

Clujul Medical

Revistă de Medicină și Farmacie

Editată de
Universitatea de Medicină și Farmacie
“Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca

3

Volumul LXXX
2007
ISSN 1222-2119

Redacția revistei Clujul Medical
Str. Moșilor, nr. 33
Cluj-Napoca

Colegiul de redacție

Redactor șef: N. Olinic

Redactori șefi adjuncți: A. Cocârlă
Al. Rotaru
H. Popescu

Secretar științific: H. D. Boloșiu

Membri:

M. Bojiță, Elvira Cocârlă, Gh. Funariu, Paula Grigorescu-Sido,
M. Grigorescu, Ștefania Kory-Calomfirescu, S. Leucuța, N. Maier,
Adriana Mureșan, Luminița Pleșca Manea

Redactor: Livia Lupea

Tehnoredactare computerizată: Anne-Marie Chindriș

Tiparul executat la
Tipografia
U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Manuscrisele și corespondența vor fi expediate pe adresa:

Redacția revistei Clujul Medical
Str. Moșilor, nr. 33
400609 Cluj-Napoca
Tel/fax: 0264-596086
E-mail: annemarie_chindris@yahoo.com

Clujul Medical

Nr. 3/2007

CUPRINS

Articole de orientare

S. N. BLAGA: Inflamația în insuficiența cardiacă cronică – de la cercetare la interes clinic	519
MONICA EȘANU, DIDI SURCEL: Riscuri profesionale în mediul spitalicesc	525
F. CIOVICESCU, C. DUNCEA, D. RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, N. CONSTANTEA: Cardiopatia bolnavilor hemodializați cronic: cadrul nosologic	530
ELENA DANIELA ȘERBAN: Boala celiacă și mucoviscidoza, boala celiacă și boala inflamatorie intestinală cronică – asocieri preferențiale sau simple coincidente?	538
MARIANA MOTOGNA-KALOKAIRINOS, KARAKIKLAS DIMITRIS: Diferențierea colecției pleurale mici și a ascitei pe baza semnelor CT	547
DOINA TODEA, LOREDANA ROȘCA, ANDREEA HERESCU: Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv și sindromul metabolic	552
M. AL-NAJDAWI, N. MIRON, V. CRISTEA: New measures must be considered to control hepatitis C virus transmission	559
MONICA EȘANU, DIANA CHIȚAC: Managementul manipulării manuale a maselor în sectorul medical	565
G. OLTEANU, L. BALAZSI, I. GHERMAN, CARMEN TOMA: Actualități în prevenția și tratamentul hematomului postoperator în chirurgia tiroidiană	571
CRISTINA HOȚOLEANU, M.L.RUSU, CRISTINA JURJ, A. TRIFA, O. ANDERCOU, A. ANDERCOU: Noi factori de risc în trombozele venoase profunde	578
ELIZA GOFIȚĂ, FLORIANA ELVIRA IONICĂ, M. BOJIȚĂ: Căile de recunoaștere ale medicamentului de către limfocitele umane T $\alpha\beta$ și reacțiile de hipersensibilitate	584
N. MIRON, M. AL-NAJDAWI, V. CRISTEA : Interacțiunea virusului hepatitei C cu sistemul imun	591
IOANA BERINDAN NEAGOE, O. BĂLĂCESCU, M. SCAFARU , V. CRISTEA: Interferența ARN sau controlul post transcripțional al expresiei genelor	597
V. ZDRENGHEA, C. PENCIU, OANA OSTACE, P. KOVACS Model general de realizare a unei aplicații de diagnostic medical asistat de inteligența artificială.	602

Cercetare clinică

- MARIANA MOTOGNA-KALOKAIRINOS, D. KARAKIKLAS: Rolul CT și al valorilor de atenuare în stabilirea etiologiei colecției pleurale606
- T. Ș. FISCHER, ȘTEFANIA KORY-CALOMFIRESU, I. MĂRGINEAN, R. CÂMPEAN: Factorii de risc în diferitele subtipuri etiopatogenetice de accident vascular cerebral și corelația lor cu severitatea și răsunetul funcțional al acestor afecțiuni611
- MIRELA CRIȘAN, PAULA GRIGORESCU-SIDO: Sindroame genetice cu dismorfism cranio-facial în observația Centrului de Patologie Genetică Cluj619
- CRISTINA SKORKA, RODICA MANASIA, C. LAZĂR, PAULA GRIGORESCU-SIDO: Evaluarea criteriilor clinice și bio-umorale în diagnosticul hepatitei cronice virale B la copil626
- CECILIA BOBOȘ, ILEANA SPÂNU, CORNELIA DANIELA MARCU, DOINA TERC: Sensibilitatea fata de antibiotice la bacterii izolate din infecții urinare636
- DANA ALEXANDRESCU: Aportul tomografiei computerizate în diagnosticul nodulilor pulmonari solitari643
- A.OLARIU, G. HAZI, GH. DRAGOTOIU, I. DUNCEA, L. GOZARIU: Relevanța tulburărilor autoimune tiroidiene în cancerul mamar operat și iradiat648
- B. POPOVICI, ANGELA GOIA: Tratatamentul fracturilor sternale654
- O. BUDIȘCĂ, C. COPOTOIU, V. BUD: Rezeccii pancreatice – tehnici, rezultate660

Cercetări experimentale și de laborator

- C. L. VOIA, P. ORBAI, L. GOZARIU, ILEANA DUNCEA: Influența osteoprotectoare a pamidronatului asupra evoluției osteopeniei induse inflamator669

Cercetări experimentale cu aplicații practice

- C. PENCIU, V. ZDRENGHEA, P. KOVACS, OANA OSTACE: Aplicație software de diagnosticare a tulburărilor de dispoziție, bazată pe algoritmi de inteligență artificială.675

Cazuri clinice

- C. IANCU, F. ZAHARIE, L. MOCAN, O. BĂLĂ, D. TODEA-IANCU, L. VLAD: Intervenții chirurgicale multiple pentru extirparea metastazelor de melanom malign680
- V. ANDREICA, N. CONSTANTEA, RALUCA POȘTEI, DANIELA PASCA, M. TANȚĂU: Ulcer tip Dieulafoy jejunal - prezentare de caz688

Medicină dentară

ALINA MONICA PICOȘ, LOREDANA PAȘCALĂU: Tratamentele protetice compozite la pacientul vârstnic edentat parțial 693

LIANA MARIA LASCU, OANA CRISTINA TĂȘCĂU: Dificultăți în refacerea fizionomiei prin protezarea mobilizabilă a edentațiilor terminale extinse 699

Farmacie

ANAMARIA BOBOIA, R. CÂMPEAN, C. POLINICENCU: Cercetări privind aplicarea analizei Pareto la aprovizionarea farmaciilor 706

ELEONORA MIRCIA, EMESE SIPOS, SILVIA IMRE, VERONICA AVRIGEANU, GYÖNGYI CSEGEDİ, ADRIANA POPOVICI: Studiul unor comprimate retard cu pentoxifilină obținute prin metoda granulării umede 713

ANTONELA BOGDAN, ELENA CUREA: Dozarea prin metoda HPLC a cefadroxilului în prezenta conservanților 721

