variante s-a descris un tip A în care predomină celulele similare celor Reed-Sternberg, uneori interesate de mitoze atipice, pe lângă numeroase neutrofile și eozinofile, posibil atrase de citokinele secretate de celulele CD30+. Tipul B, mai rar, seamănă cu micoza fungoidă prin prezența de celule cerebriforme și un anumit epidermotropism, punând probleme de diagnostic diferențial cu boala respectivă.¹⁰

Imunohistochimic, celulele T atipice sunt CD4+ și CD8-. Structura CD30 este pozitivă în formele A, dar adesea negativă în formele B. Kinaza limfomului anaplastic este constant negativă.

De cele mai multe ori boala are o evoluție benignă, dar cu durată de ani de zile. Vindecarea este posibilă cu un tratament cu doze mici de metotrexat (5-20 mg/săptămână) și psoralen/UVA, recidivele producându-se după întreruperea tratamentului. În 10-20% din cazuri boala se transformă în limfom, în majoritatea cazurilor în limfom cu celule mari anaplastice, dar uneori în micoză fungoidă sau limfom Hodgkin. Pentru moment, nu există criterii care să permită previziunea acestei transformări, deci evoluția tuturor cazurilor trebuie supravegheată.

Limfomul cutanat cu celule mari anaplastice este un limfom cu celule T în majoritatea lor CD30+, cu debut cutanat. El trebuie diferențiat de limfomul omolog cu debut limfonodular, sistematizat, dar cu posibilă interesare cutanată secundară și evoluție clinică mai agresivă. În majoritatea cazurilor, în momentul diagnosticului există doar interesarea cutanată; ulterior pot fi interesați nodulii limfatici regionali, mai rar alte organe.

Constituie 25% din limfoamele T primitive ale pielii, interesând adulți sau persoane în vârstă, cu netă predilecție pentru sexul masculin.

Boala apare sub formă de noduli cutanați solitari sau multipli (în 20% din cazuri), mai rar sub forma de papule. Leziunile pot uneori regresa spontan, parțial sau complet, ca și în papuloza limfomatoidă, dar recidivele sunt frecvente. În aproximativ 10% din cazuri se produc diseminări extracutanate, în special în nodulii limfatici regionali, mai ales la bolnavii cu leziuni multiple. Nu se cunoaște cauza bolii.

Microscopic, leziunile sunt similare cu cele din limfomul sistematizat cu celule mari anaplastice, dar celulele gigante multinucleate sau de tip Reed-

Sternberg sunt mai numeroase, ultimul aspect amintind tipul A al papulozei limfomatoide. Infiltratul limfoid este difuz interesând dermul superficial și profund dar și hipodermul. Interesarea epidermului este rară, dar uneori el poate fi invadat și ulcerat. Există rare celule de tip inflamator; când sunt numeroase trebuie făcut diagnostic diferențial cu papuloza. În cazuri dificile se stabilește diagnosticul de leziune-limită.⁶

Celulele neoplazice sunt CD4+, peste 75% sunt CD30+, granzima B, perforina, T/A-1 pozitive în 70% din cazuri; jumătate din cazuri sunt pozitive pentru antigenul limfocitar cutanat HELA-452. Spre deosebire de forma sistematizată, antigenul epitelial de membrană și kinaza limfomului anaplastic sunt constant negative, criterii esențiale de diagnostic diferențial.

Boala se bucură de un prognostic favorabil, 90% din bolnavi supraviețuind după 5 ani. Difuziunea extracutanată indică însă o evoluție defavorabilă, în timp ce fenomene de regresii spontane ale leziunilor cutanate sunt de bun augur. În caz de leziuni circumscrie se recomandă aplicații terapeutice locale, radio-terapie sau excizie chirurgicală. Citostaticele sunt indicate doar în cazuri cu extindere extracutanată. Întrucât o chimioterapie complexă la bolnavi cu leziuni multiple cutanate nu previne extinderea extracutanată, această metodă nu trebuie aplicată decât excepțional.

Interesante perspective terapeutice au fost sugerate de observația după care păsările rezistente la infecția cu herpesvirusul Marek, care produce un limfom cu celule CD30+, prezintă în serul lor anticorpi anti-CD30.¹

În ce privește diagnosticul diferențial între cele 2 leziuni limfoproliferative cutanate CD30+, prezența de rare celule CD30+ printre multe celule de tip inflamator, leziunile papulare cu caracter regional sau tendință de generalizare, evoluția constant regresivă și lipsa tendinței de extensie extracutanată pledează pentru papuloza limfomatoidă, în contrast cu prezența de grămezi de celule CD30+, leziuni nodulare cu caracter localizat, cu excepțională tendință regresivă dar cu predilecție pentru extensie extracutanată, caracteristice limfomului cu celule mari anaplastice cu debut cutanat.⁵

BIBLIOGRAFIE

- BURGESS SC, YOUNG JR, BAOTEN BJ et al - *Marek's disease is a natural model for lymphomatous overexpressing Hodgkin's disease antigen (CD30)*, Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101:13879-13884.
- HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H et al - *A revised European-American Classification of lymphoid neoplasm: a proposal from International Lymphoma study group*, Blood, 1994, 84:1361-1392.
- JAFFE ES, HARRIS NL, DIEBOLD J et al - *WHO classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A work in progress*, Ann Oncol, 1998, 9:825-830.
- JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H et al - *Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues*, IARC Press, Lyon, 2001.
- KADIN ME - *Primary CD30 +cutaneous lymphomas (including lymphomatoid papulosis)*, in: Arndt KA, Robinson JK, Le Boit PE (eds): Cutaneous medicine and surgery. An integrated program in dermatology, WB Saunders, Philadelphia, 1996, 1631-1638.

6. PAULLI M, BERTI R, ROSSO R et al - *CD 30/ Ki-1 positive lymphoproliferative disorders of the skin*, J Chir Oncol, 1995, 13:1343-1354.
7. SCHWAB U, STEIN H, GERDES J et al - *Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells*, Nature, 1982, 299:65-67.
8. STEIN H, GERDES J, SCHWAB U et al - *Identification of Hodgkin and Reed-Sternberg cells as a unique cell type derived from a newly detected small-cell population*, Int J Cancer, 1982, 30:445-459.
9. TAMIOLAKIS D, VENIZELOS J, LAMBROZOLOU M - *Human embryonal epithelial cells of the developing small crypts can express the Hodgkin-cell associated antigen K1 in spontaneous abortions during the first trimester of gestation*, Theor Biol Med Model, 2005, 2:1-9.
10. WILLENZ R, BEJAARDS RC - *Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1) positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment*, J Am Acad Dermatol, 1993, 28:973-980.

Relația polimorfismului PC1-K121Q cu sindromul metabolic diagnosticat conform criteriilor IDF

Katalin Csépi¹, Gyöngyi Dudutz¹, Márta Vitay², L. Korányi², L. Rosivall³

PC1 (ENPP1) este o glicoproteină membranară care interacționează direct cu subunitatea α a receptorului de insulină. În 1999 Pizzuti și colab. au descris polimorfismul Lys121Gln, și au demonstrat asocierea acestuia cu rezistența la insulină, respectiv reducerea autofosforilării receptorului în fibroblaștii persoanelor KQ față de cele KK. Studiile efectuate la diferite populații de origine caucaziană nu au confirmat în mod echivoc aceste rezultate. Ne-am propus studiul la populația autohtonă al acestui polimorfism în relație cu insulino-rezistența respectiv sindromul metabolic definit pe baza recomandărilor IDF introduse în 2005. Am realizat un studiu caz-control la 117 pacienți și 73 persoane sănătoase, analizând polimorfismul genic prin PCR și digestie cu enzima de restricție Ava II. Frecvența alelei Q121 a fost de 22,47 respectiv 18,19% la cei cu sau fără boală. Deși genotipul KQ cât și cel QQ s-a regăsit mai frecvent în lotul celor afectați, nu am observat risc semnificativ crescut pentru dezvoltarea bolii în prezența variantei alelice (OR = 1,38, $p > 0.05$). Valorile medii ale parametrilor metabolici și insulino-rezistenței nu au prezentat diferențe semnificative în funcție de genotip la cele două loturi. Rezultatul obținut însă nu exclude existența unui efect minor aditiv asupra dezvoltării patologiei urmărite în cadrul unui sistem poligenic. Cuvinte cheie: sindrom metabolic, polimorfism genic

PC1 (ENPP1) is a membrane glycoprotein that interacts directly with the α unit of the insulin receptor. In 1999, Pizzuti et al. have identified the Lys121Gln polymorphism and demonstrated its association with insulin resistance and the reduction of receptor-autophosphorylation in the fibroblasts of KQ as compared to KK persons. These results were not confirmed in other studies of different Caucasian populations. We have proposed to follow in our region the relationship of this polymorphism with insulin resistance and the metabolic syndrome as defined according to the IDF criteria introduced in 2005. In a case-control study of 117 patients and 73 healthy persons we have studied the gene polymorphism by PCR and digestion with Ava II restriction enzyme. The allele frequency of Q121 was 22,47 and 18,19% in those with and without the disease. Though both the KQ and QQ genotypes were more frequent in those affected, we observed no statistically significant risk associated for the disease in the presence of the polymorphism (OR = 1.38, $p > 0.05$). In the two groups, the mean values of metabolic parameters and insulin-resistance showed no significant differences according to the genotype. However, the obtained results don't exclude the possibility of a minor additive effect on the followed pathology in a polygenic system.

Key words: metabolic syndrome, gene polymorphism

Gena PC1 (PLASMA CELL MEMBRANE GLYCOPROTEIN, *173335) sau ENPP1 (ECTONUCLEOTIDE PYROPHOSPHATASE/PHOSPHODIESTERASE 1) este localizată pe 6q22-q23 și codifică o glicoproteină membranară cu efect inhibitor asupra activității tirozinkinazice a receptorului de insulină, prin interacțiune directă cu subunitatea α .^{7,11,12}

În 1999, Pizzuti și colab. au descris în exonul 4 polimorfismul Lys121Gln apărut prin transversia A→C în poziția 533, și au demonstrat o asociere puternică a acestuia cu rezistența la insulină (IR) și insulinemia a jeune (FI), la persoane neafectate de obezitate și diabet zaharat tip 2 (DM2) din Sicilia, respectiv reducerea autofosforilării receptorului de insulină în fibroblaștii persoanelor KQ față de cele

KK.¹³ Studiile efectuate la diferite populații de origine caucaziană nu au confirmat în mod echivoc aceste rezultate.^{1,2,10,14,15} Studiile de transfecție în culturi de celule umane arată că produșii ambelor alele interacționează cu receptorul de insulină, dar cel al alelei Q inhibă de 7 ori mai eficient acțiunea receptorului, și astfel reduce fosforilarea IRS1, activitatea PI3-K, sinteza de glicogen și proliferarea celulară.^{5,7,12,13}

Se pare că la cei diabetici și rudele lor alela Q se asociază cu glicemie a jeune (FG) mai mare, iar în fratriile discordante pentru genotip, frații neafecți cu genotip KQ au valori mai mari de FG și FI decât cei cu genotipul KK. În plus, frații diabetici cu genotip KQ prezintă valori sistolice semnificativ mai mari decât cei diabetici cu genotip KK. Aceste observații sugerează că deși prezența alelei Q nu este suficientă pentru a crește predispoziția la DM2, se asociază cu IR și predispune la tulburări componente ale fenotipului cunoscut sub denumirea de sindrom metabolic (SM).¹²

Pornind de la aceste date, ne-am propus studiul la populația autohtonă a relației dintre polimorfismul K121Q și IR respectiv SM definit pe baza

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Drug Research Center, Balatonfured, Ungaria

³Universitatea de Medicină Semmelweis, Budapesta, Ungaria

Adresa pentru corespondență: dr. Katalin Csépi, Disciplina Genetică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr 38, 540139 Târgu Mureș

recomandărilor Federației Internaționale de Diabet (IDF – International Diabetes Federation) introduse în 2005.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu caz-control la 73 persoane sănătoase și 117 pacienți afectați de SM. Am stabilit prezența sau absența sindromului în baza criteriilor recomandate de IDF în 2005.⁴ Criteriul obligatoriu al acestui sistem constituie obezitatea abdominală, definită prin circumferința taliei egală sau mai mare decât 80 respectiv 94 cm la femei respectiv la bărbați de origine caucasiană. Diagnosticul pozitiv se stabilește dacă obezitatea centrală se asociază cu cel puțin două modificări dintre următoarele: FG de peste 100 mg/dl sau toleranță scăzută la glucoză sau DM2, trigliceride de peste 150 mg/dl, HDL-C sub 50 respectiv 40 mg/dl la femei respectiv la bărbați și tensiune arterială crescută cu valoare sistolică și/sau diastolică egală sau mai mare decât 130 respectiv 85 mmHg și/sau tratament antihipertensiv.

După determinarea FI prin metoda ELISA (DAKO Cytomation), am apreciat sensibilitatea la insulină respectiv funcția celulelor β prin indicii HOMA și QUICKI calculați cu ajutorul următoarelor formule:^{6,9}

$HOMA-IS = FI \times FG / 22,5$ (FI - μ U/ml, FG - mmol/l)

$HOMA-B = 20 \times FI / FG - 3,5$ (FI - μ U/ml, FG - mmol/l)

$QUICKI = 1 / \log_{10}(FI \times FG)$ (FI - μ U/ml, FG - mg/dl)

$IRI = 1 / QUICKI$

Determinările uzuale de laborator au fost realizate în Laboratorul Central de la Spitalul Clinic Județean Mureș (Hitachi® 717 Roche).

După izolarea de ADN cu MasterPure Genomic DNA Purification Kit (Epicentre) din sânge venos periferic recoltat pe EDTA, am efectuat analiza polimorfismului genic prin metoda PCR-RFLP utilizând enzima de restricție Ava II (New England BioLabs Inc.). Reacția de PCR alcătuită dintr-o denaturare inițială la 95°C de 10 min, urmată de 30 de cicluri de denaturare, hibridizare și sinteză (94°C – 45 sec, 55°C – 45 sec, 72°C – 45 sec) și o extensie finală la 72°C de 5 min, a avut loc la o concentrație a $MgCl_2$ de 1,5 mM și cu amorsele 5'-CTGTGTTCACTTTGGACATGTTG-3' (A) respectiv 5'-GACGTGGGAAGATACCAGGTTG-3' (B) (Integrated DNA Technologies, Inc.).^{1,10,13,15}

Am efectuat digestia enzimatică la 37°C cu 10 U Ava II în 1xNEBuffer 4.^{1,10,13,15} Am separat fragmentele de restricție prin electroforeză în gel de agaroză 3 %, urmată de fotografiere în lumină ultravioletă cu sistemul Kodak EDAS 290 și prelucrarea imaginilor cu sistem Kodak 1D v. 3.5.

Am realizat analiza statistică a datelor obținute cu ajutorul programelor Statistica 6.0 (Statistica version 6, StatSoft Inc., 2001) și GraphPad InStat 3 (GraphPad InStat version 3.00 for Windows 95), considerând statistic semnificative rezultatele cu $p < 0,05$ („two-sided”).

REZULTATE

Pentru a exclude diferențele determinate de vârstă și stilul de viață, am încercat să alcătuim loturi cu trăsături demografice similare. Astfel dintre cei 117 pacienți, respectiv 73 persoane sănătoase 54,4% respectiv 50,7% au fost bărbați și 45,6% respectiv 49,3% femei. În lotul afectat și control 60,4 respectiv 57,5% au provenit din mediu urban, iar 39,6 respectiv 42,5% din mediu rural. Vârsta medie în lotul de pacienți a fost 61 ± 10.63 (61) ani, iar în lotul control 58.53 ± 14.25 (62) ani.

Conform parametrilor metabolici urmăriți (Tabelul 1) se conturează un fenotip net diferit la cele două loturi investigate.

Existența situsului de restricție pentru Ava II în alela Q121 permite identificarea genotipurilor după digestia enzimatică și separarea fragmentelor în gel (Q121: 148 bp + 90 bp și K121: 238 bp). (Figura 1)

Frecvența alelelor K121 la cei sănătoși respectiv afectați a fost de 81,5 respectiv 77,41%, iar a alelei Q121 de 22,58 respectiv 18,49%. Frecvența genotipurilor KK, KQ și QQ la cei neafectați a fost de 64,38, 34,24 și 1,36%, iar la pacienți de 57,6, 39,63 și 2,76%.

În ceea ce privește parametrii urmăriți, nu am observat diferențe statistic semnificative în funcție de genotip în cadrul celor două loturi. (Tabelul 2)

La populația studiată, în prezența alelei Q121 (KQ + QQ vs KK) riscul de îmbolnăvire nu a fost semnificativ crescut (OR = 1,38, CI 95%: 0,74-2,56, $p = 0,35$).

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Discuțiile legate de existența SM ca patologie independentă și rolul IR în centrul etiopatogenezei, respectiv lipsa unui consens referitor la stabilirea diagnosticului îngreunează cercetarea acestui subiect. Unul dintre considerentele principale pentru elaborarea criteriilor IDF a fost introducerea unui sistem unic de stabilire a diagnosticului care va putea permite compararea rezultatelor obținute în studii diferite, și astfel, determinarea frecvenței reale a bolii, identificarea fenotipului caracteristic, și elucidarea etiopatogenezei în ceea ce privește factorii etiologici și rolul IR / hiperinsulinemiei secundare.

Având în vedere determinarea verosimil multifactorială, elucidarea factorilor genetici implică constituie o adevărată provocare. Studiul polimorfismelor genelor candidate este o posibilă abordare a acestui aspect. Datorită activității produsului genic am considerat PC1 un candidat important, iar rezultatele neconcludente ale studiilor de epidemiologie genetică efectuate la diferite populații și privitoare la polimorfismul K121Q, respectiv absența acestora la populația autohtonă au fost argumentele principale pentru elaborarea studiului. Pe de altă parte, cercetările întreprinse până în prezent au vizat mai mult asocierea polimorfismului cu DM2 sau anumite tulburări componente și mai puțin cu fenotipul complet de SM. Apariția noului sistem pentru stabilirea diagnosticului a constituit o oportunitate pentru inițierea investigațiilor.

Valorile raportate în literatura de specialitate referitoare la frecvența alelică prezintă diferențe semnificative în funcție de originea populației studiate. Abate și colab. au determinat frecvența alelică la populația de origine caucaziană și asiatică din SUA (14-18%) și a genotipurilor (KQ respectiv QQ de 27-33 respectiv 2-3%), totodată confirmând asocierea polimorfismului cu reducerea SI.^{1,2} La populația din Chennai-India și cea

migrată în Dallas de aceeași origine sud-asiatică respectiv populația din Dallas de origine caucaziană s-a urmărit frecvența alelei Q în funcție de absența respectiv prezența diabetului, care a fost de 25 respectiv 34% în India față de 33 respectiv 45% la populația migrată de aceeași origine, și la caucazieni de 26 respectiv 39%.³ O frecvență neobișnuit de ridicată a alelei Q s-a observat la populația din Republica Dominicană prevalența genotipurilor KK, KQ respectiv

Tabelul I. Caracterizarea metabolică a loturilor studiate (*Mann-Whitney U test)

	SM +	SM -	p*
BMI (kg/m ²)	31.79 ± 6.75 (30.28)	25.79 ± 4.24 (24.76)	<0.0001
T (cm)	109.7 ± 13.41 (108)	93.29 ± 12.63 (91)	<0.0001
WHR	0.97 ± 0.07 (0.97)	0.92 ± 0.08 (0.93)	<0.0001
FG (mg/dl)	122.3 ± 42.98 (108.4)	96.43 ± 12.44 (95.75)	<0.0001
FI (μU/ml)	13.39 ± 7.94 (11.73)	8.38 ± 7.2 (6.68)	<0.0001
QUICKI	0.32 ± 0.03 (0.31)	0.36 ± 0.04 (0.35)	<0.0001
IRI	3.11 ± 0.31 (3.13)	2.8 ± 0.32 (2.8)	<0.0001
HOMA-IR	3.97 ± 3.17 (3.29)	1.59 ± 1.74 (1.08)	<0.0001
HOMA - B	38.26 ± 25.21 (33.9)	27.6 ± 23.78 (21.44)	<0.0001
TG (mg/dl)	220.94 ± 155.16 (180)	111.45 ± 59.07 (103)	<0.0001
HDL - C (mg/dl)	46.19 ± 17.73 (46)	53.99 ± 14.37 (52.8)	<0.0001
TC (mg/dl)	213.42 ± 51.7 (215.5)	199.79 ± 43.1 (198)	0.025
TAS (mmHg)	155.24 ± 20.37 (155)	132.02 ± 20.84 (125)	<0.0001
TAD (mmHg)	90.37 ± 11.47 (90)	78.94 ± 11.03 (80)	<0.0001

Tabelul II. Caracteristicile persoanelor studiate conform genotipului PC1. *Student's t-test

	KQ+QQ	SM+ KK	p*	KQ+QQ	SM- KK	p*
BMI	31.35±5.78	32.1±7.4	>0.05	24.71±3.93	25.56±4.44	>0.05
T	107.9±12.71	110.94±13.83	>0.05	93.6±12.72	93.15±12.74	>0.05
FG	125.29±40.67	120.23±44.8	>0.05	98.5±10.55	96.77±13.55	>0.05
FI	12.92±9.02	13.72±7.14	>0.05	8.02±6.39	8.96±7.68	>0.05
HOMA-IR	3.99±3.51	3.95±2.94	>0.05	1.37±1.13	1.72±2.02	>0.05
HOMA-B	34.97±25.86	40.61±24.7	>0.05	25.57±18.59	28.99±26.44	>0.05
IRI	3.09±0.35	3.13±0.28	>0.05	2.8±0.28	2.81±0.34	>0.05
TG	220.39±183.91	221.35±131.87	>0.05	107.69±39.54	113.54±67.82	>0.05
HDL-C	48.39±20.97	48.22±15.3	>0.05	51.76±18.76	54.71±13.06	>0.05
TAS	158.07±20.32	153.10±0.31	>0.05	129.41±17.95	133.27±22.37	>0.05
TAD	91.20±9.59	89.72±12.76	>0.05	77.25±10.44	79.71±11.43	>0.05

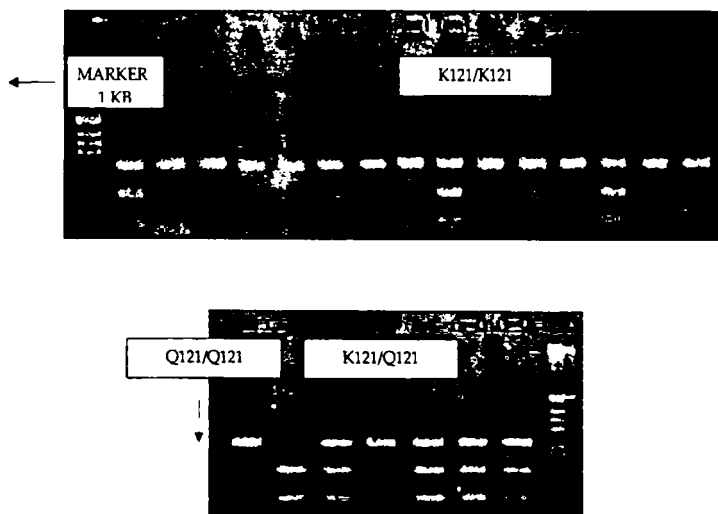


Figura 1. Polimorfismul K121 - Q121 al genei PC1 (Q121: 148 pb + 90 pb, K121: 238 pb)

QQ fiind de 21,6, 48,3 respectiv 30,1%, față de valorile găsite la alte populații, în medie de 74, 24 respectiv 2%. Asocierea genotipului X121Q cu IR a fost confirmată și la această populație, iar riscul asociat pentru DM2 a fost semnificativ crescut (OR = 2,74, pentru genotipul QQ).¹² Studiile realizate la populațiile din Europa nu au confirmat în mod echivoc această relație respectiv asocierea componentelor SM cu polimorfismul K121Q. La populația din Dania frecvența alelică a fost de 0,14 respectiv 0,16 la cei fără și cu DM2, fără diferență a valorilor FI, FG, insulinemie și glicemie la 2 ore după încărcare orală cu glucoză și HOMA-IR în funcție de genotip.¹⁴

În relație cu datele din literatură, rezultatele studiilor genetice la populația autohtonă sugerează că frecvența alelică se apropie de valorile raportate pentru populațiile de origine caucaziană, și frecvența genotipurilor sunt comparabile cu cele publicate pentru țările din Europa, frecvența celor QQ fiind rară de 1-2%. Frecvența alelelor respectiv a genotipurilor se află în echilibru Hardy-Weinberg.

În ceea ce privește asocierea polimorfismului cu SM definit prin sistemul IDF, rezultatele noastre infirmă asocierea unui risc semnificativ crescut în prezența genotipului X121Q, deși atât genotipul KQ cât și cel QQ se regăsește mai frecvent în lotul celor afectați. Menționăm însă, că majoritatea studiilor publicate care confirmă creșterea riscului de îmbolnăvire în prezența polimorfismului se referă la DM2 sau IR și nu la SM, iar datorită elaborării recente a criteriilor IDF nu au fost publicate până în prezent studii similare. Rezultatele obținute nu exclud asocierea cu DM2 respectiv cu IR observată de alți autori, deoarece SM definit prin IDF nu înseamnă în mod obligatoriu IR, iar absența SM poate caracteriza și cei cu SI redus. Studiul asocierii polimorfismului cu DM2 respectiv IR însă nu au constituit scopul acestei lucrări.

Valorile medii ale parametrilor afectați în cadrul loturilor nu prezintă diferențe semnificative în funcție de genotip (Tabelul 2), fenomen prezent și în majoritatea studiilor citate.^{12,13,14,15} Astfel efectul polimorfismului pare modest dar probabil aditiv în cadrul unui sistem poligenic, în interacțiuni complexe cu factorii externi. Datorită frecvenței reduse a genotipurilor QQ, acestea au fost studiate împreună cu KQ – abordarea aleasă în majoritatea studiilor de asociere de tip caz-control, datorită rarității homozigoților pentru alela Q121. Este posibil însă că starea de homozigot pentru alela Q determină un risc semnificativ crescut, confirmat de unele studii populaționale, iar în acest sens studiul nostru ar trebui extins la un număr mai mare de persoane înainte de excluderea asocierii, având în vedere relațiile multiple cu patologia dezbătută.

În concluzie, nu am observat risc semnificativ crescut pentru dezvoltarea SM definit prin criteriile IDF la populația autohtonă în prezența alelei Q121. Totodată amintim că observația asocierilor statistic semnificative în cazul urmăririi unor polimorfisme ale genelor de risc prin studii caz-control nu înseamnă în mod obligatoriu contribuția genei la fenotip. Nu se poate exclude că un alt factor din regiunile înlănțuite

este responsabil de observație, dar pe de altă parte există o serie de explicații alternative și pentru cauza relației care s-ar putea dovedi falsă. Numeroși factori (loturi mici, testări multiple, loturi control nereprezentative) legate de preconcepție și favoritism reduc substanțial valoarea majorității lucrărilor publicate despre asocierea genelor de risc în cazul SM și IR.

Mulțumiri

Menționăm că determinarea insulinemiei respectiv izolarea de ADN au fost posibile prin granturile 02-2-7-050-2002 respectiv 2217-1125-2004 obținute de la Fundația Illyés, iar analiza polimorfismului genic prin granturile acordate de Fundația Pro Diabetologia și Societatea de Hipertonie din Ungaria. Le mulțumim și exprimăm pe această cale recunoștința.

BIBLIOGRAFIE

1. ABATE N, CARULLI L, CABO-CHAN A ET AL - Genetic polymorphism PC-1 K121Q and ethnic susceptibility to insulin resistance, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88:5927-34
2. ABATE N, CIANDALIA M, SATIJA P ET AL - ENPP1/PC-1 K121Q Polymorphism and Genetic Susceptibility to Type 2 Diabetes, *Diabetes*, 2005, 54:1207-1213
3. BARATTA R, DI PAOLA R, SPAMPINATO D ET AL - Evidence for genetic epistasis in human insulin resistance: the combined effect of PC-1 (K121Q) and PPARGgamma2 (P12A) polymorphisms, *J Mol Med*, 2003, 81:718-723
4. BOGARDUS C, BAIER L, PERMANA P ET AL - Identification of susceptibility genes for complex metabolic diseases, *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 967:1-6
5. COSTANZO BV, TRISCHITTA V, DI PAOLA R ET AL - The Q allele variant (GLN121) of membrane glycoprotein PC-1 interacts with the insulin receptor and inhibits insulin signaling more effectively than the common K allele variant (LYS121), *Diabetes*, 2001, 50:831-836
6. CSEP K, BRASSAI Z - A metabolikus szindróma genetikája, *Orvostudományi Értesítő*, 2004, 4:442-448
7. GROOP L - Genetics of the metabolic syndrome, *Br J Nutr*, 2000, 83(suppl 1):S39-S48
8. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, IDF, Brussels, 2005, http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
9. KATZ A, NAMBI SS, MATHER K ET AL - Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans, *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 2402-2410
10. KUBASZEK A, PIHLAJAMAKI J, KARPAHAA P ET AL - The K121Q polymorphism of the PC-1 gene is associated with insulin resistance but not with dyslipidemia, *Diabetes Care*, 2003, 26:464-7
11. MERCADO MM, MCLENITHAN JC, SILVER KD - Genetics of insulin resistance, *Current Diabetes Reports*, 2002, 2:83-95
12. OMIM - Mendelian Inheritance in Man, <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM/>
13. PIZZUTI A, FRITTTA L, ARGIOLOS A ET AL - A polymorphism (K121Q) of the human glycoprotein PC-1 gene coding region is strongly associated with insulin resistance, *Diabetes*, 1999, 48:1881-1884
14. POULTON J - Does a common mitochondrial DNA polymorphism underlie susceptibility to diabetes and the thrifty genotype?, *Trends in Genetics*, 1998, 14:387-389
15. RASMUSSEN SK, URHAMMER SA, PIZZUTI A ET AL - The K121Q variant of the human PC-1 gene is not associated with insulin resistance or type 2 diabetes among Danish Caucasians, *Diabetes*, 2000, 49:1608-1611

Corelații între constantele de aciditate ale unor acizi slabi și efectul lor de tamponare asupra oscilațiilor de pH

Gabriela Donáth-Nagy¹, Brîndușa Mitroi²

Oscilatorii de pH reprezintă un grup special al oscilatorilor chimici, în care pH-ul variază periodic. Oscilatorii de pH pot fi folosiți pentru a proiecta sisteme care produc pulsuri periodice ale unor elemente care posedă o singură stare de oxidare stabilă (ex. Ca^{2+} , F^-). De asemenea, unele dintre aceste sisteme pot forma baza cedării periodice controlate de principii active slab acide sau bazice. Peste o concentrație critică – ce depinde de constanta de aciditate sau bazicitate – aceste substanțe exercită un efect de tamponare. În această lucrare se vor prezenta studii corelative între constanta de aciditate a unor acizi slabi și efectul lor de tamponare asupra oscilatorului de pH format din sulfit, bromat, ferocianură și acid sulfuric.

Cuvinte cheie: oscilatori de pH, efect de tamponare, acizi slabi

A special group of chemical oscillators shows periodic pH variation. pH oscillators were used to design systems that produce periodic pulses of elements possessing only a single stable oxidation state (ex. Ca^{2+} , F^-). Some of these systems can also be used for designing periodic drug delivery devices, in case of weak acidic or basic drugs. However, above a critical concentration – depending on their acidity constants – these drugs exert a buffering effect. Correlative studies between acidity constants of some weak acids and their buffering effect exerted on sulfite, bromate, ferrocyanide and sulphuric acid pH oscillator are presented in this paper.

Key words: pH oscillators, buffering effect, weak acids

Oscilatorii de pH sunt sisteme în care pH-ul variază periodic în timp, între două valori bine definite. Pentru obținerea unui oscilator de pH este nevoie de cuplarea a două procese de bază^{1,2}:

1) Un proces în care are loc formarea autocatalitică a ionilor de H^+ (feed-back pozitiv): de exemplu oxidarea sistemului $\text{SO}_3^{2-}/\text{HSO}_3^-$ cu ajutorul H_2O_2 , IO_3^- sau BrO_3^- .

2) Un proces de consum al H^+ (feed-back negativ): de exemplu oxidarea tiocarbamidei, a tiosulfatului, a ferocianurii, a ionilor de Mn^{2+} etc.

Oscilatorii de pH sunt deci sisteme compuse dintr-un agent oxidant (H_2O_2 , IO_3^- , IO_4^- sau BrO_3^-) și unul sau mai mulți agenți reducători (compuși ai sulfului, azotului, ferocianură etc.), în care substratul se oxidează în două etape. În prima etapă – cea consumatoare de protoni – are loc formarea unui intermediar relativ stabil, care se oxidează în cursul celei de-a doua etape, producătoare de protoni. Diferențierea celor două etape este consecința

autocatalizei (autoinhibiției), iar concentrația inițială a reactanților este restabilită prin adăugarea continuă a acestora în reactor.

Importanța oscilatorilor de pH constă în aplicațiile acestora în proiectarea unor sisteme oscilante noi, în care specia oscilatorie are o singură stare de oxidare stabilă. Astfel, cu ajutorul oscilatorilor de pH putem obține oscilatori de Ca^{2+} , F^- sau Al^{3+} .

S-a presupus că oscilatorii de pH s-ar putea utiliza pentru proiectarea unor sisteme cu ajutorul cărora se poate realiza cedarea controlată, periodică a principiilor active slab acide sau bazice.³ Ideea pornește de la faptul că odată cu schimbarea valorii pH-ului, echilibrul de disociere al unui acid slab sau bază slabă se deplasează spre forma disociată sau nedisociată. Permeabilitatea unei membrane lipofile este mult mai mare față de forma disociată; astfel difuzia substanței prin membrana lipofilă va fi dependentă de pH și va prezenta o periodicitate similară pH-ului.

În prezența substanțelor slab acide sau bazice însă, parametrii oscilatorilor de pH (perioadă, amplitudine, numărul oscilațiilor) se modifică semnificativ, iar de la o concentrație critică, oscilațiile sunt chiar inhibitate prin exercitarea unui efect de tamponare a substanței asupra sistemului oscilant.⁴ În această lucrare se vor prezenta studii privind legătura dintre aciditatea unor substanțe slab acide și concentrația critică a acestora, la care se

¹Disciplina de Chimie Fizică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina de Chimie Analitică și Analize Fizico-Chimice, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Donáth-Nagy Gabriela, Disciplina de Chimie Fizică,

Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș, E-mail: gnagy@umftgm.ro

poate observa efectul de tamponare asupra oscilatorului de pH format din sulfat de sodiu, bromat de potasiu, ferocianură de potasiu și acid sulfuric.

MATERIAL ȘI METODĂ

Substanțele folosite au fost de puritate p.a., iar la dizolvare s-a utilizat apă deionizată.

Măsurătorile s-au efectuat în sistem flow (deschis). Soluțiile de reactanți s-au introdus continuu în reactorul de 50 ml, prin patru canale paralele, separat pentru fiecare reactant, cu ajutorul unei pompe peristaltice tip Gilson Miniplus2. Viteza de adăugare a variat între 1 – 10 ml/min. Menținerea unui volum constant de soluție s-a realizat cu ajutorul unei pompe de vid, fixate la orificiul de pe capacul reactorului. Sistemul s-a agitat cu ajutorul unui agitator magnetic Heidolph MR 3000D cu o viteză de agitare constantă.

Acizii slabi s-au introdus în sistem în concentrație crescândă prin canalul sulfatului de sodiu.

pH-ul sistemului a fost urmărit cu un pH-metru Radelkis OP208, folosind electrozi de sticlă și calomel saturat.

În paralel cu pH-ul, s-a înregistrat și variația potențialului redox al sistemului, cu ajutorul unui electrod de Pt, cuplat cu electrodul de calomel.

Temperatura soluției a fost menținută la 36,7°C cu ajutorul unui termostat Haake DC1.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Înainte de testele de inhibare, s-a efectuat un studiu de stabilitate al sistemului oscilant format din sulfat, bromat, ferocianură și acid sulfuric, pentru a selecta condițiile de lucru adecvate.

S-a variat viteza de adăugare a reactanților între 1 și 11 ml/min. S-a observat, că la viteze de adăugare mici, între 1 și 4,1 ml/min, în sistem se instalează o stare staționară cu pH scăzut, a cărei valoare crește liniar cu viteza de adăugare. Între vitezele de adăugare de 4,2 și 8,5 ml/min în sistem se poate observa apariția oscilațiilor de pH între valorile de 2,4 și 6,0. La viteze de adăugare mai mari decât 8,5 în sistem se va menține

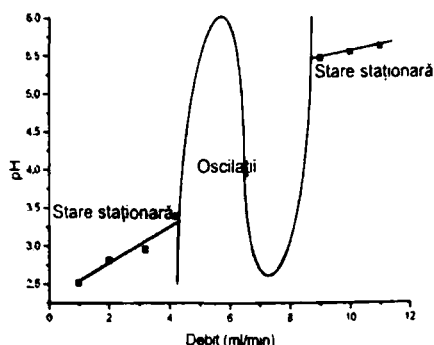


Figura 1. Caracteristica sistemului cu compoziția: 0,3M SO_3^{2-} , 0,26M BrO_3^- , 0,04M H_2SO_4 , 0,08M $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$, $T = 36,7^\circ\text{C}$

o stare staționară cu pH ridicat, a cărei valori crește cu creșterea vitezei de adăugare. În figura 1 este redată caracteristica sistemului studiat, în funcție de vitezele de adăugare a reactanților.

Tranziția de la starea staționară la cea oscilatorie și invers este reversibilă și nu prezintă histerază.

S-a studiat efectul temperaturii asupra parametrilor sistemului, la un debit de 6,7 ml/min. S-a constatat că sistemul prezintă oscilații între temperaturile de 32 și 43°C, perioada oscilațiilor scăzând cu temperatura. La temperaturi mai mici de 32°C sistemul se află în stare staționară caracterizată cu pH = 6,1, iar la temperaturi de peste 43°C, o stare staționară cu pH = 3,6.

Din variația perioadei oscilațiilor cu temperatura s-a putut calcula energia de activare a oscilațiilor, folosind ecuația lui Arrhenius:

$$E = R \frac{T_1 T_2}{T_2 - T_1} \ln \frac{k_2}{k_1}$$

unde k_1 și k_2 reprezintă inversul perioadelor oscilațiilor măsurate la temperaturile absolute T_1 și T_2 . Energia de activare se mai poate calcula determinând panta dreptei din graficul liniar decrescător: $\ln k = f(1/T)$.

Din calcule s-a găsit energia de activare a sistemului studiat ca fiind de 53 kJ/mol.

În continuare am selectat condițiile în care amestecul prezintă oscilații stabile; viteza de adăugare s-a menținut la 6,7 ml/min și temperatura la 36,7°C.

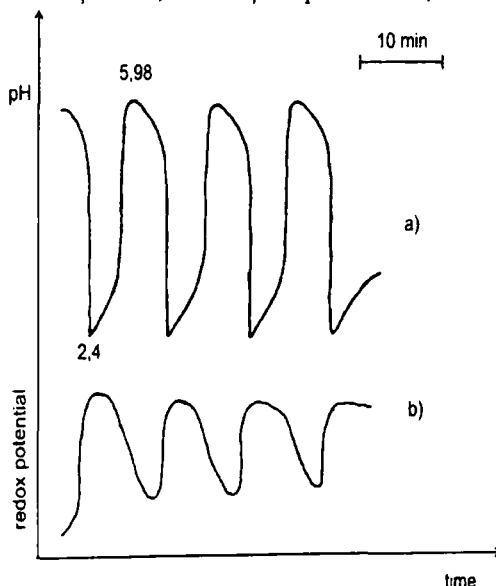


Figura 2. Oscilații simultane de pH și al potențialului redox în sistemul 0,3M SO_3^{2-} , 0,26M BrO_3^- , 0,04M H_2SO_4 , 0,08M $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$, $T = 36,7^\circ\text{C}$, $k = 6,4 \text{ ml/min}$

În figura 2 se pot observa oscilațiile de pH ale acestui sistem, simultan cu oscilațiile potențialului redox.

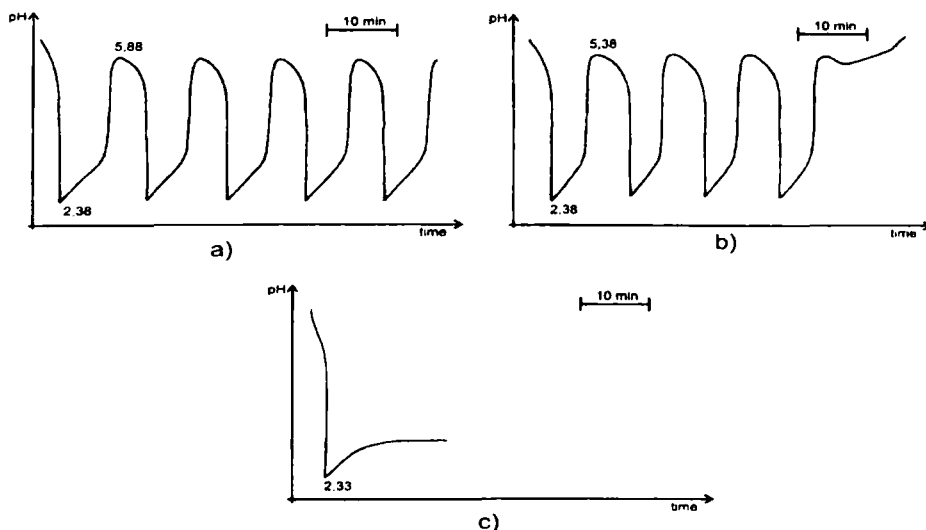
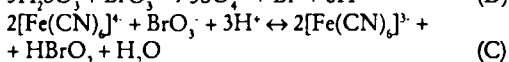
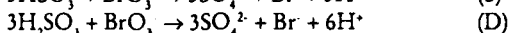
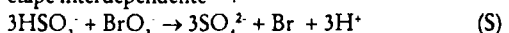


Figura 3. Efectul acidului acetilsalicilic asupra sistemului studiat. a) $C_{AAS} = 0,5$ mM, $T = 13,25$ min; b) $C_{AAS} = 1,5$ mM, $T = 14$ min; c) $C_{AAS} = 2,5$ mM, inhibiție totală

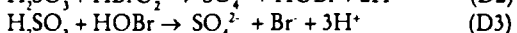
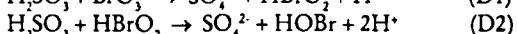
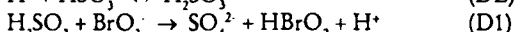
Pentru studiul efectului diferiților acizi slabi – cu exponentul de aciditate între 2,66 și 4,20 – asupra parametrilor oscilațiilor, s-au adăugat la amestecul reactant concentrații crescătoare de acizi. În figura 3 este prezentat efectul acidului acetilsalicilic asupra oscilațiilor sistemului compus din bromat, sulfat, ferocianură și acid sulfuric. Se poate observa că la o concentrație de 1,5 mM numărul oscilațiilor scade drastic, perioada oscilațiilor crește considerabil, iar la concentrația critică de 2,5 mM, acidul acetilsalicilic exercită o inhibiție totală asupra oscilațiilor de pH.

Mecanismul oscilațiilor din sistemul sulfat-bromat-ferocianură poate fi redat prin următoarele etape interdependente^{2,4,5}:



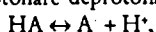
În această serie de reacții notările (S), (D) și (C) au fost preluate din literatura de specialitate.^{2,4,5}

Primele două etape conțin trei reacții redox și una de echilibru, de exemplu etapa D constă din reacțiile:



Echilibrul DE se stabilește rapid, în schimb reacțiile D1-D3 sunt lente.

Efectul acizilor slabi se poate explica prin echilibrul de protonare-deprotonare al acestora:



echilibru caracterizat prin constanta de aciditate K_a , sau indicele de aciditate

$$\text{p}K_a = -\log K_a$$

Apariția formei deprotonate a acidului conduce la deplasarea echilibrului de protonare-deprotonare al acidului sulfuros (DE) spre stânga. Acest efect are ca rezultat scăderea vitezei etapelor D1-D3 și implicit creșterea perioadei oscilațiilor, ceea ce se observă și din figura 3. La o concentrație critică de acid, nu se vor mai îndeplini condițiile necesare pornirii etapei (C) – etapa de consum autocatalitic al protonilor – și în sistem se va stabili un pH constant.

Tabelul I. Indicii de aciditate și concentrațiile critice ale acizilor slabi studiați

Acid	pKa	C_{cr} (mM)
Acid sulfosalicilic	2,43	0,75
Acid salicilic	2,7	1,50
Acid tartric	3,03	2,00
Acid acetilsalicilic	3,49	2,50
Acid ascorbic	4,04	3,50
Acid benzoic	4,20	4,00

Acizii slabi studiați și concentrațiile critice ale acestora sunt prezentate în tabelul I.

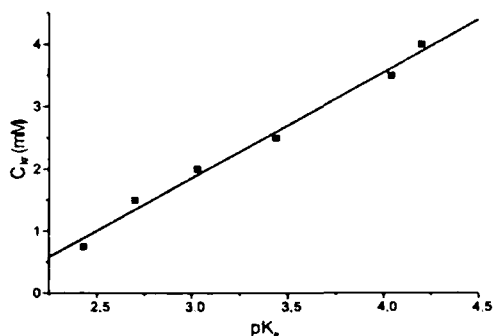


Figura 4. Corelația dintre concentrațiile critice ale acizilor slabi adăugați și indicele de aciditate ale acestora

Reprezentând grafic concentrațiile critice ale acizilor studiați în funcție de exponenții constantelor de aciditate, obținem o dependență liniară (Figura 4):

$$C_{cr} = (1,695 \pm 0,092)pK_a - (3,232 \pm 0,312) \\ R = 0,99409 \quad SD = 0,14838 \quad N = 6$$

CONCLUZII

În amestecul bromat-sulfite-ferrocianură oscilațiile de pH apar doar în sistem deschis; ele apar simultan cu oscilațiile potențialului redox.

Din caracteristica sistemului se poate observa că oscilațiile de pH apar doar la o compoziție bine definită și doar într-un domeniu îngust al vitezei de adăugare și de temperatură.

Creșterea temperaturii micșorează semnificativ perioada oscilațiilor.

Din această variație s-a calculat energia de activare a oscilațiilor, aceasta fiind 53 kJ/mol.

Acizii slabi adăugați la sistem exercită un efect de tamponare asupra oscilațiilor de pH. La creșterea concentrației acidului, perioada crește, numărul oscilațiilor scade, iar la o concentrație critică a acidului, oscilațiile dispar total, în sistem stabilindu-se o stare staționară caracterizată printr-o valoare constantă a pH-ului. Există o relație liniară între concentrația critică inhibitorie a acidului slab și indicele lui de aciditate.