Istoria medicinei și farmaciei

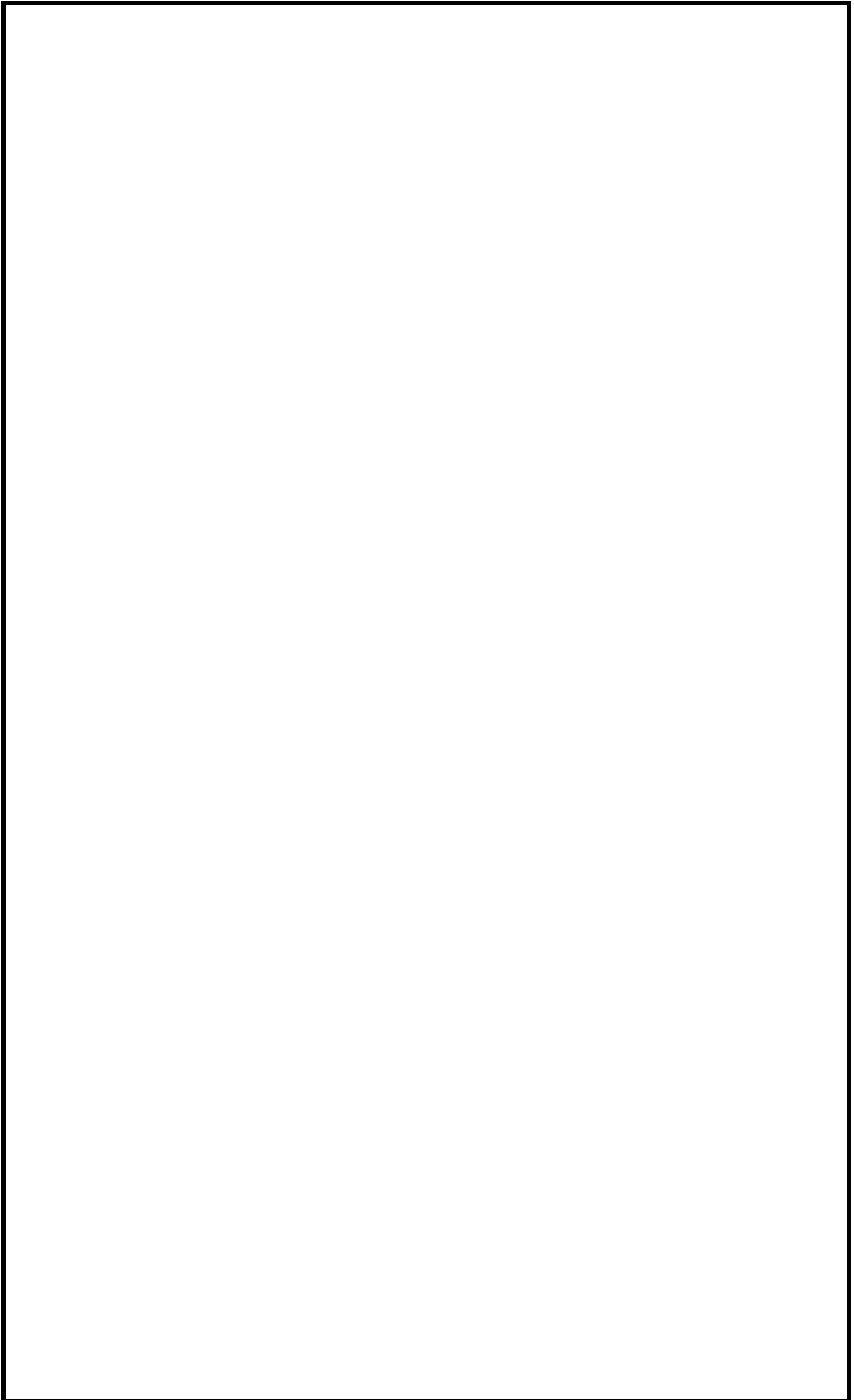
C. BÂRSU: Istoria medicinei și rosturile sale 727

CODRUȚA-MIHAELA POPA, H. POPESCU: Activitățile științifice din Institutul Farmaceutic de la Universitatea din Cluj (1919-1934) 730

MARIA VLĂDĂU, H. POPESCU: Activitățile farmaceutice din județul Argeș în secolul al XIX-lea 737

Recenzii

H. POPESCU: Karin Gotter 743



Clujul Medical

Nr. 3/2007

CONTENTS

General Articles

S. N. BLAGA: Inflammatory mediators in chronic heart failure – from research to clinic interes	519
MONICA EȘANU, DIDI SURCEL: Work hazards healthcare	525
F. CIOVICESCU, C. DUNCEA, D. RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, N. CONSTANTEA: Cardiac impairment's pattern in patients on maintenance haemodialysis	530
ELENA DANIELA ȘERBAN: Celiac disease and mucoviscidosis, celiac disease and chronic inflammatory bowel disease – preferential associations or simple coincidences?	538
MARIANA MOTOGNA-KALOKAIRINOS, KARAKIKLAS DIMITRIS: Differentiation the small pleural effusion from ascitis by using the CT signs	547
DOINA TODEA, LOREDANA ROȘCA, ANDREEA HERESCU: Obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome	552
M. AL-NAJDAWI, N. MIRON, V. CRISTEA: New measures must be considered to control hepatitis C virus transmission	559
MONICA EȘANU, DIANA CHIȚAC: Management of the manual handlings of loads	565
G. OLTEANU, L. BALAZSI, I. GHERMAN, CARMEN TOMA: Current view on postoperative thyroid haematoma prevention and treatment	571
CRISTINA HOȚOLEANU, M.L.RUSU, CRISTINA JURJ, A. TRIFA, O. ANDERCOU, A. ANDERCOU: New risk factors for deep venous thrombosis.....	578
ELIZA GOFIȚĂ, FLORIANA ELVIRA IONICĂ, M. BOJIȚĂ: Pathway of drug recognition by human $\alpha\beta$ T lymphocytes and hypersensitivity reactions	584
N. MIRON, M. AL-NAJDAWI, V.CRISTEA : The interaction between hepatitis C virus and the immune system	591
IOANA BERINDAN NEAGOE, O. BĂLĂCESCU, M. SCAFARU , V. CRISTEA: RNA interference or postranscriptional control of gene expression	597
V. ZDRENGHEA, C. PENCIU, OANA OSTACE, P. KOVACS General model of a medical diagnostic application artificially intelligence assisted.	602

Clinical Investigations

MARIANA MOTOGNA-KALOKAIRINOS, D. KARAKIKLAS: The role of Computed Tomography and the attenuation values to characterize a pleural effusion	606
T. Ș. FISCHER, ȘTEFANIA KORY-CALOMFIRESCU, I. MĂRGINEAN, R. CĂMPEAN: Risk factors and their impact on severity and outcome in stroke subtypes	611
MIRELA CRIȘAN, PAULA GRIGORESCU-SIDO: Genetic syndromes with cranio - facial dysmorphic features, recorded at the Center of Genetic Diseases Cluj	619
CRISTINA SKORKA, RODICA MANASIA, C. LAZĂR, PAULA GRIGORESCU-SIDO: Assessment of clinical and biochemical diagnostic criteria of chronic viral hepatitis B in children	626
CECILIA BOBOȘ, ILEANA SPĂNU, CORNELIA DANIELA MARCU, DOINA TERC: Aspects concerning the sensitivity to antibiotics of the bacteria isolated from patients with urinary tract infections	636
DANA ALEXANDRESCU: Contribution of computed tomography in solitary pulmonary nodules diagnosis	643
A.OLARIU, G. HAZI, GH. DRAGOTOIU, I. DUNCEA, L. GOZARIU: Relevance of autoimmune thyroid disorders in breast cancer after surgery and irradiation	648
B. POPOVICI, ANGELA GOIA: Treatment of sternal fractures	654
O. BUDIȘCĂ, C. COPOTOIU, V. BUD: Pancreatic resections – techniques, results	660

Experimental and Laboratory Research

C. L. VOIA, P. ORBAI, L. GOZARIU, ILEANA DUNCEA: The Osteoprotective Influence of Pamidronate Over the Evolution of Inflammatory-Induced Osteopenia	669
---	-----

Experimental Investigations With Practical Applications

C. PENCIU, V. ZDRENGHEA, P. KOVACS, OANA OSTACE: Software application for mood disorders diagnose based on the artificial intelligence algorithms	675
---	-----

Clinical cases

C. IANCU, F. ZAHARIE, L. MOCAN, O. BĂLĂ, D. TODEA-IANCU, L. VLAD: Seriate surgical resection for malign melanoma metastasis	680
V. ANDREICA, N. CONSTANTEA, RALUCA POȘTEI, DANIELA PASCA, M. TANȚĂU: Dieulafoy Jejune Lesion	688

Dental Medicine

- ALINA MONICA PICOS, LOREDANA PAȘCALĂU: Composite prosthetic treatments in elder patients with partial edentia 693
- LIANA MARIA LASCU, OANA CRISTINA TĂȘCĂU: Difficulties in esthetic restoration of broad terminal edentulous patients using removable partial dentures 699

Pharmacy

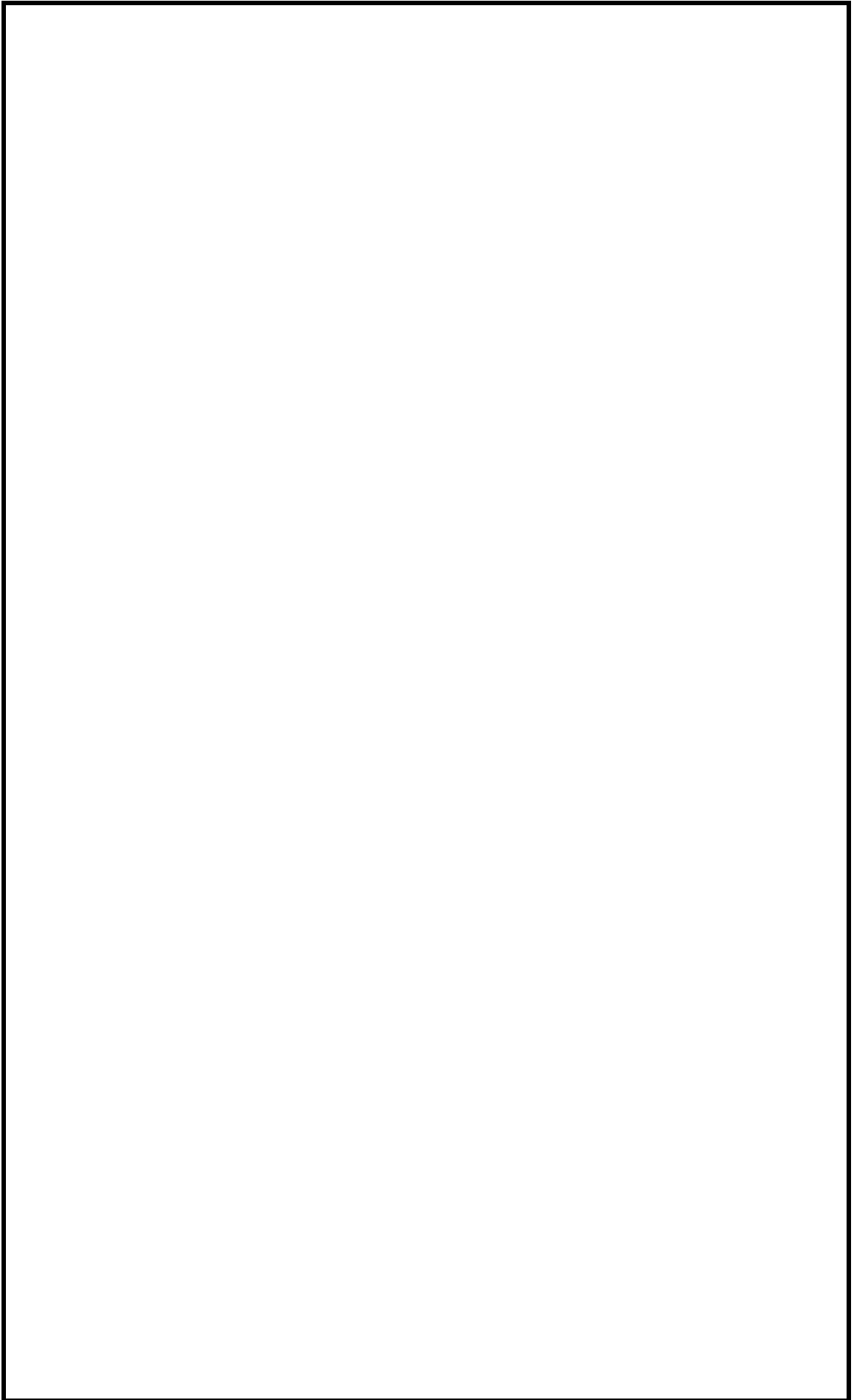
- ANAMARIA BOBOIA, R. CÂMPEAN, C. POLINICENCU: Research on the applicability of the Pareto analysis to supplying goods to pharmacies 706
- ELEONORA MIRCIA, EMESE SIPOS, SILVIA IMRE, VERONICA AVRIGEANU, GYÖNGYI CSEGEDI, ADRIANA POPOVICI: The study of some modified release tablets with pentoxifylline obtained by wet granulation method 713
- ANTONELA BOGDAN, ELENA CUREA: High performance liquid chromatography assay of cefadroxil in presence of preservatives 721

Medicine and Pharmacy History

- C. BÂRSU: Medicine history and its meaning 727
- CODRUȚA-MIHAELA POPA, H. POPESCU: Scientific activities in the Pharmaceutical Institute of the Cluj University (1919-1934) 730
- MARIA VLĂDĂU, H. POPESCU: Pharmaceutical activities in Argeș county in the 19th century 737

Book review

- H. POPESCU: Karin Gotter 743



INFLAMAȚIA ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ – DE LA CERCETARE LA INTERES CLINIC

S. N. BLAGA

Clinica Medicală I – Medicină Internă și Cardiologie, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Activarea mecanismelor imun-inflamatorii joacă un rol major în remodelarea ventriculară și progresia insuficienței cardiace cronice. Citokinele proinflamatorii, în special factorul de necroză tumorală α , interleukinele 6 și 1, precum și proteina C reactivă, factorul nuclear κB și moleculele de adeziune, exacerbează anomaliile hemodinamice și exercită efecte detrimentală la nivelul inimii. În insuficiența cardiacă cronică, cu status inflamator dovedit, activarea imun-inflamatorie reprezintă nu numai un mecanism patogenetic, ci și o țintă terapeutică.

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă cronică, activare imun-inflamatorie

Conceptele referitoare la patogeniza insuficienței cardiace cronice (ICC) au evoluat de la un model simplist, centrat primordial pe insuficiența de pompă, la un model al intervenției unor anomalii multisistemice care afectează nu numai sistemul cardiovascular, ci și sistemele musculoscheletal, renal, neuroendocrin și imun. ICC progresează datorită activării neurohormonale și a citokinelor proinflamatorii, secundar unei injurii (afectări) cardiace inițiale sau a unei mutații în programul genetic^{1,2}.

Intervenția mecanismelor imun-inflamatorii în procesul remodelării miocardice – proces ce evoluează cu alterarea contractilității, hipertrofie ventriculară (stângă), apoptoză și/sau fibroză – reprezintă astăzi o certitudine.

Mai multe ipoteze sunt sugerate pentru descrierea originii activării imune în ICC. Producerea citokinelor proinflamatorii a fost atribuită mai ales secreției de către celulele mononucleare, deși miocardul pare a fi o altă sursă importantă. Anumite date sugerează ideea conform căreia catecolaminele cresc această producție de citokine miocardice. Conceptele care încearcă să explice producția crescută de mediatori proinflamatori au în vedere răspunsul la injuria miocardică³ și hipoperfuzia periferică⁴.