Această lucrare a fost sprijinită de fundația Arany János din Ungaria, prin asigurarea fondurilor necesare cercetărilor, prin intermediul proiectului S-30-2005.

BIBLIOGRAFIE

1. DONATH-NAGY G, BARABAS E – *Studiul interacțiunii dintre oscilatorii de pH și principii active slab acide*, Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle, 2004, 50:139-143
2. EDBLOM EC, LUO Y, ORBÁN M, KUSTIN K, EPSTEIN IR – *Kinetics and mechanism of the oscillatory bromate-sulfite-ferrocyanide reaction*, J Phys Chem, 1989, 93:2722-2727.
3. HANAZAKI I, RÁBAI GY – *Origin of chemical instability in the bromate – sulfite flow system*, J Chem Phys, 1996, 105:9912-9919.
4. KURIN-CSÖRGEI K, EPSTEIN I R, ORBÁN M – *Systematic design of chemical oscillators using complexation and precipitation equilibria*, Nature, 2005, 433: 140-143
5. LUO Y, EPSTEIN IR – *A general model for pH oscillators*, J Am Chem Soc, 1991, 113:1518-1522.
6. MISRA G, SIEGEL R – *Ionizable drugs and pH oscillators: buffering effects*, J Pharm Sci, 2002, 91:2003-2015.
7. OKAZAKI N, RÁBAI GY, HANAZAKI I – *Discovery of novel bromate – sulfite pH oscillators with Mn^{2+} or MnO_2 as a negative-feedback series*, J Phys Chem, 1999, 103:10915-10920.
8. RÁBAI GY, HANAZAKI I – *pH oscillations in the bromate – sulfite – marble semibatch and flow systems*, J Phys Chem, 1996, 100:10615-10619.

Atitudini, comportamente și cunoștințe ale studenților mureșeni legate de aditivii alimentari

Ana-Maria Farr¹, Monica Tarcea^{1,2}, Ramona Ureche^{1,2}, Z.Harko¹, Simona Dragoi¹

Obiective: Interpretarea atitudinii, comportamentelor și cunoștințelor unui lot de studenți mureșeni față de aditivii alimentari.

Material și metodă: Am utilizat un chestionar cu 27 de întrebări legate comportamentul alimentar, tipuri de alimente și băuturi conținând aditivi alimentari consumate în meniu și frecvența lor de consum, respectiv cunoștințe privind aditivii alimentari. Chestionarele au fost aplicate unui număr de 185 de studenți târgu-mureșeni de la Facultatea de Medicină, în anul 2006.

Rezultate: O pondere importantă (9,72%) din studenții chestionați asociază cantități peste limitele admise din principalele produse alimentare cu aditivi (mezeluri, dulciuri, lactate, gemuri, conserve, margarine), zilnic; la 20% dintre cei chestionați se asociază în consum și excese de băuturi carbogazoase, necarbogazoase, ceaiuri instant și energizante, crescând astfel aportul în exces de aditivi din fiecare sortiment în parte. Dintre cei chestionați 55,14% evită anumite alimente și/sau băuturi din cauza aditivilor, cu preponderență fetele din mediul rural dar fără semnificație statistică ($p=0,4425$).

Concluzii: Motivele de evitare a aditivilor alimentari menționate cel mai frecvente au fost: posibilele efecte cancerigene și cele de toxicitate.

Cuvinte cheie: aditivi alimentari, comportament alimentar, dulciuri, răcoritoare

Objectives: To evaluate the attitudes, nutritional behaviour and knowledges regarding food additives to a representative sample of Mures students.

Methods: We used a questionnaire of 27 questions related to nutritional behaviour, types of food and beverages with food additives used frequently in the menu and also knowledges regarding food additives. We choose a groups of 185 students from Targu-Mures University of Medicine, in 2006.

Results: An important percentage (9.72%) of students are associating over admitted limits of additivated food products daily (ham, sweets, dairy, jam, canned food, marge); 20% of them are consuming also beverages and energisers and instant tea types with more additives involved. From our subjects 55.14% are avoiding food products and beverages with additives, especially girls from urban area with no significant statistical differences ($p=0,4425$).

Conclusions: The motives to avoid food additives are related to cancer and gastric toxicity causes.

Keywords: food additives, nutritional behaviour, sweets, beverages

În ultima perioadă de timp s-a acordat o importanță aparte aportului excesiv de aditivi alimentari prin variate produse alimentare din comerț, în special la copii și tineri. Printre alimentele înalt procesate chimice ce conțin categorii de aditivi suspecți a avea efecte nocive asupra sănătății, sunt următoarele: băuturile răcoritoare, carbonatate sau plate, dulciurile, produsele zaharoase, produsele de cofetărie-patiserie, prafurile și ingredientele instant pentru deserturi, supele deshidratate, concentrate instant pentru supe sau sosuri, mixuri de condimente, sosuri gata preparate și dresinguri pentru salate (maioneză, muștar, ketchup, sos pizza, sos spaghetti, sos tartar etc.), mezeluri și preparate

din carne, semipreparate sau semi-conserve din carne tip hamburger, pastă de mici etc., brânzeturi topite, margarine.^{2,6,20}

Scopul acestei teme este evaluarea atitudinilor, comportamentului alimentar și a cunoștințelor unui lot reprezentativ de studenți mureșeni față de alimentele cu conținut în aditivi.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am apelat la un chestionar de frecvență alimentară conținând 27 de întrebări privind comportamentele alimentare individuale, tipuri de alimente și băuturi conținând aditivi alimentari consumate în meniu și frecvența lor de consum, respectiv cunoștințele privind aditivii alimentari.

Chestionarele au fost aplicate unui număr de 185 de studenți târgu-mureșeni de la Facultatea de Medicină, în toamna anului 2006.

¹Centrul de Sănătate Publică Târgu-Mureș

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

Adresa de corespondență: Ana-Maria Farr, Centrul de Sănătate Publică, str. Gh. Marinescu nr. 40, 540136 Târgu Mureș, tel 0265 218360 int 24 sau 0721279450; fax 0265 219320; email farra@cspmmures.ro

Datele au fost evaluate într-un program FoxPro și interpretate statistic în Excel.

Din cei care au completat chestionarele de evaluare, au predominat fetele (71,89%). Media de vârstă a fost de 21,2 ani. Structura lotului pe medii de rezidență evidențiază majoritar mediul urban (85,94%).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din cadrul caracteristicilor de comportament alimentar individual, am evaluat răspunsurile date la întrebarea: „Câte mese principale serviți zilnic?”.

Din grupul de 185 de respondenți:

-14 (7,56%) consumă doar o singură masă principală pe zi

-54 (29,18%) consumă 2 mese principale pe zi

-61 (32,97%) consumă 3 mese principale pe zi, iar

-56 (30,27%) consumă variabil, neregulat mesele principale zilnice.

Există un procent important de tineri care prezintă un comportament alimentar nesanogen, fie consumă doar o masă principală pe zi, fie consumă neregulat (38% dintre ei), pondere îngrijorătoare.

Doar o treime (32,97%) dintre studenți consumă în fiecare zi cele trei mese principale recomandate (Figura 1).

Se observă că ponderea băieților care au tendința de a consuma mai neregulat mesele principale este mai mare decât a fetelor (46,2% față de 35,33%)^{10,13} și există e egalitate pe sexe privitor la consumul recomandat de 3 mese principale pe zi (în medie o treime pentru fiecare categorie).

Cei din mediul urban au tendințe nesanogene de a consuma meniurile mai variabil ca regularitate și frecvență și mai rar acasă, comparativ cu cei din mediul rural.^{1,14}

La întrebarea „Unde serviți mesele principale?,” majoritatea tinerilor chestionați au răspuns „acasă” (84,32%), urmați de cei care nu au un loc stabil preferat (9,18%), cei care consumă mai frecvent mesele principale la cantină sau restaurant (4,86%) respectiv cei care consumă la fast-food (1,62%) (Tabelul I).

Am urmărit frecvența de consum a studenților pe tipuri de alimente și pe cantitatea medie de produs consumată zilnic.

Am investigat principalele sortimente de alimente care conțin aditivi din meniul studenților și anume: mezeluri, lactate acide, brânzeturi grase, produse de patiserie, dulciuri, gemuri/dulcețuri/compot, conserve și margarină, investigate din punct de vedere al

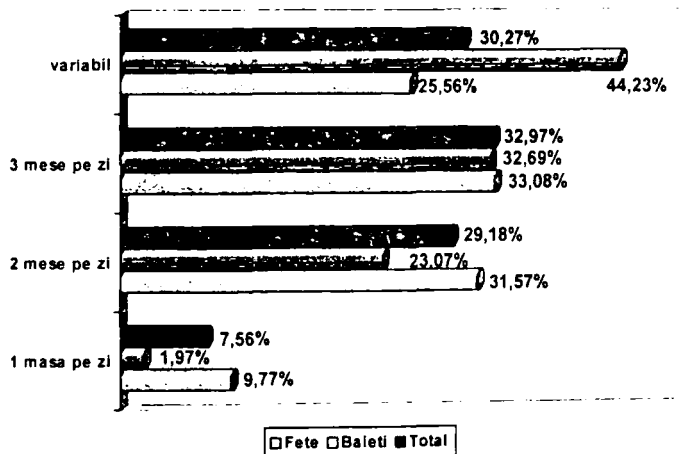


Figura 1. Frecvența de consum a meselor principale în lot

Tabelul I. Locul preferat de consum al meniului principal repartizat pe mediu de rezidență

Locul de rezidență	Unde serviți mesele principale?	Nr. persoane
Rural	acasă	22
Urban	acasă	134
Rural	cantină/restaurant	2
Urban	cantină/restaurant	7
Urban	fast food	3
Rural	nu am un loc stabil	2
Urban	nu am un loc stabil	15
Total		185

gramajului aproximativ de consum zilnic, frecvența zilnică și cea săptămânală de aport.

-Pentru mezeluri:

Din cei 185 de studenți investigați, 101 (54,59%) consumă *mezeluri* în fiecare zi, 60 (32,43%) consumă mezeluri pe parcursul săptămânii la două-trei zile, respectiv doar 19 dintre ei (10,27%) nu consumă deloc aceste produse.

Dintre consumatorii zilnici, 44 (23,78%) consumă mezeluri în cantități de peste 200 g zilnic, peste rația recomandată, iar 7 dintre ei (3,78%) peste 300 g zilnic. Sunt unii care consumă aceste cantități doar o dată pe zi, iar alții le repartizează de 2 sau 3 ori pe zi, la micul dejun și în sandwich-uri.

-Pentru lactate acide:

Din grupa de *lactate acide*, 48 dintre studenți (25,94%) nu consumă deloc din aceste produse, restul de 74,1% le consumă frecvent, respectiv 131 (70,8%) consumă zilnic. Observăm o preferință mai accentuată pentru lactate acide decât pentru mezeluri în grupul nostru de studiu. 16 dintre ei (8,64%) consumă lactate acide peste rația recomandată chiar și în lipsa laptelui ca aport suficient.

-Pentru brânzeturi grase:

Brânzeturile grase conțin aditivi din diferite grupe, adăugați pentru sporirea calităților senzoriale și conservare, o rație de peste 60 g zilnic în lipsa aportului de lapte și alte lactate acide depășește rația recomandată. În cazul nostru, 85 de studenți nu consumă deloc brânzeturi grase (45,94%) o pondere importantă de menționat, 49 (26,48%) consumă zilnic diverse sortimente de brânzeturi grase iar 15,13% într-o cantitate de peste 100 g pe zi.

-Pentru produse de patiserie:

Produsele de patiserie se găsesc frecvent în meniul tinerilor, nu avem o rație recomandată de consum pentru acestea decât orientativ sub 200 g pe zi ca și produse cerealiere rafinate și complete de consumul produselor de panificație și leguminoase.

În lot avem 69 de tineri care nu consumă deloc produse de patiserie reprezentând o pondere ridicată de 37,29%, respectiv cam aceeași pondere de 35,67% care

consumă zilnic patiserie și 11,89% care consumă peste rația adecvată. Majoritatea consumă aceste produse în afara zilelor de week-end.

-Pentru dulciuri:

Dulciurile nu pot acoperi mai mult de 10% din caloriiile zilnice la tineri, în cazul nostru doar 33 de studenți (17,83%) nu consumă deloc dulciuri, iar din restul 36,21% consumă zilnic dulciuri majoritatea de 2 și 3 ori pe zi, iar 2,7% depășesc cantitatea admisă zilnic, similar altor studii.^{16,22,23}

-Pentru gemuri și dulcetuuri:

Gemuri și dulcetuuri se consumă de către 83,78% dintre studenți un procent foarte mare, dintre aceștia au zilnic în meniu aceste produse 14,59%, iar peste limita admisă 5,4% dintre ei. Doar 30 dintre tineri nu consumă deloc gemuri sau dulcetuuri (adică 16,2%).

Peste un sfert din cei chestionați completează aportul ridicat de produse de patiserie cu dulciuri și gemuri, luate în chestionar separat, ca atare există un excedent de produse dulci și aditivate în grupul nostru într-o pondere mai ridicată decât luate separat pe produse.

-Pentru conserve:

Conservele sunt cunoscute prin conținutul mare și diversificat în aditivi, la fel preferințele pentru aceste produse sunt ridicate la tineri și în sezonul de iarnă. La noi, 112 dintre tineri (60,54%) nu consumă conserve deloc, iar 73 (39,45%) consumă fie zilnic (14,05%), fie de 2 sau 3 ori pe săptămână (25,40%) fie peste limita admisă (la 4,32%) în funcție și de alte produse din meniu.^{7,21}

-Pentru margarine:

Am inclus pe lista produselor mai frecvent întâlnite în meniu și cu conținut în aditivi și *margarinele*: la noi 41,08% dintre studenți nu consumă margarină, respectiv 29,18% consumă zilnic și 9,72% în exces peste 30 g zilnic.

-Pentru toate aceste produse:

Aproape o zecime (9,72%) din studenții chestionați asociază cantități peste limitele admise din toate aceste produse, zilnic, cu un risc de aport excedentar și de aditivi (Figura 2).

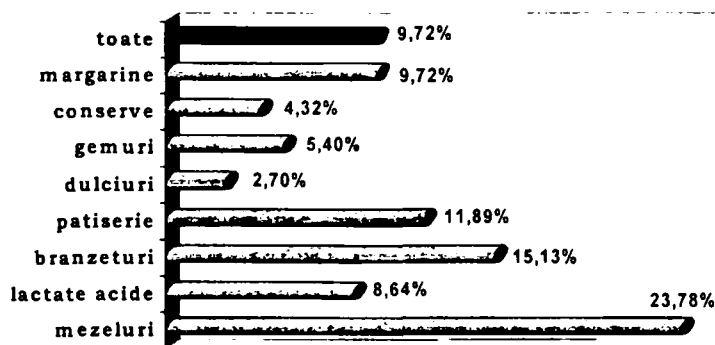


Figura 2. Procentele de tineri care consumă zilnic în exces din produse alimentare aditivate

Procentele celor care nu consumă din aceste produse aditivate sunt mai ridicate decât ale celor care le consumă în exces.

Am urmărit de asemenea *consumul de băuturi răcoritoare* în lotul nostru, frecvența și cantitatea medie de consum.

Din sortimentele de răcoritoare am ales următoarele: băuturile carbogazoase, băuturile răcoritoare necarbogazoase, băuturile tip „light”, apa minerală, apa plată, ceaiurile instant și băuturile energizante. Din produsele amintite, am exclus în această interpretare ceaiurile naturale, apa minerală și apa plată, datorită lipsei de aditivi.

Dintre cei 185 de studenți, doar 29,18% nu consumă băuturi răcoritoare carbogazoase; dintre consumatori, 62 (33,51%) consumă zilnic carbogazoase, iar peste un sfert consumă în exces peste 500 ml pe zi.

Băuturile necarbogazoase sunt preferate de 46,48% dintre tineri, iar 53,51% nu consumă deloc aceste răcoritoare. Dintre cei care beau zilnic aceste băuturi (respectiv 24,32%) fac excese 14,05% cu peste 500 ml pe zi.

Băuturile light sunt consumate de către 23,24% o pondere mică dintre cei intervievați, respectiv 76,75% nu consumă deloc băuturile light.^{12,15}

Ceaiurile instant sunt cumpărate de către 8,10% dintre studenți, iar băuturile energizante de către 4,32% dintre aceștia, cifre reduse (Figura 3). Menționăm totuși că sunt persoane care consumă zilnic o băutură energizantă și 500 ml de ceai instant (2,16%).

La 20% dintre cei chestionați se asociază în consum și băuturi carbogazoase necarbogazoase, ceaiuri instant și energizante, crescând astfel aportul în exces de aditivi din fiecare sortiment în parte.^{16,27}

Alte produse cu conținut în aditivi sunt chipsurile și dulciurile din comerț.

Referitor la consumul de *chips-uri*, doar 37 de studenți (20%) nu consumă chips-uri, restul preferă aceste produse alimentare chiar la o frecvență de consum de 2-3 ori pe săptămână pentru 15,13% dintre ei. Dintre studenții chestionați care consumă frecvent chips-uri, 42 erau băieți din care 35 din urban, iar 105 erau fete din care 91 din urban. Dintre consumatori,

predomină fetele (78,94% dintre fete) și respectiv tinerii din mediul urban (79,24% dintre cei de la oraș consumă chips-uri).

Dulciurile sunt alimentele cele mai preferate și mai consumate de către tineri, de asemenea produsele cu cei mai mulți aditivi în componență.

La întrebarea „Ce tip de dulciuri vă plac?”, % dintre tineri au pus pe primul loc ciocolata 69,18%, urmată de înghețată pentru 11,89% dintre ei, bomboane la 9,18% și prăjituri la 7,02%. Doar 6% consumă și preferă prăjiturile de casă și torturile, în rest consumă produse din comerț cu aditivi.

Frecvența de consum a dulciurilor indică următoarele:

-ponderea fetelor din mediul rural care consumă zilnic dulciuri (35,29% față de 18,96%) este mai mare decât a celor din mediul urban dar fără semnificație statistică ($p=0,221$); comparația se inversează la consumul de 2-3 ori pe săptămână (17,64% a celor din rural față de 40,51% dintre fetele din urban) ($p=0,105$);

-ponderea băieților care consumă zilnic dulciuri este asemănătoare în mediul urban și rural (22,22% față de 23,25%) la fel și pentru alte frecvențe de consum săptămânal;

-ponderea băieților care consumă dulciuri este mai mare comparativ cu a fetelor (81,2% dintre fete față de 98% dintre băieți), în special în mediul urban^{9,18} (Tabelul II);

-doar 12,43% dintre studenți au susținut că ei rareori consumă dulciuri, iar 1,08% niciodată.

Menționez că aceste date se bazează pe un lot în care predomină fetele.

Am completat acest studiu cu date privind meniul consumat de fiecare student în ultimele două zile, pe mese, pe grupe de alimente, băuturi și cantități implicate.

Am observat că există o alimentație sanogenă în rândul studenților mediciști, doar un procent de 14,59% nu iau deloc micul dejun, iar 25% consumă la micul dejun doar cafea sau cafea cu lapte, restul preferă un mic dejun consistent. Sunt destul de mulți care iau prânzul acasă, cu alimente preparate în casă, gustările se bazează preponderent pe sandwich-uri, iaurturi și biscuiți, iar consumul de răcoritoare este crescut în detrimentul laptelui.^{4,6,11}

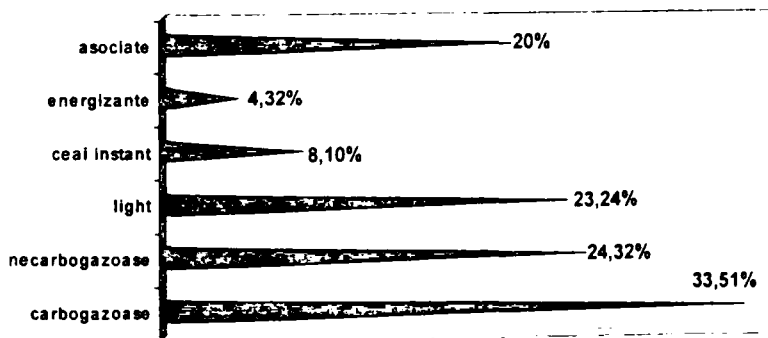


Figura 3. Ponderea studenților care consumă din băuturi răcoritoare aditivate

Tabelul II. Frecvența de consum a dulciurilor din lotul total și structurat pe sex și medii de rezidență

Locul de rezidență	Frecvența de consum	Sexul	Număr consumatori	Procentaj din sublot
Rural	zilnic	Feminin = 133	6 din 17	35,29%
	2-3x/săptămână		3 din 17	17,64%
	1/săptămână		4 din 17	23,52%
	rar		4 din 17	23,52%
Urban	zilnic		22 din 116	18,96%
	2-3x/săptămână		47 din 116	40,51%
	1/săptămână		33 din 116	28,44%
	rar		13 din 116	11,20%
Rural	niciodată		1 din 116	0,86%
	zilnic	Masculin = 52	2 din 9	22,22%
	2-3x/săptămână		6 din 9	66,66%
	1/săptămână		1 din 9	11,11%
Urban	zilnic		10 din 43	23,25%
	2-3x/săptămână		20 din 43	46,51%
	1/săptămână		7 din 43	16,27%
	rar		5 din 43	11,62%
	niciodată		1 din 43	2,32%
Total			185	100,00%

Tabelul III. Ponderea celor care au cunoștințe despre aditivi, grupată după rezidență și sex

Locul de rezidență	Sexul	Număr persoane cu cunoștințe despre aditivi	Procente din sublot
Rural	masculin	8 din 9	88,88%
	feminin	17 din 17	100%
Urban	masculin	42 din 43	97,67%
	feminin	113 din 116	97,41%
Total persoane cu cunoștințe despre aditivi		180	97,30%
Total chestionați		185	100,00%

Tabelul IV. Alimente și băuturi evitate datorită aditivilor în funcție de sex și rezidență

Locul de rezidență	Sexul	Evită alimente și băuturi	Procentaj
Rural	masculin	5 din 9	55,55%
	feminin	11 din 17	64,7%
Urban	masculin	24 din 43	55,81%
	feminin	62 din 116	53,44%
Total care evită alimente și băuturi din cauza aditivilor		102	55,13%
Total chestionați		185	100,00%

Observăm prezența unor produse alimentare aditivate, la micul dejun, în special pentru cei din mediul urban. La fel, tinerii din mediul urban includ mai multe alimente cu aditivi gen snack-uri și chips-uri, la gustările de dimineață.^{24,25}

Doar 15,68% dintre studenți iau mici gustări dimineața, mai ales fetele din urban. 47,03% dintre ei iau prânzul, de preferință acasă, cu predilecție fetele din mediul urban. Doar 20% iau cina, seara, predominant fetele din mediul urban. 63,24% consumă de-a lungul zilei băuturi în timpul mesei, lactate, ceaiuri sau răcoritoare, mai ales fetele.

Cele mai multe sortimente de băuturi preferate de studenți în timpul meselor sunt: cafeaua, coca-cola sau pepsi-cola și apa minerală, așa cum au descoperit și alți cercetători.^{6,25}

Am urmărit cunoștințele studenților mediciniști legate de aditivii alimentari, pentru ultimele 6 întrebări din chestionar și am dedus următoarele:

O pondere însemnată, de 97,3% dintre studenți, aveau cunoștințe despre aditivi (tabelul III), respectiv 96,15% dintre cei din rural și 97,48% din urban.

Dintre cei chestionați peste jumătate (55,13%) evită anumite alimente și/sau băuturi din cauza aditivilor, cu preponderență fetele din mediul rural dar fără semnificație statistică ($p=0,4425$) (Tabelul IV).