Factorul de necroză tumorală α (TNF α) a fost descris prima dată în 1975. În 1990 Levine și colab au observat că nivelele medii plasmatică ale TNF α erau mai mari la pacienții cu ICC, decât ale subiecților sănătoși⁵. Ei au demonstrat, de asemenea, că acei pacienți cu concentrații mari de TNF α erau mai frecvent suferinzi de cașexie⁵.

TNF α își exercită efectele via receptorii de TNF α (TNFR), care sunt exprimați de aproape toate celulele nucleate. Doi TNFR au fost deocamdată identificați^{6,7}. TNFR-1 este cel mai bine exprimat și pare a fi principalul receptor de semnalizare. Majoritatea efectelor detrimentală cauzate de TNF α par a fi mediate via acest receptor, în timp ce TNFR-2 pare a avea un rol mai mult protector în inimă. Studii anterioare au identificat ambele tipuri de receptori în miocardul uman. Acești receptori pot fi desprinși de pe celule sub acțiunea unei enzime specifice, rezultând receptori solubili, al căror rol nu este elucidat pe deplin, deși anumite evidențe sugerează că ei

stabilizează molecula de TNF α , potențând astfel acțiunile sale detrimentală pe termen lung. Totuși, concentrațiile mai mari de TNFR, par să inhibe activitatea TNF α . Se presupune că nivelele înalte plasmatică ale TNFR solubil indică în primul rând un istoric de valori crescute ale TNF α . Reproducibilitatea concentrațiilor plasmatică de TNFR solubili este mai mare decât aceea a TNF α însuși. Aceasta ar putea fi rațiunea pentru care TNFR solubili prezic mai bine prognosticul pe termen scurt⁸ și lung⁹, decât TNF α , la pacienții cu ICC. Nivelele TNFR, ca și ale TNF α , scad după terapie cu betablocante.

TNF α este implicat în dezvoltarea disfuncției și remodelării ventriculului stâng, a apoptozei crescute a cardiomiocitelor, în apariția anorexiei și cașexiei, a reducerii fluxului sangvin muscular scheletal, elemente ce contribuie la dezvoltarea tabloului ICC. De asemenea contribuie la apariția disfuncției endoteliale, dezvoltarea insulinorezistenței, activarea formei inductibile a sintezei oxidului nitric (iNOS), genezei anemiei din ICC^{2,6,7}.

Interleukina 6 (IL-6), citokina proinflamatorie, a fost identificată în concentrații crescute în circulația pacienților cu ICC. IL-6 poate produce hipertrofie miocitară, disfuncție miocardică și alterare musculară. Pe de altă parte IL-6 pare a bloca apoptoza miocitelor cardiace. Deoarece IL-6 se știe că este eliberată ca răspuns direct la TNF α , nu a fost surprinzător că s-a observat o corelație liniară între acestea două. De aceea s-a sugerat existența unei cascade a citokinelor¹⁰. Concentrațiile crescute de IL-6 s-au găsit a fi asociate cu un prognostic mai rezervat la pacienții cu ICC, ceea ce nu a fost valabil pentru receptorul solubil al IL-6 (IL-6R). Nu este pe deplin precizat dacă IL-6 este doar marker proinflamator și/sau mediator al inflamației. IL-6 determină scăderea sintezei proteinei Z, cu creșterea tendinței protrombotice. Există o corelație directă între nivelele de IL-6, severitatea ICC, presiunea de umplere și indirectă cu debitul cardiac. Valori ale IL-6 peste 3 pg/mL reprezintă un marker independent de morbiditate și mortalitate în ICC, pe termen lung (≥ 1 an), fără a avea legătură cu valorile fracției de eiecție și ale VO₂ max. În ICC, nivelele IL-6 scad după terapie cu inhibitori ai enzimei de conversie, amlodipin, aspirină.

IL-1 este o altă citokină importantă în instalarea tabloului ICC, care la fel ca și TNF α sunt considerate ca și citokine proinflamatorii tipice. IL-1 a fost demonstrată în miocardul pacienților cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică și ea deprimă contractilitatea într-o manieră dependentă de doză. Acest efect este sinergic cu cel al TNF α , IL-1 parând a fi implicată în stimularea iNOS. Alte efecte cuprind implicarea în apoptoza miocardică, hipertrofie și aritmogeneză.

Factorul nuclear kB(NF-kB) este un element cheie în reglarea unei baterii de gene inflamatorii, cum sunt cele ale citokinelor proinflamatorii, chemokinelor și moleculelor de adeziune. Familia NF-kB constă într-un număr de proteine, care alcătuiesc homo- și heterodimeri, pentru a forma factorul activ de transcripție¹¹.

Deoarece citokinele proinflamatorii sunt crescute în ICC, este tentant a specula că activitatea NF-kB este crescută, de asemenea, în respectivele celule. Într-adevăr, țesutul miocardic al pacienților cu ICC relevă activarea NF-kB. Un studiu pe 16 pacienți cu ICC terminală, a demonstrat că mijloacele de asistență ventriculară, utilizate până la momentul transplantului, au redus semnificativ numărul nucleilor pozitivi NF-kB din cardiomiocite¹². Inimile sănătoase nu exprimă în mod normal NF-kB la o valoare detectabilă. În lumina acestor date s-a speculat că NF-kB este implicat în ceea ce este cunoscut ca "remodelare reversă" a inimii în timpul tratamentului cu astfel de dispozitive de asistență.

IL-10 este una dintre cele mai importante citokine antiinflamatorii. Este cunoscută că deprimă producția de TNF α , IL-1 și IL-6. Aceasta a fost confirmată prin stimularea cu lipopolizaharide a celulelor mononucleare sangvine periferice de la bolnavii cu ICC¹³. În plus, IL-10 limitează producția de oxid nitric (NO) derivat din macrofage și a radicalilor liberi de oxigen. IL-10 amplifică eliberarea TNFR solubil, care

contribuie la reducerea activității TNF α . IL-10 exercită, în ICC efecte cardioprotectoare și imunoreglatoare.

Proteina C reactivă (CRP) este produsă în ficat, fiind în același timp marker și mediator al procesului inflamator. Relativ recent, un grup de cercetători au determinat valorile CRP la 188 pacienți cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică¹⁴. Toți pacienții au avut fracții de ejeție a ventriculului stâng < 40%. Acei pacienți care au murit în timpul unei perioade de urmărire de 5 ani, au avut concentrații semnificativ mai mari de CRP, comparativ cu cei care au supraviețuit. Creșterea nivelului de CRP are numeroase consecințe detrimentală în ICC. Se reduc nivelele de NO și neoangiogenaza, pe de o parte, iar pe de altă parte se accentuează apoptoza celulelor endoteliale, în condițiile creșterii nivelului de endotelină 1, a receptorilor angiotensinei II tip 1, PAI-1, MCP-1, NF-kB și a moleculelor de adeziune. Nivele ale CRP-ului ≥ 5 mg/l cresc riscul ICC de trei ori, iar dacă se asociază cu valori crescute de TNF α și IL-6, de patru ori¹⁴.