Dintre motivele menționate cele mai frecvente au fost: efectele cancerigene și cele de toxicitate la fel ca și în alte studii.^{25,6}

Dintre cei care evită anumite alimente datorită conținutului în aditivi, doar 46,49% citească cu atenție etichetele produselor înainte de a le cumpăra.

Ce informații doresc să obțină cei care citească etichetele produselor cumpărate: în primul rând urmăresc termenul de valabilitate al produsului (60%), apoi caloriele conținute (25%) și ingredientele și aditivii (15%), cele mai atente rămân și de această dată fetele și cei din mediul urban.

CONCLUZII

În grupul nostru de tineri există un procent important care prezintă un comportament alimentar nesanogen și un aport crescut de aditivi din alimente:

-Fie că aceștia consumă doar o masă principală pe zi, fie că au un consum neregulat al meniului, majoritar fetele și cei din mediul urban;

-De asemenea, peste 1% dintre ei consumă mesele principale doar la fast-food, iar aproape 10% nu au un loc stabil de consum;

-Aproape o zecime (9,72%) din studenții chestionați asociază cantități peste limitele admise din toate produsele cu aditivi (mezeluri, dulciuri, lactate, gemuri, conserve, margarine), zilnic, cu un risc de aport excedentar și de aditivi;

-La 20% dintre cei chestionați se asociază în consum și băuturi carbogazoase, necarbogazoase, ceaiuri instant și energizante, crescând astfel aportul în exces de aditivi din fiecare sortiment în parte;

-80% dintre tineri preferă și consumă frecvent

chips-uri, iar dintre consumatori, predomină fetele (78,94% dintre fete) și respectiv tinerii din mediul urban;

-Nu apar diferențe semnificative pe medii de rezidență sau pe sex referitor la consumul de dulciuri în lotul nostru;

-14,59% nu iau deloc micul dejun, iar 25% consumă la micul dejun doar cafea sau cafea cu lapte, restul preferă un mic dejun consistent; sunt destul de mulți care iau prânzul acasă, cu alimente preparate în casă, gustările se bazează preponderent pe sandwich-uri, iaurturi și biscuiți, iar consumul de răcoritoare este crescut în detrimentul laptelui.

Legat de cunoștințele tinerilor despre aditivi am aflat că:

-O pondere însemnată, de 97,3% dintre studenți, aveau cunoștințe despre aditivi

-Dintre cei chestionați peste jumătate (55,14%) evită anumite alimente și/sau băuturi din cauza aditivilor, cu preponderență semnificativă fetele din mediul rural; motivele menționate cele mai frecvente au fost: efectele cancerigene și cele de toxicitate;

-Dintre cei care evită anumite alimente datorită conținutului în aditivi, doar 46,49% citească cu atenție etichetele produselor înainte de a le cumpăra.

Deși legislația românească este aliniată normelor europene rămâne încă departe de a fi aplicată întocmai datorită imposibilității tehnice a laboratoarelor de a efectua determinări calitative și cantitative în acest sens.^{28,29,30} Monitorizarea și inspecția pe acest subiect rămâne un deziderat.

Aceste date ne subliniază o dată în plus importanța educației pentru sănătate în școli și universități, cu predilecție pentru tineri.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBU A, GAVAT V, ALBU M et al - *Studiul nutrițional al copilor din două colectivități rurale*, Revista medicochirurgicală a Societății de Medici Naturaliști din Iași, 2003, 107:17-20.
2. ARCELLA D, LECLERCQ C - *Assessment of dietary intake of flavouring substances within the procedure for their safety evaluation: advantages and limitations of estimates obtained by means of a per capita method*, Food Chem Toxicol, 2005, 43:105-116.
3. COSTIN GM, SEGAL R - *Alimente pentru nutriție specială*, Editura Academica, Galați, 2001, 22-32.
4. DODD KW et al - *Statistical methods for estimating usual intake and foods - a review of the theory*, J Am Diet Assoc, 2006, 106:1640-1650.
5. DOROFTEI S et al - *Igiena Mediului, Igiena Alimentației, Igiena Copiilor și Adolescenților*, Editura Eurobit, Timișoara, 2002, 225-228.
6. DUBUISSON C et al - *Comparison of two national food surveys (INCA 1 1998-99 and Health Nutrition Barometer 2002) with regard to five food recommendations of the National Nutrition and Health Program*, Rev Epidemiol Sante Publique, 2006, 54:5-14.
7. GILSENAN MB, LAMBE J, GIBNEY MJ - *Irish National Food Ingredient Database: application for assessing patterns of additive usage in foods*, Food Addit Contam, 2002, 19:1105-1115.
8. IONUT C et al - *Compendiu de igienă*, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2004, 488-494.

9. KLIMACKA-NAWROT E, SUCHECKA W, BLONSKA-FAJFROWSKA B - *Relationship between sweetness liking, taste sensitivity and sweetening habits in adults*, Wlad Lek, 2005, 58:174-179.
10. LAMBE J et al - *Enhancing the capacity of food consumption surveys of short duration to estimate long-term consumer-only intakes by combination with a qualitative food frequency questionnaire*, Food Addit Contam, 2000, 17:177-187.
11. LAWRIE CA, REES NM - *The approach adopted in the UK for the estimation of the intake of food additives*, Food Addit Contam, 1996, 13:411-416.
12. LECLERCQ C et al - *Intake of saccharin, aspartame, acesulfame K and cyclamate in Italian teenagers- present levels and projections*, Food Addit Contam, 1999, 16:99-109.
13. LI K et al - *The KOJACK food frequency questionnaire for Chaoshan, China - development and description*, Asia Pac J Clin Nutr, 2006, 15:153-160.
14. MERINO-MORENO J - *Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain*, Int J Epid, 1993, 22:512-519.
15. MOSHER JF, JOHNSON D - *Flavored alcoholic beverages: an international marketing campaign that targets youth*, J Public Health Policy, 2005, 26:326-342.
16. MUNRO IC, DANIELEWSKA-NIKIEL B - *Comparison of estimated daily intakes of flavouring substances with no-observed-effect levels*, Food Chem Toxicol. 2006, 44:758-809.
17. NEGRIȘANU G et al - *Tratat de nutriție*, Ed Brumar, Timișoara, 2005, 23-30.
18. POPOLIM WD, DE PENTEADO M - *Estimate of dietary exposure to sulphites using Brazilian students as a sample population*, Food Addit Contam, 2005, 22:1106-1112.
19. RADULIAN G - *Noțiuni de nutriție și igiena alimentației*, Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2005, 223-224.
20. RAO P et al - *Exposure assessment to synthetic food colours of a selected population in Hyderabad-India*, Food Addit Contam, 2004, 21:415-421.
21. REINIK M et al - *Nitrites, nitrates and N-nitrosoamines in Estonian cured meat products: intake by Estonian children and adolescents*, Food Addit Contam, 2005, 22:1098-1105.
22. RENWICK AG - *The intake of intense sweeteners-an update review*, Food Addit Contam, 2006, 23:327-380.
23. SOUBRA L, SARKIS D, HILAN C et al - *Dietary exposure of children and teenagers to benzoates, sulphites, butylhydroxyanisole (BHA) and butylhydroxytoluene (BHT) in Bierut (Lebanon)*, Regul Toxicol Pharmacol, 2006, 19-38.
24. SUBAR AF et al - *The food propensity questionnaire - concept, development, and validation for use as a covariate in a model to estimate usual food intake*, J Am Diet Assoc, 2006, 106:1556-1563.
25. SZPONAR L et al - *Estimation of the intake of food additives-methods applied in the European Union*, Roczn. Państw. Zakł. Hig., 2003, 54:363-371.
26. TFOUNI SA, TOLEDO MC - *Estimates of the mean per capita daily intake of benzoic and sorbic acids in Brazil*, Food Addit Contam, 2002, 19:647-654.
27. TOOZE JA et al - *A new statistical method for estimating the usual intake of episodically consumed foods with application to their distribution*, J Am Diet Assoc, 2006, 106:1575-1587.
28. *** - Ordin al ministrului sănătății și al familiei și al ministrului agriculturii, alimentației și pădurilor pentru aprobarea Normelor privind aditivii alimentari destinați utilizării în produsele alimentare pentru consum uman nr. 439/295/2002, publicat în Monitorul Oficial nr.722 bis, Partea I, din octombrie 2002.
29. *** - Hotărâre Guvern nr.106/2002 privind etichetarea alimentelor, publicat în Monitorul Oficial nr. 147/2002.
30. *** - Hotărâre Guvern nr. 511/2004 pentru modificarea și completarea Normelor metodologice privind etichetarea alimentelor, prevăzute în anexa nr. 1 la Hotărârea Guvernului nr. 106/2002 privind etichetarea alimentelor, publicat în Monitorul Oficial nr. 348/2004.

Evoluția tahicardiei atriale ectopice la copil

Liliana Gozar

Tahicardia ectopică atrială (TAE) este secundară unui focar ectopic cu automatism crescut. În patologia pediatrică este, ca frecvență, a treia tahicardie supraventriculară.

Scopul lucrării este evaluarea aspectelor clinice, terapeutice și evolutive ale TAE la copil.

Metodă de lucru: s-a făcut un studiu retrospectiv asupra cazurilor de copii cu TAE internate în Clinica de Cardiologie Pediatrică Târgu Mureș, în perioada 1999 - 2005. S-au urmărit: motivele internării, aspectul electrocardiogramei, tratamentul antiaritmie, evoluția imediată și la distanță.

Rezultate: a fost studiat un lot de 10 copii cu TAE, cu vârsta cuprinsă între 2 zile și 14 ani. Cardiomiopatie secundară s-a pus în evidență în 4 cazuri. Tratamentul antiaritmie s-a făcut cu următoarele droguri, singure sau în combinație: digoxin, betablocant, propafenona, sotalol, amiodarona. În toate cazurile s-a obținut controlul medicamentos al tahiaritmiei, iar în 3 cazuri s-a obținut rezoluția completă a tahicardiei.

Concluzie: cardiomiopatia secundară este frecventă; cu antiaritmicele de clasa III s-au obținut rezultatele cele mai bune; este posibilă rezoluția spontană a tahiaritmiei.

Cuvinte cheie: tahicardia atrială ectopică, copil, cardiomiopatie

Atrial ectopic tachycardia (TAE) is secondary to an ectopic focus with high automatism. In pediatric pathology it is, as frequency, the third supraventricular tachycardia. The purpose of this study is the evaluation of the clinical, therapeutic and evolutionary details of TAE to the child.

Methodology: a retrospective study was done upon the cases with kids suffering of TAE, admitted in the Pediatric Cardiology Clinic Tg Mures, between 1999-2005. It was pursued: hospitalization reasons, aspect of ECG, antiarrhythmic treatment given, immediate evolution and during the time.

Results: it was studied a lot of 10 children with TAE, aged between 2 days and 14 years. Secondary cardiomyopathy was noticed for 4 cases. Antiarrhythmic treatment was done with the following drugs, alone or in combination: digoxin, betablockers, propafenone, sotalol, and amiodarone. In all cases tachycardia was controlled by the drug administered and in 3 cases full resolution was gained. Conclusion: secondary cardiomyopathy has a high frequency; with the III-rd class antiarrhythmics the best results were obtained; spontaneous resolution of the tachycardia is possible.

Key words: atrial ectopic tachycardia, child, cardiomyopathy

Tahicardia atrială ectopică (TAE) este o disritmie supraventriculară cronică, secundară unui focar cu automatism crescut, distinct de nodul sinusal. Este, în patologia pediatrică, a treia tahicardie supraventriculară, ca frecvență, după tahicardia prin reintrare pe cale accesorie și tahicardia prin reintrare la nivelul nodului atrioventricular.^{2,7,9,12}

Scopul lucrării

Având în vedere că în țara noastră studiile clinice asupra tahicardiei supraventriculare la copil sunt aproape inexistente, iar datele publicate în literatura de specialitate referitoare la TAE la copil sunt limitate de numărul relativ redus al cazurilor, lucrarea de față își propune o evaluare a aspectelor clinice, diagnostice, terapeutice și evolutive ale TAE la copil.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am făcut un studiu retrospectiv asupra copiilor cu TAE diagnosticați și internați în Clinica de Cardiologie Pediatrică, în perioada 1999 - 2005. Diagnosticul s-a pus pe baza electrocardiogramei (ECG) de suprafață, și la monitorizarea Holter timp de 24-48 ore.

S-a făcut analiza atentă a undelor P în fiecare derivație. În anumite cazuri, pentru vizualizarea undelor P, a fost necesară inducerea, prin manevre vagale sau administrarea de fosfobion, a unui bloc atrioventricular total.^{7,9} La fiecare caz s-a efectuat ecocardiografie pentru punerea în evidență a eventualelor malformații cardiace și pentru aprecierea funcției cardiace și determinarea parametrilor cardiaci.

S-au luat în considerare parametrii ventriculului stâng din măsurătorile în modul M, care s-au comparat cu parametrii standard pe grupe de vârstă. S-a măsurat

fracția de ejeecție și scurtare, s-a determinat distanța E-sept interventricular și după convertirea la ritmul sinusal s-a evaluat funcția diastolică a ventriculului stâng (raportul E/A, timpul de relaxare izovolumică).⁶

Au fost excluse din studiu cazurile la care se asociază malformații cardiace congenitale.

Diagnosticul ECG al TAE a fost considerat în cazurile în care existau: unde P anormale (morfologie și ax diferit de P-ul sinusal), frecvența atrială între 130-240/min, prezența fenomenului de "încălzire" și "răcire" în relație directă cu sistemul nervos simpatic. TAE este, cel mai frecvent, continuă și mult mai rar repetitivă. Blocarea conducerii atrioventriculare prin manevre vagale sau administrarea de fosfobion nu oprește tahicardia.^{2,10,11} Axul și configurația undei P ectopice se corelează cu localizarea focarului ectopic. Aspectul undei P în derivațiile aVL și V1 este de elecție în diferențierea focarului ectopic drept de focarul ectopic stâng. Unda P pozitivă în V1 este predictivă pentru existența unui focar atrial stâng. Unda P pozitivă sau bifazică în aVL indică un focar atrial drept. Cu ajutorul derivațiilor DII, DIII, aVF s-a diferențiat focarul superior de cel inferior. Unda P pozitivă în DII, DIII, aVF este sugestivă pentru un focar situat la nivelul urechiușei sau lateral drept superior. Unda P este negativă în DII, DIII, aVF în cazul unui focar situat în regiunea venei cave inferioare sau a ostiului sinusului coronar.^{3,1}

Deși determinarea funcției ventriculare este dificilă în prezența tahiaritmiei, am considerat prezența unei cardiomiopatii secundare în cazurile cu fracție de scurtare mai mică de 28% sau fracție de ejeecție sub 40%.^{5,6}

TAE a fost considerată sub control în cazul prezenței ritmului sinusal sau în cazul menținerii unei frecvențe cardiace corespunzătoare vârstei. Rezoluția completă este definită ca ritm sinusal la monitorizare timp de 24 ore, după sistarea terapiei antiaritmice.

REZULTATE

Am studiat: 10 copii cu vârsta cuprinsă între 2 zile și 14 ani urmăriți cel puțin 1 an.

Motivul internării au fost diferite :

- dificultăți în alimentație (2 cazuri)
- agitație și paloare (1 caz)
- palpitații (4 cazuri)
- sincopa (1caz)
- semne de insuficiență cardiacă (2 cazuri).

Înregistrările ECG efectuate la internare pun în evidență o tahicardie continuă în 5 cazuri și o tahicardie repetitivă în 3 cazuri. În 2 cazuri diagnosticul s-a pus prin monitorizare

ECG Holter timp de 24 ore.

Originea focarului atrial a fost la nivelul urechiușei drepte (unda P pozitivă în DII, DIII, aVF, negativă în V1) în 3 cazuri, atrial inferior (unda P negativă în DII, DIII, aVF, bifazică V1) în 3 cazuri și la nivelul atriului stâng (unda P pozitivă în V1) în 2 cazuri. La cele 2 cazuri, la care diagnosticul s-a pus prin monitorizare

Holter nu s-a putut preciza localizarea focarului ectopic.

Ecocardiografie s-a efectuat la toți pacienții. Cardiomiopatia s-a pus în evidență în 4 cazuri, 2 cazuri cu afectare severă (fracție de ejeecție sub 20%) și 2 cazuri cu afectare moderată (fracție de ejeecție 40%). Vârsta pacienților cu cardiomiopatie secundară este între 6 și 13 ani.

Tratamentul antiaritmice s-a început imediat după stabilirea diagnosticului și s-au folosit între 1 și maxim 4 antiaritmice per pacient. Cu drogurile antiaritmice (vezi tabelul I) s-a urmărit controlul frecvenței cardiace și obținerea ritmului sinusal. Pentru controlul frecvenței cardiace s-a folosit propranolol, digoxin, respectiv asociere între propranolol și digoxin. La cazurile cu toleranță hemodinamică bună și fără afectarea parametrilor ventriculari s-au ales pentru inducerea și menținerea ritmului sinusal sotalol și propafenonă. Cazurile cu compromitere hemodinamică sau diagnosticate ecocardiografic cu cardiomiopatie au fost tratate cu amiodaronă.

Tabelul I. Medicația antiaritmice

Medicament	Numărul de cazuri	Control	Ineficiența
Digoxin	2	1	1
Beta blocant	1		1
Digoxin + Betablocant	1		1
Propafenona	1		1
Sotalol	4	4	
Amiodarona	5	3	1
Amiodarona + Betablocant	1	1	

Efecte secundare ale tratamentului antiaritmice au fost următoarele : bradicardie sinusală la 1 caz sub tratament cu propranolol, hipotensiune ortostatică la 1 caz la debutul tratamentului cu sotalol și hipotiroidie paraclinică la 1 caz la 2 luni după începerea tratamentului cu amiodaronă.

Evoluția cazurilor este următoarea: rezoluția TAE în 3 cazuri. Cele 3 cazuri au vârsta în momentul diagnosticului de 2 zile, 6 luni, respectiv 4 ani. În celelalte cazuri s-a obținut controlul medicamentos al tahiaritmiei. În cele 2 cazuri cu cardiomiopatie secundară forma medie s-a înregistrat o recuperare completă a funcției cardiace, cu parametri cardiaci în limite normale, după 6 luni de tratament. În cele 2 cazuri cu cardiomiopatie severă s-a obținut o ameliorare a funcției cardiace. Nu a fost nici un caz fără răspuns la tratamentul antiaritmice.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

TAE este o disritmie relativ frecventă la grupa de vârstă pediatrică. TAE poate debuta la orice vârstă, manifestările clinice sunt variabile, dar de cele mai multe ori disritmia este bine tolerată hemodinamic.¹³

Datele publicate din literatura de specialitate concluzionează că focarul ectopic la nivelul atriului stâng este cel mai frecvent la copii.^{3,4} În cazul pacienților studiați, analiza undelor P pe ECG-ul de suprafață sugerează existența focarului ectopic la nivelul atriului stâng în numai 2 cazuri, predominând cazurile cu focar ectopic atrial drept.

Literatura de specialitate semnalează un procent important de cazuri refractare la tratamentul antiaritmice, cazuri care au necesitat ablație transcater.¹⁴ Evoluția este strâns corelată cu vârsta pacienților. În cazul sugarilor și copiilor sub vârsta de 3 ani răspunsul favorabil la terapia antiaritmice fiind semnificativ mai mare.⁵

În rândul pacienților studiați nu a fost nici un caz fără răspuns la terapia antiaritmice medicamentoasă, însă vindecarea spontană s-a înregistrat numai la cazurile cu debut sub vârsta de 4 ani. În 3 cazuri s-a tentat sistarea tratamentului antiaritmice, dar am constatat reapariția în decurs de câteva zile a tahiaritmiei. La cazurile la care se asociază cardiomiopatie severă la debut nu s-a tentat sistarea terapiei. Un singur caz nu a fost urmărit după 1 an, din motive de neprezentare.

Datele publicate în literatură dovedesc statistic că cele mai eficiente antiaritmice sunt amiodarona și antiaritmicele de clasă Ic.^{4,8} La cazurile studiate în inducerea și menținerea ritmului sinusal sotalolul și amiodarona și-au dovedit eficiența maximă.

TAE cu focar la nivelul atriului drept este cea mai frecventă în rândul copiilor studiați. Cardiomiopatia secundară este frecventă în cazurile cu vârsta peste 3 ani. Antiaritmicele de clasă III reprezintă tratamentul de elecție. Vârsta mică reprezintă un factor predictiv pentru vindecarea spontană.

BIBLIOGRAFIE

1. ARASH ARYA, HANS KOTTKAMP, CHRISTOPHER PIORKOWSKI – *Low right atrial tachycardia with positive P waves in the inferior leads: Explanation by electroanatomical mapping*, J Interv Card Electrophysiol, 2006, 15:201-202.
2. BRAIN SA – *Is this chil in supraventricular tachycardia?*, Air Med J, 2007, 26:68-73.
3. CHRIS W TANG, MELVIN M SCHEINMAN, MD GEORGE et al – *Use of P wave configuration During Atrial Tachycardia to Predict Site of Origin*, JAACC, 1995 Vol 26, 5:1315-1324.
4. G VON BERNUTH, W. ENGELHARDT, HH KRAMER – *Atrial automatic tachycardia in infancy and childhood*, Eur Heart J, 1992, 13:10-16.
5. JACK C SALERNO, NOEMI J KERTESZ – *Clinical Course of Atrial Ectopic Tachycardia Is Age-Dependent*, J of the Am Coll of Cardiol, 2004, 3:43- 47.
6. JV DE GIOVANNI, A DINDAR, MJ GRIFFITH et al – *Recovery pattern of left ventricular dysfunction following radiofrequency ablation of incessant supraventricular tachycardia in infants and children*, Heart, 1998, 79:588-592.
7. KALTMAN J, SHAH M – *Evaluation of the child with an arrhythmia*, Pediatr Clin North Am, 2005, 51:1537-1551.
8. KK WONG, JE POTTS, SP ETHERIDGE et al. – *Medication used in pediatric supraventricular tachycardia – A North American Survey*, Pediatr Cardiol, 2006, 27:199-203.
9. KUGLER JD, DANFORD – *Management of infants, children, and adolescents with paroxysmal supraventricular tachycardia*, J Pediatr, 1996, 129:324-338.
10. G VON BERNUTH, W ENGELHARDT, HH KRAMER – *Atrial automatic tachycardia in infancy and childhood*, Eur Heart J, 1992, 13:10-16.
11. MANOLE MD, SALADINO RA – *Emergency department management of the pediatric patient with supraventricular tachycardia*, Pediatr Emerg Care, 2007, 23:176-185.
12. PAUL T, BERTRAM H, BOKENKAMP R et al – *Supraventricular tachycardia in infants, children and adolescents: diagnosis, and pharmacological and interventional therapy*, Paediatr Drugs, 2000, 3:171-181.
13. SESHADRI B, PAUL C. GILLETTE, CHRISTOPHER L CASE – *Cardiac arrhythmias after surgery for congenital heart disease*, ed Arnold, 2001, 119-131.
14. WALSH EP, SAUL JP, HULS E et al – *Transcatheter ablation of ectopic atrial tachycardia in young patients using radiofrequency current*, Circulation 1992, 86:139-146.