Moleculele de adeziune sunt receptori exprimați pe suprafața celulară, care reglează interacțiunile celulare cum ar fi legarea leucocitelor una de alta, de celulele endoteliale sau de matricea extracelulară. Au fost descrise trei familii diferite de molecule de adeziune și toate trei s-au dovedit a fi implicate în bolile cardiovasculare. Prima familie este reprezentată de superfamilia imunglobulinelor, care conține un număr destul de mare de molecule de adeziune, din care un rol important îl dețin molecula-1 de adeziune intercelulară (ICAM-1), ICAM-2, ICAM-3, molecula-1 de adeziune vasculară (VCAM-1). A doua familie-integrinele - mediază aderența leucocitelor și a trombocitelor la endoteliul vascular. Printre acestea, pot fi amintite antigenul-1 asociat funcției limfocitare (LFA-1) și glicoproteina IIB/IIIa. A treia familie-selectinele-sunt implicate în adeziunea leucocitelor de endoteliul activat. Aceste interacțiuni, sunt mediate mai ales de selectina leucocitară (L-selectina), selectina plachetară (P-selectina) și cea endotelială (E-selectina). Deoarece activarea imună este o descoperire importantă în patogeneza ICC este tentant a se specula că interacțiunea dintre celulele endoteliale, leucocite și posibil plachete este de o importanță deosebită în această condiție. O creștere progresivă a ICAM-1 solubil plasmatic în raport cu severitatea ICC s-a identificat într-un grup de 102 pacienți cu ICC¹⁵. Pe lângă aceasta, s-a observat o corelație negativă semnificativă între fracția de ejeție a ventriculului stâng și ICAM-1 solubil, astfel că aceste valori pot prezice, independent, supraviețuirea. Concentrații serice crescute s-au demonstrat, de asemenea, pentru alți markeri solubili cum sunt VCAM-1, P-selectina și E-selectina¹⁶. Interesant, numai concentrațiile VCAM-1 au scăzut după transplantul cardiac. Miocardul insuficient însuși realizează o expresie crescută a ICAM-1 și LFA-1¹⁷. TNF α induce moleculele de adeziune.

Aceste citokine ar putea fi dovada infiltrației celulare mononucleare în miocard, care a fost raportată în ICC.

Rolul **oxidului nitric (NO)** în ICC este complex. Pe de o parte, lipsa NO duce la distrucție endotelială cu consecințele sale detrimentală incluzând alterarea perfuziei tisulare, ischemia miocardică și remodelarea vasculară. Pe de altă parte, concentrațiile mari de NO, care s-au observat în miocardul insuficient, pot cauza pierderea miocitelor și inhibă contractilitatea miocitară¹⁸. În timp ce concentrațiile scăzute (fiziologice) de NO au efecte benefice, concentrațiile înalte (patologice), posibil mediate de către iNOS, par a fi detrimentală. NO indus prin citokine are de asemenea efecte cronotrope negative și este capabil de activitate trigger a apoptozei. Într-adevăr, expresia înaltă a genei iNOS este asociată cu fracție de ejeție a ventriculului stâng scăzută, dar nu cu severitatea clinică a insuficienței cardiace^{19,20}. **Prognosticul ICC** rămâne rezervat, deși introducerea **IECA** (reducerea inflamației și stresului oxidativ), a **betablocantelor** (reducerea TNF α , IL-6, ameliorarea funcției ventriculului stâng și VO₂max) și **blocanților receptorilor angiotensinei II** (reducerea CRP) a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea. Abordările recente fiziopatologice ale ICC întrevăd ținte promițătoare pentru terapii viitoare. Totuși, rezultatele preliminare din primul trial al unei game mai largi de contrabalansare a

activității TNF α au fost mai degrabă dezamăgitoare. Abordări ale altor posibile ținte terapeutice sunt numai la început.

Antagonismul TNF α cu etanercept și infliximab a fost abordat terapeutic în ultimii ani. Relativ recent, două trialuri programate pentru a investiga impactul terapeutic al antagonismului TNF α in vivo au fost oprite prematur. Aceste trialuri au testat două abordări diferite de atenuare a efectelor detrimentală ale TNF α .

Etanerceptul este o proteină realizată prin inginerie genetică de fuzine a TNFR-2, cu FcIgG1 care îl leagă de TNF α și inactivează funcțional această citokină. Un studiu pilot, mic, dublu orb, controlat placebo pe 18 pacienți cu ICC severă a condus la rezultate promițătoare²¹. În urma acestui studiu a fost proiectată o gamă largă de trialuri clinice pe două continente. În America de Nord trialul numit RENAISSANCE (randomized etanercept North American Strategy to Study antagonism of cytokines) și trialul european RECOVER (research into etanercept: cytokine antagonism in ventricular dysfunction) au recrutat un număr total de 2048 pacienți cu ICC, mulți dintre aceștia cu suferință ușoară spre moderată. Analiza combinată a acestor două trialuri a fost numită RENEWAL (randomizat etanercept world-wide evaluation). Criteriile de includere în loturi au constat în: fracție de ejeție a ventriculului stâng < 30%, test de mers 6 minute pe plan drept < 375 m și simptome stabile la tratamentul convențional pentru cel puțin două luni. End points-urile primare (deces sau spitalizare din cauza ICC) nu au fost diferite între cele două grupuri²². End points-urile secundare (mortalitatea de orice cauză) nu au diferit, de asemenea, între cele două grupuri. Curbele de supraviețuire s-au suprapus pe de-a întregul primului an de tratament. Toate trei trialurile au fost oprite din motive de siguranță a comisiei de monitorizare (pentru lipsa efectelor pe deces și spitalizare pentru ICC) și pentru un trend spre rezultate nefavorabile, la doze mai mari, timp mai îndelungat sau terapie concurentă cu betablocante²³.

Trialul ATTACH (anti-TNF α therapy against chronic heart failure) a înrolat 150 pacienți cu ICC pentru a investiga impactul tratamentului cu **infliximab** (remicade), un anticorp monoclonal umanizat care leagă atât TNF α solubil cât și cel membranar²⁴. În trialul ATTACH, la 14 săptămâni de la inițierea terapiei cu infliximab, CRP și IL-6 au scăzut, iar fracția de ejeție a ventriculului stâng a crescut (fără realizarea unei ameliorări clinice). La 28 săptămâni, la 31% din bolnavii ce au primit infliximab s-a observat o înrăutățire, cu creșterea spitalizărilor pentru ICC, mai ales la doze mari. Concluzia acestor trialuri ar fi nu ideea unei terapii țintite antiinflamatorii, ci a unei terapii de imunomodulare.

Statinele pot îmbunătăți prognosticul bolii cardiace ischemice, inclusiv al ICC. Sunt bine cunoscute efectele pleiotrope ale statinelor. Îmbunătățesc funcția endotelială prin inducerea transcripției genei cNOS²⁵. Reduc producția vasculară de specii reactive de oxigen. Reduc valorile CRP după infarctul miocardic și în hipercolesterolemie. Statinele ar putea descrește producția de TNF α , IL-1, IL-6 de către macrofage²⁶. Studii prospective sunt necesare pentru a evalua efectele tratamentului cu statine în ICC. Dozele necesare pentru a se atinge efectele dorite ar putea fi mai scăzute decât celea necesare pentru tratamentul hipercolesterolemiei²⁶.

Inhibitorii de fosfodiesterază (pimobendanul – în experiment) inhibă de asemenea producția de citokine, soldată cu reducerea nivelurilor IL-6, IL-1 β și TNF α . Nu în ultimul rând imunglobulina i.v. poate contribui, potențial, la restaurarea balanței inflamatorii, în ICC.

În ultimii ani s-au efectuat mai multe cercetări în domeniul activării mecanismelor imun-inflamatorii în ICC. Citokinele proinflamatorii sunt, alături de CRP, implicate în patogeneză, progresia și prognosticul ICC, markerii inflamației fiind predictorii de mortalitate mai puternici decât factorii tradiționali, cum ar fi clasele NYHA, fracția de ejeție și VO₂ max.. Nivelele plasmatice ale markerilor inflamației în ICC se corelează cu gravitatea acesteia. Inflamația reprezintă nu numai un mecanism

patogenetic în ICC, ci și o țintă terapeutică, nu directă, ci într-un cadru mai larg, de tip imunoreglator și/sau imunomodulator.

Bibliografie

1. ANKER SD, VON HAEHLING S.: Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90:464-470.
2. MANN DL.: Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002; 91:988-98.
3. MATSUMORI A, YAMADA T, SUZUKI H, et al.: Increased circulating cytokines in patients with myocarditis cardiomyopathy. *Br.Heart J* 1994; 72:561-6.
4. TSUTAMOTO T, HISANAGA T, WADA A et al.: Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:391-8.
5. LEVINE B, KALMAN J, MAYER L et al.: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323:236-41.
6. BOLGER AP, ANKER SD.: Tumor necrosis factor in chronic heart failure: a peripheral view an pathogenesis, clinical manifestation and therapeutic implications. *Drugs* 2000; 60:1245-57.
7. VAN HAEHLING S, JANKAWSKA EA, ANKER SD.: Tumor necrosis factor-alpha and the failing heart: pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Res Cardiol* 2004; 99:18-28.
8. FERRARI R, BACHETTI T, CONFARTINI R et al.: Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92:1479-86.
9. RAUCHHAUS M, DOEHNIER W, FRANCIS DP, et al.: Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102:3060-7.
10. SETA Y, SHAN K, BAZKURT B et al.: Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail* 1996; 2:243-9.
11. ANNIKA LINDE, DEREK MOSIER, FRANK BLECHA, TONATIUH MELGAREJO.: Innate immunity and inflammation – New frontiers in comparative cardiovascular pathology. *Cardiovascular Research* 2007; 73:26-36.
12. GRABELLUS F, LEVKAU B, SOKOLL A et al.: Reversible activation of nuclear factor-kappa β in human end-stage heart failure after left ventricular mechanical support. *Cardiovasc Res* 2002; 53:124-30.
13. BOLGER AP, SHARMA R, VAN HAEHLING S et al.: Effect of interleukin-10 on the production of tumor necrosis factor-alpha by peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic failure. *Am J Cardiol* 2002; 90:384-9.
14. KANEKO K, KANDA T, YAMAUCHI Y et al.: C-reactive protein in dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1999; 91:215-9.
15. TSUTAMOTO T, HISANAGA T, FUKAI D et al.: Prognostic value of plasma soluble intracellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76:803-8.
16. ANDREASSEN AK, NORDAY I, SIMONSEN S et al.: Levels of circulating adhesion molecules in congestive heart failure and after heart transplantation. *Am J Cardiol* 1998; 81:604-8.
17. DEVAUX B, SCHOLZ D, HIRCHE A et al.: Up regulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:470-9.
18. DREXLER H, HORNIG B.: Endothelial dysfunction in human disease. *J Mal Cell Cardiol* 1993; 31:51-60.

19. SATOH M, NAKAMURA M, TAMURA G et al.: Inductible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α in myocardium in human dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:716-24.
20. HEYMES C, VANDERHEYDEN M, BRONZWOER JG et al.: Endomyocardial nitric oxide synthase and left ventricular preload reserve in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99:3009-16.
21. DESWAL A, BAZKURT B, SETA Y et al.: Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999; 99:3224-6.
22. ANKER SD, COATS AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE ? The significance of the results od RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002; 86:123-30.
23. ANKER SD.: Anti-tumor necrosis factor- α therapy in chronic heart failure-what went wrong ? In: McMurray JJ, Pfeffer MA, eds. *Heart failure updates*. London: Martin Dunitz, 2003:201-13.
24. CHUNG ES, PACKER M, LO KH et al.: Randomized , double-blind, placebo controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107:3133-40.
25. VON HAEHLING S, ANKER SD, BASSENGE E.: Statins and the role of nitric oxide in chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2003; 8:99-106.
26. RARAUCHHAUS M, COATS AJ, ANKER SD.: The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356:930-3.

Inflammatory mediators in chronic heart failure – from research to clinic interest

S. N. BLAGA

Summary

Activation of immune-inflammatory mechanisms plays an major role in the ventricular remodeling and progression of chronic heart failure. Pro-inflammatory cytokines, especially that of tumor necrosis factor α , interleukin 6 and 1, as well as C reactive protein, nuclear factor κ B and adhesion molecules, exacerbate haemodynamic abnormalities and exert detrimental effects on the heart. In chronic heart failure with proven inflammatory status, the immune-inflammatory activation represents not only a pathogenetic mechanism, but a therapeutic target to.

Keywords: chronic heart failure, immune-inflammatory activation

RISCURI PROFESIONALE ÎN MEDIUL SPITALICESC

MONICA EȘANU¹, DIDI SURCEL²

¹Inspectoratul Teritorial de Muncă Cluj

²Institutul de Sănătate Publică Cluj

Rezumat

Riscul profesional este o problemă de larg interes și unanim recunoscută ca realitate. De-a lungul timpului însă, riscurile la care s-a expus personalul medico-sanitar au fost subestimate, neglijate chiar. Toate grupurile profesionale din sectorul sanitar pot fi expuse la riscuri: personalul medico-sanitar, personalul auxiliar, precum și o gamă largă de specialiști, (chimiști, biologi, fizicieni, psihologi etc.) care lucrează în laboratoare, farmaciile de spital, etc.

Principalele categorii de riscuri profesionale în unitățile sanitare sunt: agenții biologici profesionali: micro-organismele, virusuri (HIV, VHB, VHC), substanțe chimice (gaze de anestezie, antibiotice, antineoplazice, dezinfectanți), radiațiile ionizante, suprasolicitarea osteo-musculo-articulară, ortostatism prelungit, munca în schimburi, ritmul de lucru, munca de noapte, violență din partea publicului, riscuri psiho-sociale, situații traumatice, organizarea muncii, accidente de muncă, etc.

Un management eficient al riscurilor profesionale din organizațiile care oferă îngrijiri de sănătate populației, este benefic nu numai pentru lucrătorii din acest sector, prevenind apariția accidentelor de muncă și a bolilor profesionale, dar și pentru orice persoană care primește un tratament, permițând totodată reducerea costurilor.

Cuvinte cheie: riscuri profesionale, sector sanitar.

Aproximativ 10% din angajații Uniunii Europene lucrează în domeniul sănătății și protecției sociale, un mare număr dintre aceștia desfășurându-și activitatea în spitale. Această situație face ca sectorul sanitar să fie unul dintre cele mai mari sectoare de muncă din Europa, acoperind o gamă largă de profesii diverse.

Conform statisticilor europene, accidentele de muncă și bolile profesionale din sectorul sanitar sunt cu 34% mai frecvente decât media la nivelul Uniunii Europene, iar sectorul sanitar deține locul al doilea în ceea ce privește incidența afecțiunilor musculo-scheletice, după sectorul construcțiilor.

Toate grupurile profesionale din sectorul sanitar pot fi expuse la riscuri: personalul de îngrijire medico-sanitar care lucrează în serviciile de urgență, chirurgie, ATI, ginecologie, anatomie patologică, laborator, stomatologie, medici, asistenți, tehnicieni, infirmieri, studenți; personalul auxiliar, administrativ, precum și o gamă largă de specialiști: chimiști, biologi, fizicieni, psihologi etc, care lucrează în laboratoare, farmaciile spitalelor, etc.