Efectul tratamentului cu chelatoare de fosfor administrate în hiperparatiroidismul secundar asupra profilului lipidic la pacienții cu insuficiență renală hemodializată

I. Hosu¹, G. Popescu², Violeta Roman², Carmen Căldăraru³, Z. Brassai⁸, A. Dogaru³, L. Lazăruț²

Studiul a fost efectuat pe un lot de 37 de pacienți cu insuficiență renală cronică (21 bărbați și 16 femei), cu vârste medii de $40 \pm 5,26$ ani, care au beneficiat de tratament substitutiv renal- hemodializă pe o perioadă de $11,04 \pm 4,02$ luni. A fost evaluat efectul tratamentului cu CaCO_3 și calcitriol oral asupra metabolismului lipidic. Toți pacienții au beneficiat de regim protidic de 40 g dietă/zi; nici un pacient nu a avut modificări semnificative de greutate (IMC) la sfârșitul studiului. În primele 3 luni ale studiului pacienții au primit ca tratament chelator de fosfor – preparate conținând Al (de 2-3 ori/zi, 3g/zi). Valorile serice ale HDL, LDL, colesterolului total, trigliceridelor, Ca, P, fosfatazei alcaline, iPTH, au fost măsurate la începutul studiului și la sfârșitul lunii a treia. Aceste măsurători au fost repetate după alte 3 luni, după administrarea CaCO_3 (3g/zi) și calcitriolului (0,25ug/zi). Comparând cele două perioade, nivelul seric al HDL, LDL, colesterolului total nu s-a redus după administrarea chelatorilor conținând Al, pe când administrarea chelatorilor conținând CaCO_3 și calcitriol a modificat semnificativ profilul lipidic. În concluzie, 3 luni de tratament cu CaCO_3 și calcitriol au redus semnificativ nivelul colesterolului total, LDL și raportul LDL/HDL, putând aduce lipidele la nivelul pacienților cu dislipidemie minimă, dar fără patologie renală. Problema rămâne deschisă, necesitând o balanță riguroasă între eficiența normalizării profilului lipidic și efectele secundare (în ciuda alăturării calcitriolului, CaCO_3 poate produce în timp calcificări vasculare importante).

Cuvinte cheie: hiperparatiroidism, lipide, cardiovascular, hemodializa

37 patients, 21 males and 16 females, ages 40 ± 5.26 years, with end-stage renal disease (ESRD) who had been maintained on hemodialysis (HD) for a mean period of 11.04 ± 4.02 months were evaluated for the effects of oral CaCO_3 and calcitriol on their lipid profile. All patients received a 40-g protein diet. None of the patients had a weight change or body mass index change (according to the Du Bois calculating table) at the end of the study. During the first 3 months of the study, all subjects were given aluminum-containing phosphate binders (2&endash;3 g/day). Serum HDL, LDL, and total cholesterol, triglyceride, calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase levels were measured both at the beginning and at the end of the 3-month period. These measurements were repeated 3 months later following CaCO_3 (3 g/day) and calcitriol (0.25 $\mu\text{g/day}$) therapy. While serum HDL, LDL, and total cholesterol and triglyceride levels were not changed after the administration of aluminum-containing phosphate binders, serum lipid status did improve following the CaCO_3 and calcitriol therapy. In conclusion, three months of CaCO_3 and calcitriol therapy reduced serum total cholesterol and LDL levels, and LDL/HDL ratios, and this therapy may improve the serum lipid profile to a point similar to the patient with lipid abnormalities but without renal disease.

Key words: hyperparathyroidism, cardiovascular, lipids

Rata mortalității cardiovasculare la pacienții renali cronici hemodializați este de 20 până la 40 ori mai mare decât în rândul populației general.^{1,2,21} În tratamentul pacienților aflați în dializă, nefrologul se confruntă cu efectele cumulate care au determinat boala renală, consecințele insuficienței renale și eventualele efecte secundare ale tratamentului aplicat.^{1,3}

Recente observații au arătat ca hiperfosfatemia și creșterea produsului $\text{Ca} \times \text{P}$ constituie un factor

important de creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienții dializați.^{3,7} Mecanismul presupus este procesul accelerat de calcificare a coronarelor și a vaselor periferice, pe fondul unui hiperparatiroidism insuficient investigat și tratat.^{4,17,19}

Relația între insuficiența renală cronică, nivelul fosforului, calciului, patologia vasculară și tratamentul tulburărilor ionilor bivalenți este complexă⁴ iar aspectul calcificării arterelor coronare este controversat la acești pacienți.^{32,33} Oricum, un aspect este clar, modificările fosfo calcice, hiperparatiroidismul trebuie tratate cât mai precoce.²⁹ Datorită faptului că restricțiile alimentare de fosfor, dietele specifice pacienților dializați, sunt în general ineficiente sau cu o eficiență

¹Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș

²Centrul de Hemodializă Târgu-Mureș

³Clinica de Nefrologie Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Dr. Hosu Ioan, Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență, str. Gh. Marinescu 50, Târgu-Mureș

minimă⁴, hiperfosfatemia necesită tratament medicamentos asociat care să scadă absorbția intestinală de fosfor, utilizând chelatorii de fosfor.²⁸ Sunt cunoscute mai multe clase de chelatori de fosfor^{9,13}:

-Sărurile de calciu- acetatul de calciu și carbonatul de calciu

-Sărurile de aluminiu- hidroxidul de aluminiu și altele

-Sevelamer hidroclorid.

O parte din aceste chelatoare au fost scoase din uz, existând multe efecte secundare, iar pe parcurs au apărut noi substanțe active, mai eficiente și cu mai puține efecte secundare.

Pe de altă parte, hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia reprezintă factori de risc semnificativi pentru patologia cardiovasculară.^{21,22} În rândul pacienților renali cronici, mai ales cei dializați s-au constatat modificări severe ale profilului lipidic^{11,19,22}, datorate modificării catabolismului trigliceridelor, regimului alimentar, deficienței de carnitină, excesului de glucagon¹⁰, alterarea activității lipoprotein lipazei, nivelului modificat de

parathormon și a altor factori.^{12,14} Creșterea nivelului de LDL colesterol, trigliceride, influențează progresia aterosclerozei în asociere cu alți factori de risc cardiovasculari generali precum și specifici bolii renale cronice.^{23,24}

Conform unor date raportate, administrarea orală de carbonat de calciu (CaCO_3) poate reduce nivelul de colesterol seric la pacienții dislipidemici cu funcția renală normală.^{25,26} Ne-am propus să studiem efectul administrării orale de CaCO_3 și calcitriol asupra metabolismului lipidic al pacienților renali cronici hemodializați. La momentul demarării acestui studiu, CaCO_3 era încă utilizat ca și chelator de fosfor, pe piața românească nu exista încă un alt preparat.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 37 de pacienți cu insuficiență renală cronică (21 bărbați și 16 femei), cu vârste medii de $40 \pm 5,26$ ani, care au beneficiat de tratament substitutiv renal- hemodializă pe o perioadă de $11,04 \pm 4,02$ luni. A fost evaluat efectul tratamentului

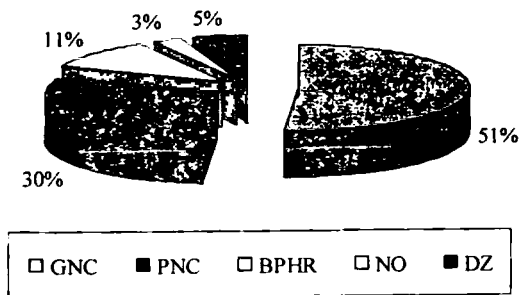


Figura 1. Etiologia insuficienței renale în rândul pacienților luați în studiu.

Cauzele IRC au fost în ordine: glomerulonefrită cronică (GNC)- 19 pacienți (55,1%), pielonefrită cronică (PNC)- 11 pacienți (29,8%), boală polichistică hepatorenală (BPHR)- 4 pacienți (10,3%), nefropatie obstructivă (NO)-1 pacient (1,1%), diabetul zaharat (DZ)- 2 pacienți (3,4%).

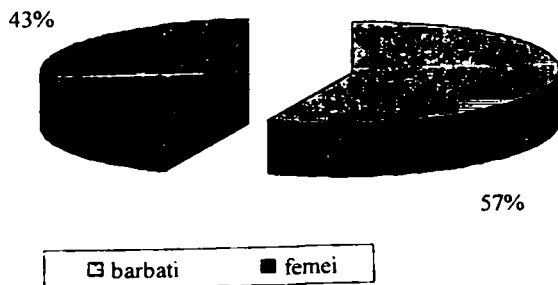
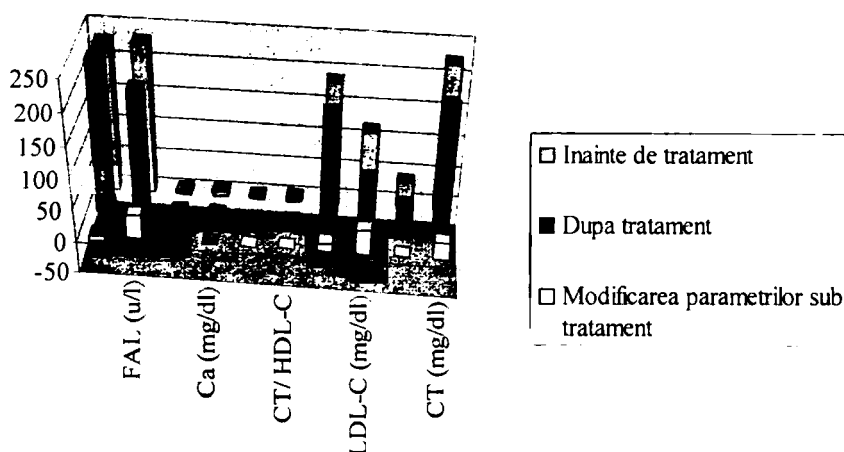


Figura 2 Distribuția pe sexe a pacienților luați în studiu (37 pacienți, 21 bărbați și 16 femei)

Tabelul I. Nivelul lipidelor serice, Ca, P, FAL și iPTH înainte și după tratamentul cu CaCO_3 și calcitriol

Parametrii studiați	Înainte de tratament	După tratament	P
CT (mg/dl)	228,35 ± 55	201 ± 35	< 0,05
HDL-C (mg/dl)	42,5 ± 11,5	41,5 ± 12	Ns
LDL-C (mg/dl)	119,5 ± 42	81 ± 32	< 0,05
TG (mg/dl)	192 ± 112	179 ± 60	Ns
CT/ HDL-C	5 ± 1,7	4 ± 1,2	< 0,001
LDL-C/ HDL-C	3 ± 1,2	2,55 ± 1	< 0,002
Ca (mg/dl)	8,58 ± 1,24	8,64 ± 1,30	Ns
P (mg/dl)	6,34 ± 1,76	7,55 ± 2,22	Ns
FAL (u/l)	234,29 ± 108,24	197 ± 104,83	Ns
i PTH (pg/ml)	230,52 ± 295	238,05 ± 236,77	Ns

CT = colesterol total, HDL-C = High density colesterol, LDL-C = Low density colesterol, TG = trigliceride, Ca= calciu seric, P= fosforul seric, FAL= fosfataza alcalina, iPTH= parathormonul

Figura 3. Comparația nivelului lipidelor serice, Ca, P, FAL și iPTH înainte și după tratamentul cu CaCO_3 și calcitriol

Tabelul II. Nivelul lipidelor serice, Ca, P, FAL și iPTH înainte și după tratamentul cu chelatori de aluminiu

Parametrii studiați	Înainte de tratament	După tratament	p
CT (mg/dl)	212,35 ± 23	208,1 ± 46	ns
HDL-C (mg/dl)	43,21 ± 24,6	41,3 ± 21	ns
LDL-C (mg/dl)	126,1 ± 28	111 ± 31	ns
TG (mg/dl)	198 ± 109	181 ± 56	ns
CT/ HDL-C	6 ± 1,5	5 ± 1,3	ns
LDL-C/ HDL-C	4 ± 1,2	3,55 ± 1,3	ns
Ca (mg/dl)	8,54 ± 1,12	8,84 ± 1,52	ns
P (mg/dl)	7,31 ± 1,66	7,53 ± 2,45	ns
FAL (u/l)	284,30 ± 105,45	199 ± 104,63	ns
i PTH (pg/ml)	252,53 ± 259	248,04 ± 223,56	ns

CT = colesterol total, HDL-C = High density colesterol, LDL-C = Low density colesterol, TG = trigliceride, Ca= calciu seric, P= fosforul seric, FAL= fosfataza alcalina, iPTH= parathormonul

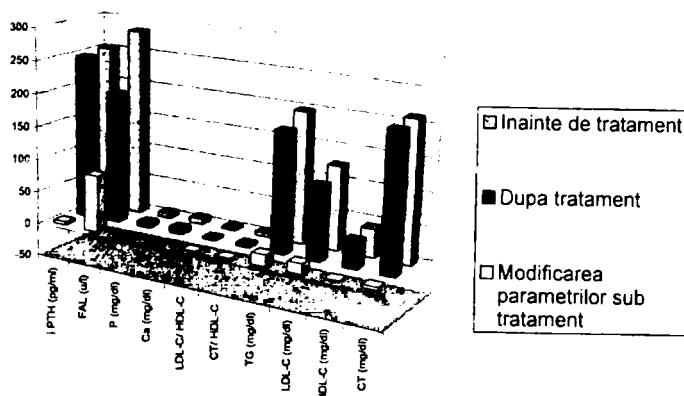


Figura 4. Comparația valorilor medii ale lipidelor serice, Ca, P, FAL și iPTH înainte și după tratamentul cu chelatori de fosfor conținând aluminiu

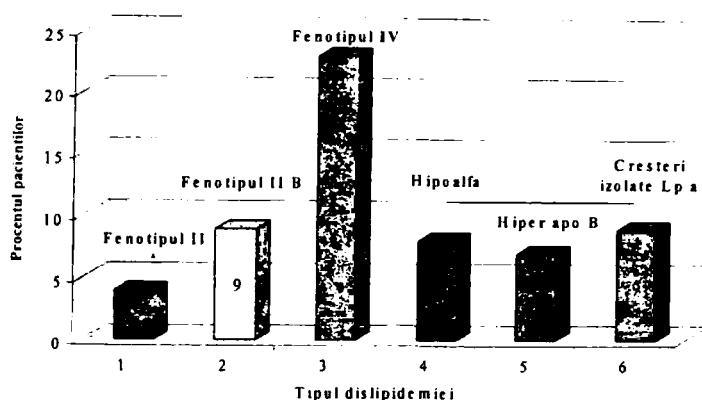


Figura 5. Fenotipul anomaliilor lipidice la pacienții uremici

cu CaCO_3 și calcitriol oral asupra metabolismului lipidic. Toți pacienții au beneficiat de regim protidic de 40 g dietă/zi; nici un pacient nu a avut modificări semnificative de greutate (IMC) la sfârșitul studiului. În primele 3 luni ale studiului pacienții au primit ca tratament chelator de fosfor – preparate conținând Al (de 2-3 ori/zi, 3g/zi). Valorile serice ale HDL, LDL, colesterolului total, trigliceridelor, Ca, P, fosfatazei alcaline, iPTH, au fost măsurate la începutul studiului și la sfârșitul lunii a treia. Aceste măsurători au fost

repetate după alte 3 luni, după administrarea CaCO_3 (3g/zi) și calcitriolului (0,25ug/zi).

REZULTATE

Cauzele IRC au fost în ordine: glomerulonefrita cronică - 19 pacienți, pielonefrita cronică - 11 pacienți, boală polichistică hepatorenală - 4 pacienți, nefropatie obstructivă - 1 pacient, diabetul zaharat - 2 pacienți (Figura 1). Distribuția pe sexe a pacienților e prezentată în figura 2.

În timpul perioadei de studiu, greutatea și indicele de masă corporală a pacienților nu s-a modificat. Nivelul plasmatic al colesterolului total, LDL, HDL au rămas neschimbate după administrarea chelatorilor de fosfor conținând aluminiu (Tabelul II, Figura 4). Efectele tratamentului cu CaCO_3 și calcitriol sunt reprezentate în tabelul I și figura 3; nivelul plasmatic al colesterolului total și LDL colesterol au scăzut semnificativ, în timp ce nivelul HDL colesterol, trigliceridelor, Ca, P, ALP și iPTH au rămas neschimbate.

Tabelul III. Fenotipul anomaliilor lipidice la bolnavii uremici

Fenotip	Nr.pacienți	Procent (%)
II A	2	4
II B	4	9
IV	9	23
Hipoalfa	3	8
Hiper apo B	2	7
Creșteri izolate ale Lp (a)	3	9

Fenotipul anomaliei lipidice este prezentat în figura 5.

3 luni de tratament cu CaCO_3 și calcitriol au redus semnificativ nivelul colesterolului total, LDL și raportul LDL/HDL, putând aduce lipidele la nivelul pacienților cu dislipidemie minimă, dar fără patologie renală. Problema rămâne deschisă, necesitând o balanță riguroasă între eficiența normalizării profilului lipidic și efectele secundare (în ciuda alăturării calcitriolului, CaCO_3 poate produce în timp calcificări vasculare importante).^{12,15}

DISCUȚII

Este cunoscut faptul că pe lângă rolul de antiacid, CaCO_3 are efecte redutabile asupra echilibrului fosfo-calcic.^{26,28} Hiperparatiroidismul secundar care apare în cursul insuficienței renale cronice se caracterizează prin reducerea producției de calcitriol²⁷, reducerea absorbției de Ca și hiperfosfatemie.^{16,18} Pe de altă parte, chelatoarele de fosfor care conțin aluminiu, pe termen lung pot cauza efecte toxice prin depozitarea aluminiului în creier și măduvă, ca atare acești chelatori sunt tot mai puțin utilizați în tratamentul hiperfosfatemiei.³¹ Locul lor a fost luat de produse ce conțin Ca (carbonat sau acetat), viitorul fiind însă al altor produse care nu mai conțin Ca.^{32,33}

Există deja studii care menționează rolul CaCO_3 oral în reducerea nivelului de colesterol.^{26,28} În unele s-a utilizat CaCO_3 , iar în altele gluconatul de Ca, care au dus la scăderea nivelului de LDL colesterol cu circa 4,4 %, raportul LDL/HDL cu 6,5%, iar nivelul HDL a crescut cu 4,1%.^{20,31}

Studiul de față a arătat că administrarea a 3g/zi de CaCO_3 timp de 3 luni la pacienții dializați dislipidemici duce la o scădere semnificativă a nivelului de colesterol total (12%) și de LDL colesterol (27%), în timp ce nivelul HDL colesterolului a rămas nemodificat. Nivelul P, Ca, PTH nu s-a modificat. Hipercalcemia a fost semnalată la 3 pacienți, necesitând ajustarea dozelor de calcitriol.

Efectul hipolipemiant al CaCO_3 se datorează probabil combinației cu acizii grași saturați^{30,33}, rezultând reacții de saponificare și săruri de calciu. Aceste săpunuri și săruri sunt apoi eliminate din organism.

CONCLUZII

Datele noastre arată că administrarea CaCO_3 oral în asocieră cu calcitriol poate reduce nivelul seric al colesterolului, LDL colesterolului, trigliceridelor, ca efect suplimentar de chelator de fosfor din hiperparatiroidismul secundar. Utilizarea sa ca hipolipemiant pe lângă chelator de fosfor în cadrul hiperparatiroidismului secundar, credem că trebuie luată în calcul la pacienții renali cronici dializați la care dislipidemia este severă și reacționează puțin sau deloc la arsenalul clasic de medicamente hipolipemiente.

BIBLIOGRAFIE

1. BERGESIO F, MONZANI G, GUASPARINI A et al - *Cardiovascular risk factors in severe chronic renal failure: the role of dietary treatment*, Clin Nephrol, 2005, 101:174-179.
2. BLACK IW, WILCKEN DEL - *Decrease in apolipoprotein(a) after renal transplantation: implications for lipoprotein(a) metabolism*, Clin Chem, 2002, 38:353-357.
3. BLANKSTIJN PJ, VOS PF, RABELINK AJ et al - *High flux dialysis improve lipid profiles in hemodialysis patients*, J Am Soc Nephrol, 2003, 4:334 (abstract).
4. *Clinical algorithms on renal osteodystrophy: Pathogenesis of renal osteodystrophy, natural history*, Nephrol Dial Transplant, 2000, 15:41-42.
5. COVIC A, GUSBETH-TATOMIR, GOLDSMITH DJA - *The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease*, J Nephrol, 2003, 16:476-486.
6. CRISTEA P - *Metabolismul lipidelor*, în Dinu V et al : *Biochimie medicală, mică tratat*, Edit Med, București, 2000, 394-479.
7. DAERR WH, WINDLER ETE, GRETEN H - *Peroxidative modification of very-low-density lipoproteins in chronic hemodialysis patients*, Nephron, 1993, 60:56-59.
8. DAMMERMAN R, BRESLOW JL - *Genetic Basis of Lipoprotein Disorders*, Circulation, 1995, 91:505-512.
9. DANIEL JR, BREWE HB Jr - *Lipoprotein (a) - Clinical approach to a unique atherogenic lipoprotein*, JAMA, 2002, 267.
10. DASGUPTA A, HUSSAIN S, AHMAD S - *Increased lipid peroxidation in patients on maintenance hemodialysis*, Nephron, 1992, 60:56-59.
11. DAVIS RA - *Lipoprotein structure and secretion*, in: *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, Vance DE, Vance J (Eds): Elsevier Sc Publ. Amsterdam, 1991, 403-426.
12. DEUBER HJ, SCHULZ W - *Reduced lipid concentration during four years of dialysis with low molecular weight heparin*, Kidney Int, 2001, 40:496-500.
13. DIEPLINGER H et al - *Elevated plasma concentration of lipoprotein(a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism of apolipoprotein(a)*, J Clin Investigation, 1993, 91:397-401.
14. DIEPEVEEN SH, VERHOEVEN GW, VAN DER PALEN J et al - *Effects of atorvastatin and vitamin E on lipoproteins and oxidative stress in dialysis patients: a randomised controlled trial*, J Intern Med, 2005, 257:438-445.
15. DIXON L, GINSBERG HN - *Hepatic Synthesis of Lipoproteins and Apolipoproteins*, Sem Liv Dis, 2002, 12:364-372.
16. DONADIO JV Jr, BERGSTALH EJ, OFFORD KP - *A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy*, New Engl J Med, 2004, 331:1194-1199.
17. DUMITRACHE C - *Endocrinologie-mică enciclopedie*, Edit Național, București, 1998, 12,135, 213, 281, 323, 345, 448, 468-470.
18. DURANTI E - *Lipid changes in hemodialysis in the course of anticoagulation with Fraxiparine*, Dialysis and transplantation, 2003, 32: 24-26.
19. ELISAF M, DARDAMANIS M, PAPPAS M - *Treatment of nephrotic hyperlipidemia with lovastatin*, Clin Nephrol, 1991, 36:50-52.
20. EXARCU IT - *Fiziologia și fiziopatologia sistemului endocrin*, Edit Med, București, 1989, 361.
21. FEHER MD, RICHMOND W - *Lipids and Lipid Disorders*, Mosby-Wolf Chicago, 1997: 92/99.
22. FELLSTROM B, ZANNAD F, SCHMIEDER R et al - *Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients: design and rationale of AURORA study*, Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine, 2005, 6:9.