Principalele categorii de riscuri profesionale în unitățile sanitare sunt :

- Agenții biologici profesionali: micro-organismele, virusuri (HIV și hepatita B,C)
- Substanțele chimice: gaze de anestezie, antibiotice, antineoplazice, dezinfectanți, etc
- Radiațiile ionizante, radiații nonionizante

- Factori ergonomici: suprasolicitarea osteo-musculo-articulară, poziții vicioase în timpul efectuării de activități ce presupun eforturi fizice de ridicare și transport al bolnavilor, ortostatism prelungit, etc
- Munca în schimburi, ritmul de lucru, munca de noapte
- Riscuri psiho-sociale, situații traumatice, organizarea muncii, relațiile cu colegii
- Violența din partea publicului
- Accidentele de muncă: căderi, tăieturi, înțepături de ac, șocuri electrice, etc(1)

Agenți biologici

Riscul contaminării cu **agenți biologici** se realizează fie datorită contactului direct cu omul bolnav, fie indirect prin contaminare cu diverse produse patologice, sânge, spută, urină, secreții faringiene, lichid de ascită, lichid cefalorahidian, în timpul efectuării consultațiilor de specialitate, recoltării produselor biologice, administrării tratamentelor orale și parenterale, îngrijirii pacienților, etc.

În cursul efectuării acestor activități personalul este expus riscului de îmbolnăvire prin contagiune cu agenții etiologici ai bolilor infecto-contagioase (virusuri, bacterii, micoplasme, chlamidii, etc) care se pot transmite pe cale aeriană, cutanată, parenterală.

S-au constatat un număr mare de cazuri de îmbolnăviri datorate contagiunii cu bacilul Koch la personalul din clinicile de pneumoftiziologie și secțiile TBC din spitale.

Personalul de îngrijire poate fi afectat de virusul herpetic (stomatologie, odontologie, ORL, reanimare), epidemiile de scabie, etc.(2)

Orice expunere accidentală la sânge, la un lichid biologic contaminat cu sânge sau la un fluid care poate să conțină agenți patogeni transmisibili prin sângele uman, care presupune lezarea tegumentelor (tăietură, înțepătură), sau proiectarea pe mucoase, tegumente lezate reprezintă un **accident prin expunere la sânge (AES)**. Prin sânge înțelegem: sânge integral, plasmă, ser sau alte componente din sângele uman.

AES sunt frecvente la personalul de îngrijire medico-sanitar, personal expus unui risc continuu de contaminare cu agenți patogeni transmisibili prin sânge. Riscul infecției este funcție de mai mulți factori: natura agentului patogen, tipul de expunere și durata expunerii, cantitatea de sânge implicate în expunerea accidentală, nivelul viremiei din sângele sursei de infecție în momentul expunerii. Deși există peste 50 agenți patogeni transmisibili prin sânge, virusuri, bacterii și fungi, riscul de contaminare infecțioasă este dominat de hepatita virală B, C și HIV, iar consecințele înțepăturilor accidentale cu ace de seringă folosite sunt atât de ordin fizic cât și emoțional

Agenți alergizanți și iritanți

Riscurile la adresa aparatului respirator, a tegumentelor, și mucoaselor sunt destul de numeroase și se datorează deficiențelor de ventilație a sălilor de operație, sălilor de tratament, sau după efectuarea operațiilor de dezinfecție, curățenie.

Formaldehida, glutaraldehida, oxidul de etilen se utilizează pentru sterilizarea la rece a instrumentarului, ca agenți de îmbalsămare, etc. Ele au puternice proprietăți iritante cutaneo-mucoase, putând induce astmul bronșic, eczeme alergice de contact, efecte asupra sistemului nervos, efecte iritative ale ochilor, gâtului și plămânilor, tuse, dureri toracice, cefalee. Utilizarea numeroaselor tipuri de săpun și antiseptice stă la originea a numeroase dermatite de contact iritative sau alergice.

Angajații sectorului sanitar riscă să fie afectați de alergii la latex datorită utilizării mănușilor de protecție. Reacțiile alergice includ senzația de prurit tegumentar, afecțiuni la nivelul nasului, sinusurilor și ochilor, apariția astmului bronșic, și chiar

șocuri anafilactice intraoperatorii. Sensibilizări au fost semnalate la acceleratorii de vulcanizare a cauciucului și la antioxidanți.

Cazuri de sensibilizare au fost constatate la unele antibiotice, neuroleptice și la instrumente metalice care conțin crom, nichel, cobalt. Mănușile de cauciuc nu oferă protecție față de sensibilizanții metalici, eficiente fiind doar cele confecționate din material plastic.(3)

Medicamente antineoplazice

În serviciile de oncologie și nu numai, personalul sanitar manipulează medicamente antineoplazice în locuri de muncă special amenajate. Foarte multe antineoplazice pot interfera cu materialul genetic, putând induce mutații în celulele somatice și germinale. Transformarea malignă a celulelor rezultă în general în urma unor mutații, deci aceste substanțe sunt potențial cancerigene. Pătrunderea în organism se face pe cale respiratorie (inhalație aerosoli), fie pe cale cutanată (prepararea injecțiilor cu citostatice). S-a observat o creștere a numărului de aberații cromozomiale, limfocitare la asistentele și infirmierele care manipulează citostatice.

Unii autori au încercat o asociere între creșterea frecvenței avorturilor și expunerea profesională la medicamentele antineoplazice în primul trimestru de sarcină.(4,5)

La prepararea cisplatinei au fost descrise pusee urticariforme și eczeme. Căderi ale părului și dispnee de tip astmatiform au fost descrise la manipularea ciclofosfamidei, iar fibrozele pulmonare au fost raportate după manipularea bleomicinei.(6,7)

Personalul care lucrează în sălile de operație poate fi expus în mod cronic la mici cantități de **gaz anestezic**. Aceste gaze acționează asupra SNC, rinichiului, ficatului, hepatita toxică la halotan fiind o boală profesională recunoscută. Studii efectuate asupra unor anesteziști și infirmiere din sălile de operație au arătat o prevalență crescută a cefaleei

Manevrarea manuală și pozițiile de lucru vicioase sunt prezente în timpul asistării pacienților. Categoriile de personal expuse sunt: infirmieri, femei de serviciu, brancardieri, asistente medicale.

Durerea de spate, („low-back pain”) acută sau cronică, sciatalgia, lumbago-ul sunt frecvente și se datorează în principal unor posturi nefiziologice, efectuării unor eforturi de ridicare, cu trunchiul în poziție de anteflexie (ridicarea bolnavilor, schimbarea paturilor, împingerea cărucioarelor, manevrarea mopurilor, etc).

Pozițiile obositoare, ortostatismul prelungit se regăsesc la personalul din sălile de chirurgie, laboratoarele medicale, cabinetele de stomatologie, etc.(8)

Studiile au arătat că problemele **psihosociale**, violența din partea publicului, intimidările din partea unor colegi de lucru sunt frecvente în sectorul sanitar. Agresiunile din partea bolnavilor la adresa infirmierelor și asistentelor sunt relativ frecvente, dar rareori ajung la violență. Ele apar mai ales în serviciile de urgență și psihiatrie.

Confruntarea cu durerea sau cu moartea pacienților, lipsa de autonomie și monotonia sarcinilor de la anumite locuri de muncă, absența lucrului în echipă, munca în colectivități izolate, absența sprijinului din partea colegilor sunt factori suplimentari de stres.

Munca de noapte este o sursă frecventă de insomnii, tulburări de memorie, iritabilitate. Poate apărea deseori un sentiment de singurătate. Aceste manifestări apar pe fondul unei stări de oboseală generală și/sau în contextul unui abuz de medicamente.

Munca în schimburi, cu gărzi de noapte, mai ales în cazul chirurgiei de urgență, poate cauza o serie de probleme de sănătate. În acest sens, măsurile de ținere sub control și de prevenire vor include ameliorarea programului de lucru.

Radiații ionizante sunt utilizate în scop diagnostic și terapeutic pentru radiografii, scanări, explorări izotopice, radioterapie externă. Expunerea la radiațiile ionizante se asociază cu apariția leucemiei, radiodermitelor. Expunerea la doze mari de radiații ionizante determină sindromul acut de iradiere, care cuprinde efecte a căror tip și severitate depind de doză, distribuția corporală și durata expunerii.