23. FRAYN KN – *Metabolic Regulation-a human perspective*, Postland Press, London, 1997, 197-218.
24. FREEMAN RV, METHA RH, AL BADR W et al – *Influence of consurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein lib/IIIa inhibitors*, J Am Coll Cardiol, 2003, 41:718-724.
25. FRIEDLER R, MALL M, WAND C et al – *Short-term administration of omega 3 fatty acids in ESRD*, J Am Cardiol, 2003, 44:243-250.
26. DRUEKE TB – *The place of calcium and calcimimetics in the treatment of secondary hyperparathyroidism*, Nephrol Dial Transplant, 2001, 16:15-17.
27. FOURNIER A, OPRISIU R, ESPER N – *Is oral intermittent calcitriol more effective than daily calcitriol therapy in suppressing overt secondary hyperparathyroidism in predialysis patients?*, Nephrol Dial, Transplant, 1997, 12:365b-367b.
28. GOODMAN W – *Medical management of secondary hyperphosphatemia in end-stage renal disease*, Nephrol Dial Transplant, 2003; 18:112-118.
29. LOCATELLI F, JORGE B, CANNATA A et al – *Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on control of hiperphosphatemia*, Nephrol Dial Transplant, 2002, 17:723-731.
30. RING T – *Update on phosphate binders*, Nephrol Dial Transplant, 1993. 8:1310.
31. RITZ E, HERGESELL O – *Oral phosphate binders without aluminium and calcium- a pipe dream?*, Nephrol Dial Transplant, 1996, 11:766-778.
32. SAVICA V, LORENZO A, MONARDO P – *Phosphate binders and management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease*, Nephrol Dial Transplant, 2006, 21:2065-2068.
33. TILMAN B, DRUEKE A – *Renal osteodistrophy: management of hyperphosphatemia*, Nephrol Dial Transplant, 2000, 15:32-33.

Expertiza medico-legală psihiatrică a femeii acuzate de pruncucidere

V. Hădăreanu

Pruncuciderea este o infracțiune săvârșită împotriva vieții unei persoane, respectiv reprezintă uciderea copilului nou-născut de către mama acestuia aflată într-o stare de tulburare pricinuită de naștere și este sancționată de Codul Penal Art. 177 cu închisoare de la 2 la 7 ani. Pentru a fi încadrată în acest articol fapta trebuie să întrunească unele aspecte: să fie săvârșită imediat după naștere; să fie săvârșită de mamă aflată într-o stare de tulburare pricinuită de naștere; nou-născutul să fi fost viu.

Studiul este efectuat asupra mamelor descoperite că și-au ucis propriul lor nou-născut în județul Mureș pe o perioadă de 22 ani (1982 – 2003). Analiză motivația, discernământul raportate la statutul lor social, mediul de proveniență, vârstă și ocupația mamelor.

Cuvinte cheie: pruncucidere, nou-născut

Infanticide is an offence committed against a person's life, ended with the killing of the new born child by his mother found in a disorder condition caused by the birth; infanticide is penalized by the Penal Code, art. 177, with a prison period from 2 to 7 years.

In order to be placed in this article, the deed must fulfill the following conditions:

- to be committed immediately after birth

- to be committed by a mother being in a disorder condition caused by the birth

- the new born child might have been alive

The study was effectuated in Mures county for a period of 22 years (1982-2003), on mothers who were found out to kill their own new born child. There were analyzed the motivation, the discernment related to their social status, their origin, age and occupation.

Keywords: *infanticide, new born child*

In ultimii ani s-a constatat o creștere semnificativă a numărului de copii nou-născuți uciși imediat după naștere, de către mamele care le-au dat viață. Infracțiunea de pruncucidere reprezintă o varietate de omor, prevăzută la art. 177 Cod Penal – Pruncuciderea: „uciderea copilului nou-născut, săvârșită imediat după naștere de către mama aflată într-o stare de tulburare pricinuită de naștere”^{1,6,7}, săvârșită în condiții specifice care justifică incriminarea distinctă și atenuarea sancțiunii penale, ca urmare a existenței anumitor stări psiho-fiziologice provocate de naștere, care, fără a echivala cu o stare de inconștiență și fără a exclude capacitatea psihică a făptuitorului, sunt de natură să explice, într-o anumită măsură uciderea copilului nou-născut, săvârșită de mama acestuia.^{4,5,10,11,19}

MATERIAL SI METODA

În studiul efectuat pe o perioadă de 22 ani la nivelul I.M.L.Targu-Mureș (1982 – 2003), Disciplina de

Medicină legală a U.M.F. Targu- Mureș, am analizat expertizele medico-legale psihiatrice care s-au efectuat mamelor acuzate de pruncucidere, cu scopul de a stabili retrospectiv motivația faptei, efectul psiho-patologic al procesului nașterii și al gradului de tulburare psihofiziologică a mamei după naștere. În acest sens, expertiza medico-legală psihiatrică efectuată femeilor în cauză a urmărit 2 aspecte: aflarea motivelor care le-a determinat să comită crima și pentru a constata prezența sau absența discernământului, indici raportați la statutul social al femeii (căsătorită sau necăsătorită), mediul de proveniență (urban, rural), ocupația. Toate aceste aspecte pot fi influențate, ca expresie a unor stări conflictuale anterioare legate de problema etică, socială și chiar materială a sarcinii și nașterii survenite.^{9,13,14}

În studiul efectuat am analizat expertizele medico-legale psihiatrice întocmite mamelor care au fost descoperite că și-au ucis copilul nou-născut în intervalul a 22 ani (1982 – 2003), raportate la numărul cazurilor de pruncucidere descoperite.

REZULTATE

Din studiu rezulta că în intervalul de timp menționat (1982-2003) au fost comise pe

Tabelul I. Numărul mamelor nou-născuților uciși

Nr. caz.	Total	Femei	
		Descoperite	Nedescoperite
	106	35	71
Procent	100%	33,33%	67,66%

Tabelul II. Statutul social și mediul social al femeii pruncuigașe

Nr.	Stare civilă			Mediul social	
cazuri	Total	Căs.	Nec.	Rural	Urban
	35	15	20	24	11
Procent	100%	42,86	57,14	68,57	31,43

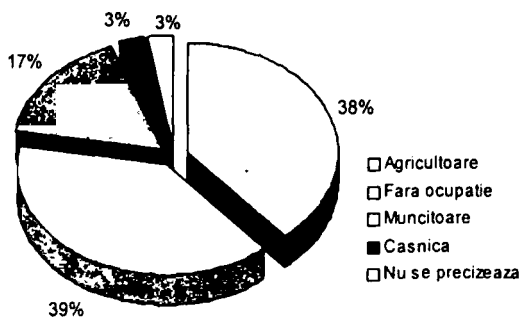


Figura 1. Profesia mamelor descoperite

teritoriul județului Mureș un număr de 106 pruncucideri din care au fost descoperite doar 35 de femei. Datele analizate le-am obținut din studiul dosarelor de necropsie a cazurilor de pruncucidere.

Prin analiza acestor date referitoare la mamele catalogate pruncuigașe ale nou-născuților, de către organele de cercetare și urmărire penală, am constatat că din 106 pruncucideri înregistrate în cei 22 ani analizați (1982 – 2003), au fost descoperite doar 35 mame (33,33%) iar 71 mame (67,66%) nu au fost descoperite (Tabelul I).

Din totalul pruncuigașelor depistate, 12 (33,33%) au comis crima înainte de 1990 (1982 – 1989), iar 24 femei (66,66%) după 1989 (1990 – 2003).

Din numărul femeilor descoperite am constatat că numai 15 (42,86%) au fost căsătorite iar 20 (57,14%) nu fost necăsătorite, 24 (68,57%) au provenit din mediul rural iar 11 (31,43%) din mediul urban (Tabelul II).

Cu privire la profesia mamelor descoperite am constatat că au fost menționate în protocoalele de necropsie doar trei profesii de bază și anume: muncitoare, agricultoare casnice sau au fost fără ocupație sau nu s-au făcut precizări în acest sens (Figura 1).

Privind motivația faptei de pruncucidere 14 (40%) femei au declarat în fața comisiei de expertiză medico-legală psihiatrică, că nu cunosc și nu își pot motiva fapta comisă întrucât ele și-au dorit copilul, ca atare și sarcina a fost dorită. Aceste femei în majoritate tinere (25%) au

provenit 2/3 din mediul rural (9 cazuri) și 1/3 cazuri din mediul urban (5 cazuri); dar cele mai multe măritate 2/3 (9 cazuri) și numai 1/3 necăsătorite, cele mai multe din grupa de vârstă 21 – 30 ani.

În 13 cazuri (37,14%) mamele au declarat comisiei de expertiză medico-legală psihiatrică, că au comis fapta, întrucât sarcina a fost nedorită, majoritatea proveneau din mediul rural (8 cazuri) și 5 din mediul urban, cu statut de femeie necăsătorită, 12 cazuri, cele mai multe fără ocupație, dorind să evite oprobriul opiniei publice. O minoră de 16 ani cu discernământ, afirmă faptul că a comis această faptă de teama părinților. În 6 cazuri (16,68%) nu se fac precizări la motivația faptei. Într-un caz (2,78%) femeia cu discernământ a declarat că a comis fapta din cauza condițiilor precare și pentru că avea prea mulți copii.

La 3 femei (8,33%) aceste expertize nu s-au putut efectua, deoarece femeile în cauză au decedat la naștere.

Am constatat că 16 femei și-au dorit sarcina, din care cele mai multe căsătorite și din mediul rural și mai puține mame necăsătorite toate din mediul rural. Nu și-au dorit copilul un număr de 13 femei, din care cele mai multe erau necăsătorite.

Examinarea medico-legală psihiatrică pentru stabilirea discernământului pruncuigașelor în momentul comiterii faptelor comisă de comisia medico-legală psihiatrică a constatat că: în 4 cazuri (11,43%) la femeile expertizate nu se fac precizări asupra stării discernământului, numai la 2 cazuri (5,71%) femeile în cauză au avut discernământul atenuat. În 26 cazuri (74,28%) deci majoritatea femeilor în cauză au avut discernământul păstrat, iar la 3 femei (8,57%) nu s-a putut aprecia starea discernământului, întrucât femeile respective au decedat la naștere sau după naștere (lehuzie). Expertiza medico-legală nu a putut proba în toate expertizele efectuate, corelarea strictă și directă, între discernământul matern păstrat sau diminuat prin efortul psiho-fiziologic din momentul nașterii și fapta de pruncucidere.⁴

DISCUȚII

Procentul mare al mamelor care nu au fost descoperite credem că se datorează faptului că majoritatea (70 pruncucideri) nou-născuților, după naștere au fost aruncați, abandonăți în locuri izolate (păduri, câmp, drumuri, linii ferate, mașini, containere și gropi de gunoi, îngropați în pământ etc.), cu scopul de a nu fi descoperiți sau descoperiți foarte târziu, la un interval de timp cât mai îndepărtat de momentul nașterii, pentru dispariția semnelor clinice ale nașterii recente (retracția uterului, dispariția lohiilor, a secreției lactate).

Acest lucru a fost posibil și datorită faptului că femeile care au comis asemenea fapte nu au fost luate în evidența medicilor de pe raza circumscripțiilor unde își aveau domiciliul, ca femei gravide, nu au efectuat consultațiile periodice, s-au sustras de la această obligație. Toate aceste fapte ne permit să suspectăm premeditarea infracțiunii de pruncucidere.

La o parte din mamele descoperite, prin analiza dosarelor, am constatat că înregistrarea lor nu s-a

Tabelul III. Vârsta și mediul social al mamelor

Nr.crt	Vârsta	Nr. cazuri	Procent	Mediul	
				Rural	Urban
1	16 - 18	7	20%	6	1
2	19 - 20	6	17,14%	5	1
3	21 - 25	6	17,14%	3	3
4	26 - 30	5	14,28%	2	3
5	31 - 35	5	14,28%	4	1
6	36 - 40	2	5,71%	2	-
7	40 -	1	2,86%	1	-
8	?	3	8,57%	2	2
Total		35	100%	24	11

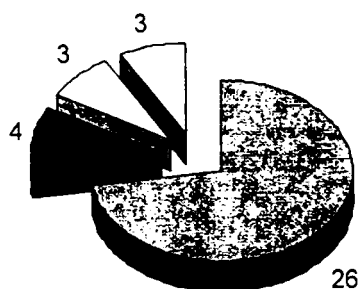
produs chiar în ziua în care s-a născut copilul iar decesul nou-născutului nu a fost anunțat în timp util organului de poliție. Aceste nereguli au fost posibile pentru că mamele respective, probabil au născut la domiciliu, posibil în prezența unor martori și în consecință ascunderea nașterii nou-născutului, precum și îndepărtarea elementelor nașterii recente au fost mai greu de stabilit

Toate datele menționate mai sus, dovedesc ușurința cu care o faptă de pruncucidere poate fi mascată, ascunsă și insuccesul organelor medicale, polițienesti și ale parchetului în descoperirea pruncuigașelor, motive recunoscute ca reale în toate studiile din țară și străinătate.

Toți specialiștii în domeniu, medici, juriști recunosc că eforturile depuse pentru a depista faptele de pruncucidere sunt insuficiente, aspect dovedit prin constatarea că din numărul pruncuciderilor reale, doar jumătate sunt descoperite, iar dintre acestea sunt și cazurile în care cauza morții nu a putut fi stabilită cu certitudine, datorită factorilor destructivi de după naștere.^{2,3,15,19}

În concluzie am constatat existența unui număr mare de pruncuigașe nedescoperite în județul Mureș (67,62%), fapt și mai evident, dacă ne comparăm o statistică națională⁴ în care mamele nedescoperite ating un procent de 2 ori mai mic (41%)

Vârsta femeilor aflate în cercetarea organelor judiciare, variază între limite foarte largi, între 16 - 43 ani vârsta, vârsta medie a femeilor fiind 22 ani. Merită de menționat procentul minorelor (16 - 18 ani), în statistica noastră ating un procent de 19,4% (7 cazuri), procent aproape identic cu cel constatat într-o altă statistică^{16,17}



- ☐ Discernământ pastrat
- ☐ Discernământ atenuat
- ☐ Nu se precizează starea discernământului
- ☐ Mama decedată la naștere

Figura 2. Starea discernământului la femeile descoperite

(18%) dar aproape de 3 ori mai mare ca procentul de 7% a minorelor dintr-o statistică națională.⁴

Dintre mamele înregistrate capabile de pruncucidere, jumătate 18 femei (50%) au fost *primipare*, din acestea 16 au fost *necăsătorite* (44,44%) și doar două *căsătorite* (5,55%). Restul de 17 femei (50%) au fost *multipare*, cu 2 la 5 nașteri în antecedente.

O analiză comparativă a pruncuigașelor descoperite, până la vârsta de 16 ani⁴ găsește un procent de 5,8% (chiar și copilă de 13 ani), în timp ce în statistica noastră este de 2,78% (o singură fetiță de 16 ani), cele mai multe mame sunt între 17 și 20 de ani. Procentul acestor pruncuigașe este de 33,33% (12 cazuri), din care 3 provin din mediul urban și 9 din mediul rural, toate *necăsătorite*. Într-o statistică⁴ procentul acestor mame tinere, este mai mic cu 7,53% (25,8%).

Între 21 - 25 ani femeile din statistica noastră, ajung la un procent de 16,66% (6 cazuri) jumătate din mediul rural și jumătate din mediul urban. În statistica națională procentul acestor mame este mai mic 10% cu 6,66%.⁴

Analizate împreună aceste categorii de vârstă, putem concluziona că peste jumătate din pruncuigașe (19 femei = 52,78%) au vârsta între 16 - 25 ani, 13 provin din mediul rural (36,11%) și 6 din mediul urban (16,67%).

Tabelul IV. Motivația faptei de pruncucidere Nc. = Necăsătorite ; C. = Căsătorite

Vârsta	Sarcină dorită					Sarcină nedorită					Nu se menț.	Decese
	Nr.caz	Rural	Urban	NC	C	Nr.caz	Rural	Urban	NC	C		
16-20	3	3	-	3	-	8	5	3	8	-	3	
21-30	6	3	3	1	5	4	2	2	4	-	-	
31-43	3	2	1	-	3	1	1	-	-	1	1	3
Nu se menț.	2	1	1	-	2	2	Nu se menționează			-	2	
Total	14	9	5	4	10	13	8	5	1	12	6	3

În următoarea grupă de vârstă între 26 – 30 de ani, noi am constatat, un procent de 13,89% (5 cazuri), 3 din mediul urban și 2 din mediul rural. În statistica națională⁸ în această grupă de vârstă, procentul este de 3 ori mai mic (4%).

În grupa 31 – 35 ani, raportul este similar, mai mare la noi (13,89% - 5 cazuri) și mai mic în statistica națională (3%)⁸; toate căsătorite și majoritatea (4 cazuri) agricole și o singură muncitoare. Peste 35 de ani noi am găsit 3 cazuri (8,33%), iar alții⁸ găsește un procent la jumătate, de 4,2%. Merită subliniat, că în statistica națională⁸, numărul pruncucigașelor sunt în număr mare până la vârsta de 25 ani, după care scad treptat paralel cu vârsta, la noi descreșterea începe după vârsta de 35 ani.

Pe baza datelor prezentate mai sus putem concluziona că din totalul pruncucigașelor peste jumătate 52,78% (19 femei), sunt fete foarte tinere (16 – 25 ani), majoritatea minore (iresponsabile penal), toate necăsătorite și 73,68% cu studii medii un raport aproape identic cu concluziile prezentate⁹ în statistica națională.

Datele noastre relevă insuficiența unor măsuri de educație morală și sexuală în rândul tinerelor fete, mai ales din mediul rural unde aceste aspecte sunt neglijate.

Cu privire la "mediul de proveniență" a pruncucigașelor descoperite, constatăm că din cele 35 femei, cele mai multe 24 (68,57%) au provenit din mediul rural și doar 11 (31,43%) din mediul urban. Până la vârsta de 25 ani raportul este și mai elocvent, de 3 femei din mediul rural la una din mediul urban (14/5). Majoritatea pruncucigașelor au fost între 16 – 25 ani (52,78% - 19 cazuri) din care cele mai multe 41,66% (13 cazuri) sunt din mediul rural, 6 (16,68%) din mediul urban. După vârsta de 25 de ani, numărul pruncucigașelor atinge procentul de 36,11% (13 cazuri) și aici cele mai multe mame sunt din mediul rural (9 cazuri - 25%) și numai 4 femei (11,11%) din mediul urban.

Descoperirea în număr mai mare a pruncucigașelor în mediul rural, credem că a fost favorizată de faptul că în mediul rural (comună, sat) gradul de civilizație este mai scăzut iar condițiile de viață mai precare, informația circulă mai repede deoarece numărul populației este mult mai mic, în comparație cu populația urbană. Ascunderea unui asemenea fapt este mult mai greu de realizat în mediul rural. În mediul urban unde populația este foarte eterogenă și mult mai numeroasă, informațiile se răspândesc mai greu, procesul de ascundere a unei nașteri și a nou-născutului ucis și abandonat este mai ușor de realizat și de mascat (Tabelul III).

Statistica noastră evidențiază și o concluzie deosebită la acest aspect, în sensul că înainte de 1990 numărul de pruncucigașe descoperite este mai scăzut 12 (33,33%), cele 2 medii (rural, urban) sunt egal reprezentate, câte 6 cazuri (16,67%); după 1989 odată cu creșterea la dublu a pruncucigașelor descoperite, 24 mame (66,66%) raportul se schimbă semnificativ între cele 2 medii sociale: 5 cazuri (13,89%) în mediul urban

și de 4 ori mai multe în mediul rural (19 cazuri - 52,78%). Statistici similare nu am găsit în literatura conspectată.

Cu privire la statutul social al femeilor până la vârsta de 21 de ani, nici o mamă nu a fost căsătorită (14 cazuri) realizând un procent de 38,89%. Între 22 – 43 de ani, din cele 18 pruncucigașe, majoritatea sunt căsătorite (14 cazuri - 38,89%).

Comparându-ne cu o altă statistică^{16,17} în care femeile necăsătorite ating frecvența cea mai mare (70%), la noi acestea se regăsesc în proporție de 50%. Numărul femeilor căsătorite în statistica noastră depășește de 2 ori (44,44%) procentul găsit de ei de 22%. Văduvele care în statistica noastră nu figurează, reprezintă în alte statistici 8% din pruncucigașe.^{16,17}

Într-o altă statistică⁸ constatăm diferențe foarte mari care merită a fi subliniate: în 42% nu am găsit menționată starea civilă a mamelor, de 4 ori mai mare decât procentul din studiul nostru (11,11%). Ca și la noi predomină femeile necăsătorite (11,5%), dar cu 32,94% mai puține decât în statistica noastră. În procent de 3% sunt femeile căsătorite, de 14 ori mai puține față de statistica noastră.

Toate aceste date extrem de diferite între cele 3 statistici^{8,16,17} și a noastră au la bază interpretarea, raportarea și culegerea materialului informativ legat de starea civilă a mamelor pruncucigașe, pe criterii proprii sau pe baza datelor găsite în rapoartele medico-legale de autopsie.

În concluzie putem sublinia că starea civilă a mamei pare să joace încă un rol negativ, în rândul femeilor tinere și mai ales minore, condamnate încă de morala societății noastre.

În studiul nostru, am găsit 3 categorii de profesii menționate în protocoalele de autopsie: muncitoare, agricole și casnice.

Am constatat că profesia este în corelație cu domiciliul și mediul de proveniență al femeilor: 14 mame (38,89%) au fost agricole (mediu rural), femei fără ocupație în număr de 14 (38,89%), din care 6 mame provin din mediul urban, majoritatea tinere necăsătorite, 8 femei tot tinere, din care 2 sunt căsătorite, provin din mediul rural; 6 mame (16,66%) au fost muncitoare (mediu urban), o singură mamă (2,78%) a fost menționată "casnică", pentru ca la o femeie (2,78%) în raportul medico-legal să nu se precizeze profesia femeii.

O analiză comparativă cu privire la profesia pruncucigașelor nu o putem face cu datele enunțate în statisticile autohtone care prezintă o paletă de profesii foarte variată. Alții⁸ menționează: muncitoare (3,3%), muncitoare în agricultură - CAP (5%), servitoare (2%) funcționare (1,5%), coafeze (1%), învățătoare (1,2%), eleve (7%), cadre sanitare, prostituate. O statistică¹⁷ relevă următoarele profesii și procente: servitoare (33%); lucrătoare (25%); menajere (12%); prostituate (9%); croitorese, lenjerese, vânzătoare din prăvălie. Ei consideră că menajerele și prostituatele figurează cu procente mai scăzute de pruncucidere, datorită precauțiilor ce le iau spre a nu rămâne însărcinate, fie că

practică avortul pe o scară mai mare.

Putem concluziona că statistica noastră relevă insuficiența unor măsuri de educație mai ales a tinerelor fete, mai concret de educație sexual – morală de pregătire pentru viață și căsătorie, domenii în care naivitatea femeilor din mediul rural și liberalismul excesiv, greșit interpretat de femeile din mediul urban, dublat de naivitatea și înconștiența minorelor au avut consecințe grave.

Expertiza medico-legală psihiatrică s-a făcut cu scopul de a stabili efectul psiho-patologic a procesului nașterii și a gradului de tulburare psihofiziologică a mamei de după naștere.^{11,12,13,14} Expertiza medico-legală psihiatrică, efectuată femeilor în cauză, a urmărit 2 aspecte: aflarea motivelor care le-a determinat să comită crima și pentru a constata prezența s-au absența discernământului. Rezultatele obținute sunt următoarele: 14 mame (38,89%) au declarat în fața comisiei de expertiză medico-legală psihiatrică, că nu cunosc și nu își pot explica motivația producerii faptei întrucât ele și-au dorit copilul, ca atare și sarcina a fost dorită. Aceste femei în majoritate tinere (25%), 2/3 din mediul rural (9 cazuri) și 1/3 din mediul urban (5 cazuri); dar cele mai multe măritate 2/3 (9 cazuri) și numai 1/3 necăsătorite, cele mai multe din grupa de vârstă 21 – 30 ani.

În concluzie și-au dorit sarcina 16 femei, din care cele mai multe căsătorite și din mediul rural și mai puține mame necăsătorite toate din mediul rural. Nu și-au dorit copilul un număr de 13 femei, din care cele mai multe erau necăsătorite.

Merită menționată concluzia unui studiu efectuat la Universitatea din Mainz care consideră că în motivarea faptei de pruncucidere personalitatea mamei are rol primordial și nu starea civilă a ei.⁸ Nu trebuie neglijat însă, nici influența mediului social al femeii și împrejurările locale și temporale ale momentului nașterii, toate exercitându-și influența prin intermediul emoțiilor de moment.

“Motivația faptei criminale”, de pruncucidere nu am găsit-o analizată separat în studiile statistice

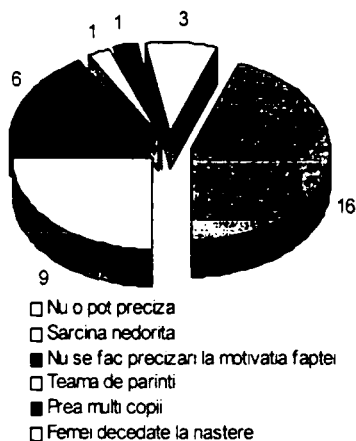


Figura 3. Motivația comiterii faptei

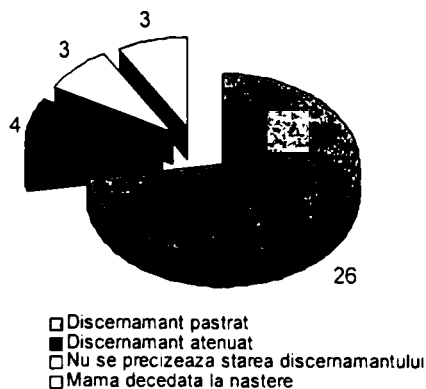


Figura 4. Starea discernământului la femeile descoperite

autohtone și străine conspectate și ca atare o analiză comparativă a rămas fără subiect.

În privința discernământului pruncuigașelor în momentul comiterii faptelor există încă multe controverse, unii juriști acceptă această corelație^{4,6}, alții consideră că gradul de participare a pruncuigașei este mai mult sau mai puțin conștient¹ și ca atare au propus stabilirea de stări diferite de discernământ: păstrat, diminuat, absent.¹⁵ Aceste stări trebuie să fie evaluate la fapta concretă „în speță”, prin investigarea tuturor condițiilor care pot influența discernământul.¹⁶

În concluzie în statistica noastră în 8 cazuri discernământul nu a fost stabilit, (22,86%). În procent foarte mare mamele pruncuigașe aveau discernământul păstrat și numai în 2 cazuri (5,71%) discernământul a fost diminuat.

Față de alte studii statistice similare, în lucrarea noastră majoritatea pruncuigașelor descoperite au avut discernământul „păstrat” și totuși nu își pot explica motivele faptelor lor, fiecare declarând că și-a dorit sarcina și copilul. Această contradicție între starea de discernământ păstrat și lipsa motivației se explică probabil prin naivitatea, superficialitatea și lipsa de experiență a tinerelor mame și prezumă prezența voinței lucide de a ucide și ca atare influențează aprecierea și încadrarea juridică a faptei.

Rezultatele noastre confirmă unele concluzii¹⁷ conform cărora “problematica existenței unui viraj psiho-fiziologic datorat procesului de naștere este insuficient elucidată.” Opinii sunt împărțite, uneori contrare atât în literatura juridică, cât și în literatura medico-legală și psihiatrică.”

Conform legii, art.177 C.P., fiecărei mame care a fost descoperită că a născut recent în condiții improprii iar decesul copilului a fost înregistrat ca pruncucidere de către organele de cercetare și urmărire penală li s-au întocmit în faza inițială un dosar de cercetare și urmărire penală.

În acest sens constatăm că din cele 35 mame care au fost descoperite și identificate, în 27 cauze acestea nu

au mai fost inculpate iar dosarele au fost clasate întrucât în urma efectuării autopsiei medico-legale s-a dovedit că moartea nou-născuților a fost neviolentă. Doar în 8 cazuri, din 35 mame, cercetarea s-a finalizat prin întocmirea de dosare penale și trimiterea mamelor respective în judecată, deoarece în aceste cazuri, în urma efectuării autopsiei medico-legale, s-a dovedit că moartea nou-născuților respectivi a fost violentă iar mamele respective au avut discernământul păstrat.

Examinarea medico-legală psihiatrică trebuie să probeze o corelație strictă și directă între discernământul matern modificat sau nu prin efortul psiho-fiziologic din momentul nașterii și fapta criminală.

Nu există o opinie unitară care să demonstreze participarea conștientă (gradul de participare) respectiv a măsurii în care discernământul pruncuigașei este afectat în timpul nașterii. Unii juriști consideră că pentru intenția mamei de a comite pruncuciderea pledează ascunderea sarcinii și tendința de izolare a mamei pentru a naște singură. Alți juriști susțin că astfel de fapte pot fi elemente care doar să dovedească intuiția mamei de a-și abandona copilul, unii prezumă că virajul de intenție spre decizia criminală se produce spontan, cu ocazia primului tipăt al copilului după naștere, când discernământul diminuat al mamei indus de efortul, starea emotivă și unele antecedente patologice prenatale își aduc și ele aportul în declanșarea faptei de pruncucidere.

Studiul nostru confirmă, mai ales ultima categorie de ipoteze, prin numărul majoritar al mamelor tinere, și mai ales multe minore fără experiență, fără cunoștințe sigure în domeniul vieții sexuale și a gravidității.

Prezumpția intenției de a ucide, pentru a nu fi "relativă" ancheta și examinarea psihiatrico-legală trebuie să stabilească, uneori aspectul dacă fapta a fost "premeditată" sau o "întâmplare nefericită", față de care legiuitorul să aplice sancțiunea cea mai corespunzătoare.

În fața medicului legist și a criminalistului o mare problemă de interpretare a faptei de pruncucidere o constituie leziunile de "autoasistare sau heteroasistare" care pot să apară și în alte cauze: traumatisme obstetricale, leziuni heterotraumatice (contuzii, plăgi, hemoragii) sau traumatisme accidentale. Dificultatea acestor anchete și analize, care să releve elementele obiective sau subiective ale pruncuciderii este mărită și de faptul că actul criminal poate fi realizat în lipsa unor leziuni somatice și psihice de agresiune, și care nu exclud realitatea și posibilitatea actului de pruncucidere.

Culegerea acestor date, pe cât de importante, atât de greu de realizat și interpretat, impun o examinare multidisciplinară medico-socială și juridică.

Adevărul este că fapta de pruncucidere este un delict de un specific aparte, care aduce în fața medicului legist o problemă care grea nu numai de ordin strict profesional ci și psihologic și uman.

Metoda sau mijlocul de ucidere adoptat, depinde în mare măsură de personalitatea mamei și în parte de

împrejurările locale și temporale ale momentului nașterii.

Problematica existenței unui viraj psiho-fiziologic al mamei, datorat procesului de naștere, deși recunoscut, încă mai constituie sursă de controverse; opinii împărțite, chiar opuse atât în literatura juridică, cât și în literatura medico-legală și psihiatrică.

Toate aspectele constatate de noi, în analiza statistică a datelor referitoare la mamele pruncuigașe, poartă consemnul de "relativitate" dacă luăm în considerare ipoteza că faptele de pruncucidere „descoperite” sunt numai jumătate din pruncuciderile „reale”. La acestea trebuie adăugat și faptul că din 125 fapte de pruncucidere numai în 36 cazuri de mame au fost descoperite.

Rezultatele obținute de noi merită a fi luate în considerare de cei care se ocupă cu descifrarea faptelor de pruncucidere (medici, medici legiști, psihologi, psihiatri, juriști etc.) deoarece vin în sprijinul activității lor de cunoaștere, profilaxie și combatere a faptelor de pruncucidere, în țara noastră.

CONCLUZII

1. În determinismul social economic am găsit un număr inegal de pruncuigașe în raport cu mediul social al femeilor: rural și urban. Majoritatea pruncuigașelor provin din mediul rural, față de cel urban, unde probabil orășenele sunt mai inițiate în a-și acoperi sarcina și nașterea clandestină și infracțiunea săvârșită.

2. În ceea ce privește statutul social al femeilor descoperite am constatat că procente ale acestora au fost aproape egale 47,22% au fost căsătorite și aproape jumătate necăsătorite (44,22%).

3. Asupra motivației comiterii faptei majoritatea femeilor nu și-au putut motiva fapta comisă deși afirmativ ele au dorit să păstreze copilul.

4. Raportat la starea discernământului aproape 2/3 din femeile descoperite au avut discernământul păstrat, deci erau conștiente de fapta săvârșită și numai 1/3 din femei au avut discernământul atenuat iar în foarte puține cazuri nu s-a putut aprecia starea discernământului întrucât femeile respective au decedat.

BIBLIOGRAFIE

1. ANTONIU G - *Codul penal pe înțelesul tuturor*. Editura politică. București. 1970; 167-169
2. BELIȘ V - *Tratat de Medicină legală*. Vol. I.. Editura Medicală. București. 1995; 407-408.
3. BELIȘ V - *Tratat de Medicină Legală*. Vol. II. Editura Medicală. București. 1995; 390-435.
4. BOROI A - *Infrațiuni contra vieții*. Editura Național. 1966; 154.
5. CONSTATIN R, DRĂGHICI P, IONIȚA M - *Expertizele mijloc de probă în procesul penal*. Editura Tehnică. București. 2000; 72.
6. CORA M - Aspecte teoretice în materia infracțiunii de pruncucidere. Dreptul. 2003; 5: 126.
7. CRIȘU C - *Codul Penal și Codul de procedură penală*, cu modificările până la 1 sept.2000. Editura Juris Argessis. 100.
8. DRESSLER ML - *Valoarea și limitele investigațiilor medico-legale în pruncucidere*. Teză de doctorat. Institutul de Medicină și Farmacie Iași, 1978.
9. FLOREA M - *O nouă viziune juridică și medico-legală asupra*

- pruncuciderii*. Teză de doctorat. Universitatea de medicină și Farmacie "GR. T. POPA" Iași. 2005.
10. HECSEER L, HĂDĂREANU V - *Medicină Legală*, vol II. Litografia U.M.F. Targu Mureș. 1998; 48-60.
 11. HECSEER L, HĂDĂREANU V - *Medicină legală și drept medical, noțiuni teoretice*. Litografia U.M.F. Targu Mureș. 2001; 125 – 135.
 13. LEGATO MJ - *Postpartum depression and gender-specific justice*. The Journal of Gender- Specific Medicine 2002; 5[2].www.mmhc.com/jgsm/articles/JGSM0202/editorial).
 14. LEOPOLD KA, ZOSCHNICK LB - *Postpartum Depression*. www.obgyn.net/female/patient/default.asp?page=leopold, 2002.
 15. MERLOIU MARIA CRISTINA - *Infrațiunea de pruncucidere*. Revista de Drept Penal. 1999; 4: 106 – 110.
 16. MINOVICI M - *Tratat complet de medicină legală*. vol.I, București. SOCEC & Co. 1928.
 17. MINOVICI M - *Tratat complet de medicină legală*. vol. II. București. SOCEC & Co. 1930.
 18. SCRIPCARU GH - *Medicină Legală*. Editura didactică și pedagogică, R.A. București. 1993; 260- 68.
 19. STĂNOIU R - *Infrațiunea de pruncucidere*. Concept. Propuneri de perfecționare a reglementării. S.D.R. 1990; 2: 168.

Angiomiolipomatoza renală. Prezentare de caz

Mirela Gliga¹, G. Dogaru¹, Daniela Frandescu-Podeanu², C. Chibeleanu³

Angiomiolipomul renal este o tumoră benignă care este în mod normal de dimensiuni mici și nu este simptomatică fiind frecvent o descoperire întâmplătoare la examenul ultrasonografic renal. Este prezentat cazul unei tinere de 24 de ani care se internează în Clinica de Nefrologie cu dureri abdominale de flanc drept, după excluderea apendicitei acute, pentru elucidarea unor formațiuni renale bilaterale și a unei tumori imense de peste 20 cm care ocupa în întregime flancul dr. Examinările de laborator au fost în limite normale cu excepția unei anemii ușoare microcitare și a unui VSH ușor accelerat. Examinările imagistice (US, CT) au relevat asemanarea formațiunii tumorale gigante cu celelalte formațiuni renale diseminate în parenchimul ambilor rinichi cu formațiunea giganta. Diagnosticul definitiv a fost morfopatologic și imunohistochimic de angiomiolipom renal giganta drept și angiomiolipomatoza renală stângă. Evoluția postoperatorie a fost bună. Se discută diagnosticul diferențial și prognosticul cu referințe din literatura de specialitate.

Angiomyolipoma is a benign tumor of the kidney, with small size, not symptomatic and is frequent an incidental ultrasound finding. It is presented a case of a young patient 24 years old, admitted at the Nephrology Clinic with acute right abdominal pain and a tumor palpable in right lower quadrant. Examinations (US, CT) revealed a giant tumor at the lower right renal pole and numerous tumors small sized in the left kidney. Laboratory tests were normal, exception a light microcytic anemia and a slight elevated ESR. Final diagnosis was histological and immuno-histo-chemical of renal angiomyolipomatosis. It was performed right nephrectomy with good postop evolution.

O pacientă de 23 de ani din mediu urban se adresează Clinicii de Nefrologie Târgu-Mureș pentru elucidarea diagnosticului. Simptomele ei au debutat cu o săptămână înaintea întrenării cu dureri colicative în fosa inghinală dreaptă, sindrom subocluziv cu păstrarea tranzitului pentru gaze, disurie discretă și subfebrilitate. Adresându-se serviciului de urgență din spitalul teritorial se ridică suspiciunea de apendicită acută pe baza sensibilității la palpare în fosa inghinală dreaptă, a leucocitozei și febrei. De asemenea se palpează o formațiune tumorală la nivelul flancului drept inferior, de consistență moale, ușor sensibilă, cu suprafață netedă care schițează contact lombar. La examenul ecografic abdominal se constată o formațiune giganta de aspect

intens ecogen, ovalară de 20/5cm care ajunge inferior în contact cu organele genitale interne. Se ridică suspiciunea unei tumori retroperitoneale și se indică examen CT într-un centru specializat. Starea generală se ameliorează sub tratament antiinflamator și antibiotic.

PREZENTAREA CAZULUI

După 3 zile pacienta se adresează clinicii noastre pentru un consult de specialitate suspectându-se apartenența renală a formațiunii tumorale.

La examenul clinic constatăm o bolnavă ușor anxioasă, cu subfebrilitate 37,4°C, cu discretă paloare muco-tegmentară. TA este 110/88 mmHg, pulsul 85/min. Din antecedente distingem că în ultimele luni a remarcat o formațiune care poate fi palpată în partea dreaptă a abdomenului, interpretată ca posibil intestin. De asemenea prezenta un furuncul cronic al regiunii pubiene.

Examinările paraclinice de laborator au relevat Hgb10,5g%, Htc 37%, restul parametrilor biochimici și hemodinamici fiind în limite normale, funcția renală păstrată.

¹Clinica de Nefrologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

³Centrul de Chirurgie Urologică, Institutul Clinic Fundeni București
Adresa pentru corespondență: dr. Mirela Gliga, Clinica de Nefrologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

La examenul ecografic alb-negru se constată rinichi mariți de volum bilateral, cu deformarea rinichiului drept printr-o formațiune tumorală giganta, cu mal rotație a hilului. În parenchim, se descriu în ambii rinichi câteva mici formațiuni de 1-1,5cm intens ecogene, cu contur regulat, fără efect de masă sau contur asupra parenchimului renal. De la polul inferior al rinichiului drept spre fosa inghinală dreaptă până aproape paravezical drept se descrie o voluminoasă formațiune intens ecogenă, omogenă, cu contururi regulate, ovalară de 20/5 cm. Formațiunea are în interior zone transonice liniare care ridică suspiciunea de necroză intratumorală sau vase. Se descriu discrete dilatări ale căilor urinare intrarenale. Restul organelor investigate: ficat, colecist, pancreas, splină, uter și anexe au prezentat aspect normal, fără adenopatii sau colecții. Având în vedere necesitatea unor examinări paraclinice mai complexe internăm bolnava la 7 zile de la debutul clinic.

Examenul ecografic standard a fost refăcut după internare cu aceleași constatări. S-a indicat un examen eco-Doppler pentru vizualizarea vascularizației tumorale. Se constată la examinarea Doppler color o dislocare a elementelor hilului renal drept care are o orientare posterioară cu indici arteriali și venoși de aspect normal. Formațiunea tumorală este fără semnal color chiar și cu setările PRF la valori minime ale aparatului. Totuși, în treimea superioară a formațiunii, la nivelul zonei transonice descrisă în examinarea alb-negru, se constată semnal vascular arterial și venos cu aceeași parametrii velocimetrici cu cei constatați la nivelul hilului care sugerează prezența unui pachet vascular renal suplimentar.

Rinichiul stâng este de 120mm în ax longitudinal și prezintă în parenchim numeroase imagini ecogene ovalare de dimensiuni variabile, cea mai mare de 2cm restul de dimensiuni subcentimetrice. Aceste

formațiuni nu prezintă semnal vascular nici central nici periferic, distribuția vascularizației renale fiind normală în ansamblu și cu parametrii Doppler normali (IR 0,65, IP 1,2) (Figurile 1 și 2)

Examenul computer-tomografic nativ și cu substanță de contrast are următoarele constatări: angiomiolipom giganta al rinichiului drept și angioliomatoza renală bilaterală.

Consultul urologic stabilește indicația de intervenție chirurgicală și se practică nefrectomia dreaptă cu evoluție postoperatorie favorabilă. Piesa operatorie constă în rinichi de 700g cu o voluminoasă proliferare tumorală de 14/9,5/8cm ce dislocă 2/3 din parenchim, pe secțiuni cu colorație albicioasă, gălbuie și brună, de consistență scăzută, prezentând arii de hemoragie și necroză. Formațiunea nu invadează țesutul renal învecinat care are aspect macro- și microscopic normal dar este comprimat de tumoră. De asemenea nu sunt invadați ganglionii sateliți.

Examenul histopatologic și imunohistochemic confirmă diagnosticul de angiomiolipom renal drept.

DISCUȚII

Deși examenul ecografic a sugerat structura miolipiomatoasă a formațiunii, lipsa necrozei și prezența unui pachet vascular propriu, totuși dimensiunile gigante ale tumorii au ridicat suspiciunea de tumoră malignă.³

AML este o tumoră benignă renală formată din țesut adipos, vascular și muscular neted. Incidența bolii este de 0,3-3%. Sunt descrise două tipuri: AML izolată și AML asociată cu scleroza tuberoasă. În primul caz tumora este unică, de obicei 85% la rinichiul drept, mai frecventă la femei în jurul vârstei de 40 de ani.⁴ În foarte rare cazuri tumora depășește 5 cm. În cazul asocierii cu scleroza tuberoasă debutul este sub 40 de ani este



Figura 1. Secțiune coronală în flancul stâng. În parenchimul renal se vizualizează 2 formațiuni focale ecogene.

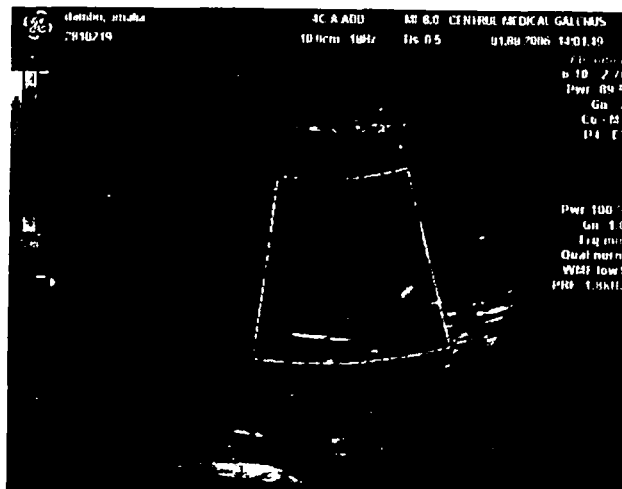


Figura 2. Secțiune coronală la nivelul rinichiului stâng. În examinare Doppler formațiunea ecogenă este fără vascularizație de tip tumoral, aparent "avasculară" datorită regimului foarte lent velocimetric intratumoral.

multiplă și bilaterală, are dimensiuni foarte mari până la peste 20cm și devine simptomatică.⁵ Simptomele constau în: hematurie, durere, hipotensiune posthemoragică. Nu există un consens general în privința modului de abordare clinică a tumorii, decât în sensul că cu cât dimensiunile sunt mai mari, cu atât riscul de hemoragie crește.⁶

Creșterea tumorii este de obicei extrem de lentă, de 0,2-2 cm / an de aceea urmărirea tumorilor mici este suficientă la 6 luni.⁷

La reevaluarea după 6 luni pacienta a fost asimptomatică, cu aspectul rinichiului contralateral identic cu cel descris, fără ca formațiunile să crească în dimensiuni.

Diagnosticul diferențial se face cu alte tumori care contin țesut gras: carcinomul renal, tumora Wilms, oncocitomul, teratoame, pielonefrita xantogranulomatoasă, lipomul renal, liposarcomul renal și retroperitoneal.

Pacienta nu a prezentat alte manifestări sugestive pentru scleroza tuberoasă deși în 80% din cazuri tumora apare în acest context dar vârsta pacientei nu predeceaze pentru ST, aceasta apărând de obicei la grupa de vârstă 1-17 ani.

Din punct de vedere histopatologic, tumora este o choriomă: este constituită din proporții variabile de țesut muscular, gras și vascular. Vasele de sânge au o dispoziție angiomatoasă cu pereți subțiri și cu traseu tortuos. Ele nu au țesut elastic, dar au o adventiție din țesut muscular dezorganizat. AML nu are capsulă dar sunt bine delimitate. Acest fapt predispune la formarea de anevrisme și ulterior la apariția sângerărilor, cea mai redutabilă complicație a tumorii.^{8,9} Tumorile mari de obicei depășesc capsula renală spre țesutul perirenal.¹⁰ Tumorile de dimensiuni mici (sub 3cm) de obicei se tratează conservativ și se urmărește rata lor de creștere la 6 luni. În cazurile cu hematurii repetate se practică

rezecția tumorii sau embolizarea arterială segmentară. În cazul nostru, dimensiunile enorme ale tumorii nu au permis rezecția parțială, fiind necesară nefrectomia.

Complicațiile AML sunt rare dar severe și depind de dimensiunile tumorii și de conținutul acesteia. Într-un studiu vizând aceste complicații, Antonopoulos și colab au constatat ca cei 63 de pacienți studiați 10 au avut următoarele complicații: compresia sistemului pielocaliceal 3, hemoragie intratumorală 2, ruptură cu hematom perirenal sau pararenal 4, degenerare chistică 1 caz.¹⁰

În clinică mai avem în urmărire 2 cazuri de AML care sunt unice, au dimensiuni de 2 și respectiv 4cm și sunt complet asimptomatice.

Aspectul ecografic al formațiunii este tipic în cazul tumorilor mici de sub 5 cm. Astfel ele apar ca și formațiuni intense ecogene, rotunde sau ovale localizate în parenchimul renal, bine delimitate. La examinarea Doppler ele nu prezintă semnal color. Sunt lipsite de necroza centrală sau de vascularizație periferică. Ecostructura acestor formațiuni este obligatoriu omogenă.¹¹ Unii autori indică puncția aspirativă cu ac fin ghidată ecografic sau CT pentru diagnosticul histopatologic, mai ales în cazul tumorilor mari sau când se dorește preservarea rinichiului afectat.^{12,13}

Tratamentul este unul conservativ pentru tumorile mici. Pentru cele de peste 5 cm se pot practica mai multe tipuri de tratament. Embolizarea parțială a unei artere segmentare este o metodă conservativă care are indicație mai ales în hematurii masive. În restul cazurilor nefrectomia poate fi o metodă de ales.¹⁴

CONCLUZII

Dezvoltarea ultrasonografiei, a CT și RMN a permis detectarea mai frecventă și cu mai mare acuratețe a acestor formațiuni tumorale, frecvent

asimptomatice. Aspectul intens ecogen al formațiunii, dispoziția relativ regulată a vascularizației tumorale au susținut caracterul benign al formațiunii. Totuși dimensiunile gigante ale tumorii, foarte rar raportate în literatura de specialitate și chiar aspectul macroscopic au suspectat caracterul malign al formațiunii. În final, prin imunohistochimie s-a constatat că suspiciunea ridicată de la început ultrasonografic de tumoră benignă se confirmă.

Nota autorului: imagini ecografice efectuate cu un aparat General Electric Voluson.

BIBLIOGRAFIE

1. BADEA R, MIRCEA P, STAMATIAN F - *Tratat de ultrasonografie clinica*
2. BOSNIAK MA, MEGIBOW AJ, HULNICK DH - *CT diagnosis of renal angiomyolipoma: the importance of detecting small amounts of fat*. AJR Am J Roentgenol 1988; 151: 497-501
3. HELENON O, MERRAN S, PARAF F - *Unusual fat-containing tumors of the kidney: a diagnostic dilemma*. Radiographics 1997; 17: 129-144
4. BRET PM, BRETAGNOLLE M, GAILLARD D - *Small, asymptomatic angiomyolipomas of the kidney*. Radiology 1985; 154: 7-10
5. TELLO R, BLICKMAN JG, BUONOMO C - *Meta analysis of the relationship between tuberous sclerosis complex and renal cell carcinoma*. Eur J Radiol. 1998; 27: 131-138
6. KALRA OP, VERMA PP, KOCHHAR S, JHA V, SAKHUA V - *Bilateral renal angiomyolipomatosis in tuberous sclerosis presenting with chronic renal failure: case report and review of the literature*. Nephron. 1994;68:256-258.
7. LEMAITRE L, ROBERT Y, DUBRULLE F - *Renal angiomyolipoma: growth followed up with CT and/or US*. Radiology 1995; 197: 598-602
8. GARCIA-COVARRUBIAS L, MCGEE J, LANDES J, FLORMAN SS, SLAKEY DP- *Cadaveric kidney transplant complicated by rupture of native kidney angiomyolipoma: a case report and review of the literature*. Am Surg. 2005;71:286-8.
9. YAMAKODO K, TANAKA N, NAKAGAWA T, ET AL - *Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture*. Radiology. 2002;225:78-82.
10. ANTONOPOULOS P, DROSSOS C, TRIANTOPOULOU C, ET AL - *Complications of renal angiomyolipomas: CT evaluation*. Abdom Imaging. 1996;21:357-360
11. LEMAITRE L, CLAUDON M, DUBRULLE F - *Imaging of angiomyolipomas*. Semin Ultrasound CT MR 1997; 18: 100-114
12. ZARDAWI IM - *Renal fine needle aspiration cytology*. Acta Cytol 1999; 43: 184-190
13. OBUZ F, KANABAY N, SECIL M, ET AL - *Various radiological appearances of angiomyolipomas in the same kidney*. Eur Radiol. 2000;10:897-899.
14. KOIKE H, MULLER SC, HOHENFELNER R - *Management of renal angiomyolipoma: a report of 14 cases and review of the literature. Is nonsurgical treatment adequate for this tumor?* Eur Urol. 1994; 25:183-188.

HANS SELYE ET L'INSTITUT ONCOLOGIQUE DE CLUJ-NAPOCA

G. Simu



Figure 1. Le professeur Hans Selye

Hans Selye a été une des figures prestigieuses de penseur médical au XX-ème siècle, contribuant à la construction d'une théorie générale de la physiologie et de la pathologie. Il a souligné l'importance de la réaction des glandes endocrines, surtout de l'hypophyse et des surrénales, auprès de l'activité nerveuse corticale démontrée par Ivan Pavlov et de la surveillance immunologique de Burnet, pour le conditionnement du comportement de l'organisme face aux sollicitations du milieu ambiant.

Né à Vienne en 1907, après d'études médicales à Prague, Paris et Rome, il est devenu, en 1931, docteur en médecine de l'université allemande de Prague. Par une bourse Rokefeller, il a continué ses études à l'université John Hopkins de Baltimore, puis à l'université McGill de Montréal, où il est devenu professeur d'histologie. Depuis 1945, il a été le directeur de l'Institut de Médecine et de Chirurgie Expérimentale de cette ville.

Grâce à son érudition et à son ingéniosité appliquées surtout dans des recherches expérimentales, il a publié des nombreux travaux parmi lesquels un traité d'endocrinologie et une encyclopédie d'endocrinologie. Il

a eu une importante contribution à la définition et la nomenclature des hormones stéroïdes, surtout surrénales. Par ses travaux sur le stress, le thymus, la calciphylaxie, les mastocytes, les maladies pluriglandulaires et, en fin, sur le stress sans dystress, il apparaît comme un innovateur dans la compréhension de l'apparition et l'évolution du phénomène pathologique, comme dans la méthodologie de la recherche scientifique.

Il est devenu célèbre environ les années 1950, surtout par ses théories sur le stress et le syndrome général d'adaptation¹. Par ses observations expérimentales, à la réserve qu'ils existent d'incontestables différences entre les espèces animales, Selye a affirmé que toute réaction physiologique à un facteur produisant une excitation ou un stress est une réaction d'adaptation. Dans ce sens, par exemple, l'adaptation à la pénétration d'un microbe est représentée par la sécrétion d'anticorps spécifiques. En dehors de cette adaptation spécifique, il existe aussi un mécanisme plus complexe d'adaptation, un syndrome général d'adaptation qui produit une augmentation de la résistance de l'organisme envers différents facteurs stressants (infections, traumatismes, tension nerveuse, chaleur, froid, fatigue musculaire, radiations). Dans ce mécanisme général d'adaptation, le rôle essentiel est détenu par les glandes endocrines, surtout par l'axe hypophyse-surrénales.

Les travaux expérimentaux ont démontré que le syndrome général d'adaptation est caractérisé, chez l'animal, par une hypertrophie des glandes surrénales avec un sécrétion augmentée de hormones surtout corticaux avec certaines modifications métaboliques consécutives aux sécrétions de ces hormones, comme l'involution du thymus et ulcérations gastrointestinales.

Quand l'excitation est puissante ou prolongée, cette adaptation générale découle en trois étapes: {1} la réaction d'alarme est le résultat d'une exposition subite aux stimuli pour lesquels l'individu n'était pas préparé: l'anxiété, l'angoisse, les traumatismes agissent sur la médullo-surrénale par voie nerveuse, augmentant la sécrétion d'adrénaline, qui produit la conversion du glucogène en glucose et l'intensification du métabolisme. En même temps, ACTH sécrété par l'hypophyse stimule la sécrétion des hormones corticoïdes, surtout de glucocorticoïdes.² Ces modifications produisent un stade de résistance, en permettant une adaptation non spécifique efficiente à ces sortes d'excitations.³ Quand ce mécanisme devenant inefficace, surtout à cause de l'intensité de l'agression, apparaît un stade d'épuisement, menant souvent au décès. Cette évolution phasique est très évidente surtout dans les cas de stress violents produisant un état de choc: à l'occasion de brûlures extensives ou de traumatismes graves: une période d'apparente stabilité est suivie par des graves troubles circulatoires pouvant produire la mort, constituant la symptomatologie du choc décompensé.

Selye a dénommé des maladies d'adaptation certaines maladies fréquentes, comme l'hypertonie artérielle, l'ulcère gastro-duodénal, le rhumatisme ou autres maladies du tissu conjonctif, appelées aussi maladies du collagène, apparues, d'après sa conception, par une insuffisance des mécanismes d'adaptation. En tant qu'un excès de minéralocorticoïdes produit chez les animaux d'expérience une hypertonie artérielle ou lésions similaires au rhumatisme ou à la polyartérite noueuse, il a suggéré la possibilité d'équilibrer les mécanismes d'adaptation par l'administration de glucocorticoïdes ou ACTH. Le succès expérimental a été confirmé par d'éclatants succès thérapeutiques et Selye est devenu le principal promoteur du traitement à glucocorticoïdes, qui a modifié essentiellement et d'une manière très bénéfique la thérapie des nombreuses maladies, surtout à pathogénèse auto-immune, mais aussi la clinique des transplantations.

Conformément aux affirmations du grand pathologiste William Boyd² les travaux expérimentaux de Hans Selye et ses explications théoriques ont été d'un grand intérêt scientifique et ont constitué une impulsion dans la pensée, la recherche et la pratique de la médecine de son temps. Ses idées ont été répandues dans tout le monde médical, inclusivement en Roumanie, en dépit de la rigidité idéologique de l'époque, par la diffusion des travaux scientifiques mais aussi par l'apparition en traduction roumaine, en 1968, de son admirable livre "Du rêve à la découverte"³, dans lequel il expose ses opinions sur la science et les méthodes de recherche dans le

domaine médical. Les conférences, parfois à la radio, des professeurs Alexandru Ciplea à Bucarest ou Mircea Cucuianu à Cluj, ont eu un grand rôle pour familiariser les médecins roumains avec la doctrine de Selye¹.

L'établissement d'un contact de l'institut oncologique de Cluj avec le grand savant a été la conséquence directe de l'arrivée à Cluj, dans le printemps de 1958, du docteur Ion Chiricuta, renommé chirurgien de Bucarest à une solide préparation de médecine expérimentale, avec la mission de construire et d'organiser un nouveau et moderne institut oncologique (Figure 2).



Figure 2. Le professeur Ion Chiricuta

Son arrivée à Cluj a produit dans l'atmosphère bourrée encore de micuriénisme et d'exagérations pavloviennes, l'effet d'un courant d'air frais, dans l'expression du professeur Ion Goia. Il est entré immédiatement en contact avec les figures proéminentes de la vie médicale, comme les professeurs Iuliu Hatieganu, Ion Goia, Gheorghe Badenski et Octavian Fodor. Sa collaboration a été sollicitée par certaines personnalités en tant que l'institut oncologique disposait quelquefois de possibilités techniques parfois supérieures à celles des autres institutions de recherche de Cluj.



Figure 3. Le professeur Eugen Pora

Parmi eux, il y avait aussi Eugen Pora, professeur de physiologie animale à la faculté des sciences, préoccupé par le rôle du thymus dans la physiologie et la pathologie des organismes, mais aussi par des problèmes de pathologie tumorale (Figure 3). Une féconde collaboration a été établie entre les deux instituts par la combinaison des subtiles méthodes expérimentales pratiquées par les physiologistes avec une technique histoenzymochimique relativement moderne des spécialistes oncologistes. Cette collaboration a permis, dans les conditions matérielles assez difficiles des années 1960-1970, l'accomplissement d'observations intéressantes concernant le comportement du thymus chez les porteurs des tumeurs malignes et sur la signification de ce phénomène. Le groupe de physiologistes, conduit par le professeur Virgil Toma, un proche collaborateur du professeur Pora (Figure 4), incluait quelques jeunes étudiantes en biologie très

adroites en techniques expérimentales (thymectomie néonatale, surrénalectomie) comme Sena Rosculet-Crivii et Carmen Brischi-Stugren, qui sont devenues ultérieurement des chercheurs valeureux dans l'institut oncologique ou Geta Vacut-Buga, actuellement principale collaboratrice du professeur Louis Ignaro, Prix Nobel, dans le département de neurophysiologie de l'université de Californie à Los Angeles (Figure 5).

Par ces recherches on a établi que l'involution constante et irréversible du thymus chez des organismes à tumeurs malignes, en contraste à une involution passagère rencontrée dans autres conditions (vaccinations, infections, réactions antitransplantes) se produit d'une manière plus rapide dans le cas des tumeurs à une croissance rapide comme le carcinome ascitique d'Ehrlich, plus lentement dans le cas des tumeurs à croissance plus lente (carcinosarcome Walker), apparemment surtout par l'action d'un excès de hormones



Figure 4. Le professeur Virgil Toma



Figure 5. Dr. Geta Vacut-Buga, collaboratrice du professeur Louis Ignaro, Prix Nobel

THE WALTER AND ELIZA HALL INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH

POST OFFICE, THE ROYAL MELBOURNE HOSPITAL
VICTORIA, AUSTRALIA

Dear Dr. Simu,

I would appreciate a reprint of your article entitled

Oncology, 22:36, 1968.

Yours faithfully,

J. F. A. P. Miller

Figure 6. Requête d'un article par Jacques Miller

surréaliennes induit par le stress tumoral (la surrénalectomie bilatérale modère significativement ce phénomène). En ce sens, le degré d'involution thymique apparaît comme un index de la malignité de la tumeur. Les résultats de ces observations, publiés surtout dans revues de spécialité suisses et allemandes^{5,6,7}, ont produit un certain intérêt. Ils ont été remarqués, par exemple, par Jacques Miller, qui quelques ans auparavant a démontré par thymectomie néonatale l'importance essentielle du thymus dans la genèse de l'immunité (Figure 6).



Figure 7. Le professeur G. Csaba



UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

INSTITUT DE MÉDECINE ET DE CHIRURGIE EXPÉRIMENTALES
C.P. 6128, Montréal 101, Canada

Voudriez-vous avoir l'obligeance de m'envoyer un exemplaire de votre article publié dans:

I should be greatly obliged to have one reprint of your article in:

Acta Morph. Acad. Sci. Hung. 20, 327-338 (1972)

et tout autre article connexe.

and any other reprints on related subjects.

Remerciements anticipés - *Thanking you in advance.*

Hans Selye

Dr. Hans Selye, C.C.

INSTITUT DE MÉDECINE ET DE CHIRURGIE EXPÉRIMENTALES
Faculté de Médecine, Université de Montréal
C.P. 6128, Montréal 101, Canada

Figure 8. Requête d'article par Hans Selye

En 1969, une collaboration officielle a été établie avec le professeur György Csaba (Figure 7) du département de biologie de l'université médicale de Budapest. Le professeur Csaba était déjà bien connu par ses recherches sur les modifications du thymus en diverses conditions pathologiques et sur la genèse des mastocytes. A sa proposition, on a étudié le comportement de ces cellules chez les malades à cancer, en utilisant surtout la méthode à bleu-alcian-safranine de Spicer-Balogh, qui permet établir une différence entre les mastocytes jeunes à granulations bleues et les mastocytes mûres à granulations safraninophile.

Ces observations ont été publiées dans la revue hongroise de morphologie.⁸ Elles démontrent que ces cellules, dont la genèse est conditionnée par les hormones caractéristiques à l'état de stress, présentent un comportement particulier à certaines phases de la maladie cancéreuse. Dans les phases précoces de la maladie, avant que les métastases apparaissent, dans l'interstice des tumeurs, comme dans les nodules lymphatiques satellites, on trouve un nombre augmenté de mastocytes, surtout à granulations bleues, tandis que dans les formes avancées, métastasantes, dans les deux structures leur nombre est diminué et on observe surtout des formes mûres, à granulations safraninophiles: une tumeur riche en mastocytes à granulations bleues permet supposer l'absence des métastases. Ces résultats ont été confirmés par autres spécialistes, surtout par Syrianen.⁹

Ce travail a suscité l'intérêt de Hans Selye, qui a requis l'article (Figure 8). Son envoi a été accompagné d'une lettre exprimant l'appréciation du public médical roumain pour l'activité du professeur Selye et une requête de ces nouveaux travaux. Il a répondu par une très obligeante lettre (Figure 9) et l'envoi de son dernier travail «Stress without dys stress» sous la forme des épreuves éditoriales (Figure 10).

L'établissement de cette liaison avec une grande personnalité médicale du temps a bien satisfaite l'ambition du professeur Chiricuta, dont l'objectif était non seulement de bâtir un grand et moderne institut de cancer mais aussi de maintenir la recherche médicale roumaine dans le circuit de la recherche médicale internationale.

En pensant à la dimension scientifique de Hans Selye, on se souvient de l'épithète que D'Alembert a composée pour le général François de Chevert dont «le seul titre de maréchal de France a manqué non pas à sa gloire mais à l'exemple de ceux qui le prendront pour modèle». Le seul titre de lauréat Nobel manque non pas à la gloire de Hans Selye mais à l'exemple de ceux qui le prendront de modèle.



UNIVERSITE DE MONTREAL
Institut de médecine et de
chirurgie expérimentales

le 5 novembre 1973

Dr George Simu
Chef du Laboratoire d'Anatomie Path.
Institut Oncologique de Cluj
Str. Republicii Nr.34-36
Cluj, Roumanie

Cher docteur,

Je vous remercie d'avoir bien voulu m'envoyer un tiré-
à-part de votre article publié en collaboration avec mon vieil ami
le docteur Csaba.

J'ai été particulièrement touché par votre délicatesse en
m'indiquant la réception favorable que vos compatriotes ont accordée
à nos travaux sur le stress et, en particulier, au livre "Du Rêve à
la Découverte" qui vient de paraître il y a quelques jours en français.

Je ne peux malheureusement pas vous envoyer de nouvelles
publications sur le thymus ou les mastocytes puisque récemment nous
nous occupons surtout des stéroïdes catatoxiques et évidemment de
mon vieux sujet de stress que je n'abandonnerai jamais. Toutefois,
pour exprimer mon appréciation, je vous envoie sous pli séparé une
copie Xerox de mon livre "Stress Without Distress" dans lequel j'ai
essayé de résumer les grandes lignes du concept du stress, surtout
en ce qui regarde son application aux problèmes de la psychologie
contemporaine. Le livre sera publié par Lippincott au mois de mars
1974 et, même si la copie que je vous envoie est encore préliminaire
et pas très soigneusement tapée, j'ai pensé que ça pourrait vous
amuser d'en avoir un exemplaire comme curiosité bibliographique,
puisque ce sera le seul en Roumanie.

Veuillez croire, mon cher collègue, à l'expression de mes
sentiments les meilleurs et saluez en mon nom votre beau pays que
je n'ai jamais eu l'occasion de voir même si j'y compte beaucoup
d'amis.

Bien sincèrement vôtre,

Hans Selye, C.C.

HS/vs:dr
Case postale 6128, Montreal 101

Figure 9. Lettre de Hans Selye

Copyright © 1973 by Hans Selye

ROUGH DRAFT

STRESS WITHOUT DISTRESS

Nature's guidelines for men's conduct

by Hans Selye

Figure 10. Les épreuves du dernier travail de Hans Selye, "Stress without distress"

BIBLIOGRAPHIE

1. SELYE H - *Stress*, Acta Int Med, Montreal, 1950.
2. BOYD W - *Textbook of Pathology*, Lea and Febigre, Philadelphia, 1961.
3. SELYE H - *Du reve a la découverte* (en roumain), Ed Medicala, Bucarest, 1968.
4. CUCUIANU M - *Sur les possibilités de formation de chercheurs* (en roumain), 1968, Communication personnelle.
5. SIMU G, TOMA V, NESTOR D, ROSCULET MS - *Studies on the mechanisms of thymus involution in animals with transplanted tumours*, Oncology (Basel), 1968, 22:36-48.
6. TOMA V, SIMU G - *Thymus recovery in tumour-bearing rats after tumour removal*, Oncology (Basel), 1973, 27:289-293.
7. SIMU G, KIRICUTA I, CRIVII MS, NESTOR D - *Different behavior of thymus in hosts bearing homografts of Ehrlich ascite carcinoma*, Arch Geschwulstforsch, 1976, 6:183-186.
8. SIMU G, CSABA G - *Mast cells in tumour-bearing patients*, Acta Morphol Acad Scie Hung, 1972, 20:327-338.
9. SYRRIANEN KJ - *The lymph node. Reactions to experimental and human tumors*, G Fischer Verlag, Jena, 1982, 97.

Recomandări pentru autori

Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi és Gyógyszerészeti 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 informări legate de apariții editoriale, participări la manifestări științifice, articole privitoare la istoria medicinei, stagii 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 încheiat la registratura Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș (cam 142) sau vor fi trimise pe adresa Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 540139 Târgu-Mureș, "pentru Revista de Medicină și Farmacie".

Un articol poate fi acceptat pentru publicare cu condiția ca acesta (sau părți din acesta) să nu fi fost anterior publicat decât în rezumat. Toate articolele trimise spre publicare trebuie să fie însoțite de o "Scrisoare de însoțire" semnată de toți autorii articolului în care să se menționeze: 1. *faptul că lucrarea nu a mai fost trimisă spre publicare*, 2. *dacă lucrarea a fost/nu a fost publicată în rezumat*, 3. *dacă autorii doresc ca manuscrisul și ilustrațiile să le fie returnate în cazul neacceptării articolului*, 4. *dacă autorii sunt/nu sunt abonați ai revistei*, 5. *numărul de cuvinte conținute de manuscris (fără rezumat și legenda la figuri)*, 6. *că este exclus orice potențial conflict de interese*.

CONSIDERENTE ETICE

Revista publică publicații 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), prenumele și numele autorilor, locul de muncă al autorilor, adresa autorilor responsabili pentru corespondență.

TITLUL ARTICOLULUI va conține cel mult 100 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, discuții și concluzii.

Lungimea articolului va fi cuprinsă între: 1000-2000 cuvinte pentru edituri 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.

FIGURILE se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre arabe; 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 1), 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 fotografii clare, originale, realizate alb/negru (expediate în 3 exemplare, în plicuri separate), cu dimensiuni 80/80 mm, pe fiecare figură fiind notat numărul figurii și orientarea acesteia (sus/dreapta/stânga/jos).

În cazul prelucrării figurilor sau tabelelor din alt material, autorul trebuie să precizeze sursa bibliografică, eventual permisiunea autorului. Desenele originale vor fi semnate de autor.

Nu se precizează în textul articolelor numele celor care au efectuat diferite investigații sau analize de laborator.

MULȚUMIRI. Se prezintă la sfârșitul textului, înainte de bibliografie, împreună cu suficiente detalii privitoare la sprijinul primit (fonduri, echipamente, medicamente).

BIBLIOGRAFIA se citează obligatoriu în text, citarea se realizează în paranteze drepte [1, 2] iar numerotarea titlurilor bibliografice se realizează în ordine alfabetică. Pentru fiecare referință se vor menționa cel mult trei autori, pentru restul folosindu-se abrevierea et al (după exemplul de mai jos). 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.

Ediura 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:

Chung DR, Yang WS, Kim SB et al – Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis with recombinant human alpha-interferon, Am J Nephrol, 1997, 17: 112-117

-pentru cărți se menționează: autorul capitolului, numele capitolului, edura, numele cărții, ediura, anul apariției, prima și ultima pagină.

Exemplu:

Franz M – Monophasic action potential mapping, in Shenasa M, Borggreffe M, Breithardt G (eds): Cardiac Mapping, Futura Publishing Co Inc Mount Kisco, NY, 1993, 565-583

REDACTARE COMPUTERIZATĂ

Pentru fișierele text este acceptată redactarea cu versiunea Word for Windows 97 (Office 97) a editorului de texte Word for Windows (*.doc). Fotografiele 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). Tabelul vor fi redactate și salvate în formatul Word 97 (*.doc).

CONTROLUL MANUSCRISELOR

Numai manuscrisele care vor respecta 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 pot primi o scrisoare prin care se certifică acceptarea articolului.