Radiațiile nonionizante

Radiațiile electromagnetice de radiofrecvență și microundele pot fi absorbite de țesuturile corpului uman și transformate în căldură. Efectul termic depinde de suprafața expusă, durata expunerii, intensitatea sursei radiante, adâncimea penetrării și caracteristicile țesuturilor expuse. Locurile de muncă expuse sunt cele din unitățile de fizioterapie care utilizează diatermia ca procedură terapeutică și pot produce manifestări termice la nivel cutanat, sindromul de „ochi roșu”, iar manifestările clinice non termice nu se cunosc deocamdată, menționându-se doar „stres-ul posttraumatic” caracterizat prin labilitate emoțională și insomnie persistentă

Radiațiile ultraviolete se utilizează în cabinetele medicale pentru diagnostic și tratament (dermatologie), în laboratoare pentru analize și sinteze chimice cu UV, în spitale, săli de operație datorită proprietăților germicide. Efectele supraexpunerii la radiații UV sunt prezente la nivelul tegumentelor (arsuri cutanate, reacțiile fotosensibilizante, leziuni precanceroase) și globului ocular (fotokeratoconjunctivită, cataractă, leziuni retiniene și uveale, melanom)

Radiațiile laser utilizate pentru tratamente chirurgicale pot produce arsuri ale tegumentelor și ochilor de diferite grade de severitate(9)

Se poate concluziona că în mediul spitalicesc datorită gamei largi de condiții de muncă, multitudinii de activități desfășurate, riscurile profesionale sunt numeroase, și de aceea identificarea și evaluarea riscurilor în cadrul unui management eficient al sănătății și securității în muncă reprezintă elementele esențiale de prevenire și reducere a expunerii angajaților din sectorul sanitar la riscuri profesionale.

În acest sens se impune existența unui sistem de **management integrat** al sănătății și securității în muncă, implementarea unei politici de prevenire și de evaluare a riscurilor; instruirea; consultarea angajaților; existența serviciilor de prevenire și protecție dispunând de resurse corespunzătoare, integrarea securității și sănătății în muncă în alte procese de gestiune, cum sunt achiziția și licitarea contractelor. Evaluarea riscurilor va ține cont de toate pericolele existente și va fi urmată de adoptarea de măsuri tehnice, organizatorice necesare pentru eliminarea și reducerea riscurilor existente.

Consultarea angajaților și implicarea activă a reprezentanților acestora, de exemplu, prin intermediul comitetelor de sănătate și securitate în muncă, reprezintă elemente importante ale reușitei **managementului sanitar**.(10,11)

Bibliografie

1. NIOSH/Health Care Workers Guidelines/,1998
2. Hotărârea nr. 1092 din 16 august 2006 privind protecția lucrătorilor împotriva riscurilor legate de expunerea la agenți biologici în muncă.
3. COCĂRLĂ A., TEFAS L., PETRAN M., *Manual de Medicina Muncii*, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca 2000
4. SURCEL D - Medicamentul antineoplazic, factor de risc în expunerea profesională - *Rev. Română de Medicina Muncii*, 2002, Vol.52, Nr. 1, 1531- 1538
5. SORSA M, PYY L, SALOMAA S, NYLUND L, YAGER JW – Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mut.Res*,1988, 204, 465 – 479

6. SESSINK P., BOER KA, SCHEEFHALS APH, ANZION RBM, BOS RP- Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and iphosphamide in urine of exposed workers, *International Archives of Occupational and Environmental*, 1992, 64: 105- 112
7. Hotărârea nr. 1093 din 16 august 2006 privind stabilirea cerințelor minime de securitate și sănătate pentru protecția lucrătorilor împotriva riscurilor legate de expunerea la agenți cancerigeni sau mutageni la locul de muncă.
8. Hotărârea nr. 1051 din 9 august 2006 privind cerințele minime de securitate și sănătate pentru manipularea manuală a maselor care prezintă riscuri pentru lucrători, în special de afecțiuni dorsolombare.
9. OARGĂ M., *Medicina Muncii*, Ed. Med. Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca 2006,68-74,114-147
10. DARABONȚ A, PECE S, DĂSCĂLESCU A, *Managementul Securității și Sănătății în muncă*, 2001
11. Legea Sănătății și Securității în muncă nr.319/2006

Work hazards healthcare

MONICA EȘANU, DIDI SURCEL

Summary

The professional risk is a problem of wide interest and unanimous admitted as reality.

In time, the risks, to which medico-sanitary staff has been exposed, have been almost underestimated, neglected. All the professional groups, from sanitary field, can be exposed to risks: medico-sanitary staff, auxiliary staff, as well as a large scale of specialists (chemists, biologists, physicists, phychologists) those who works in laboratories, pharmacies, etc.

The main categories of professional risks in sanitary unities are: professional biological agents: micro-organisms, viruses (HIV, VHB, VHC), chemical substances (antibiotics, anaesthesia gases, antinoeplastique agents, desinfectants) ionizationed radiations, the oversolicitation musculo-scheletics, vicious positions, the work in shifts, the rithm of work, the work by night, the public violence, the psiho-social risks, traumatical situations, organization of work, accidents. etc.

An efficient management of professional risks from the units that offer attendance for population is good not only for the workers in this field, averting the work accidents and professional ills, but also for every person who follow a treatment, in this way being possible a costs decrease.

Keywords: work hazards healthcare, healthcare worker

CARDIOPATIA BOLNAVILOR HEMODIALIZAȚI CRONIC: CADRUL NOSOLOGIC

F. CIOVICESCU, C. DUNCEA, D. RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, N. CONSTANEA¹

Clinica Medicală V, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

¹Clinica Chirurgie V, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Ateroscleroza este frecventă la bolnavii dializați, însă evaluarea acesteia nu evidențiază întotdeauna diferențe notabile față de populația non-uremică. Totuși, morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară ating cote impresionante la uremici, fără a putea fi implicată doar ischemia coronariană. Pe lângă cardiopatia ischemică, s-a demonstrat intervenția mai multor factori etiopatogenetici, afectarea cardiacă din uremie fiind una mult mai complexă, relativ specifică insuficienței renale cronice. Cardiopatia dializaților reprezintă un model fiziopatologic de supraîncărcare presională și/sau volemică a ventriculului stâng, conducând la insuficiență cardiacă congestivă, accentuarea ischemiei miocardice, aritmii și moarte subită cardiacă. Hipertrofia, dilatarea și disfuncția ventriculului stâng sunt elementele centrale care definesc cardiomiopatia uremică, asociată nefropatiilor în stadiul terminal. Hemodializa intervine în etiopatogeneza acesteia și influențează performanța cardiacă, în funcție de statusul cardiac preexistent și în legătură cu o serie de factori peridialitici.

Cuvinte cheie: cardiomiopatie uremică, hipertrofie ventriculară stângă, ischemie miocardică, insuficiență cardiacă congestivă, hemodializă.

Introducere

Studiile epidemiologice au arătat că incidența deceselor de cauză cardiovasculară este de până la 10 ori mai mare la pacienții uremici, în special la dializați, comparativ cu populația generală de aceeași vârstă. Mortalitatea cardiovasculară se datorează nu numai ischemiei acute coronariene, ci și insuficienței cardiace și morții subite cardiace [1]. Cardiopatia bolnavilor hemodializați cronic, cunoscută în literatură sub denumirea de *cardiomiopatie uremică*, reprezintă o entitate nosologică, considerată actual ca principala cauză de deces la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) în stadiul hemodializei cronice, alături de ateroscleroza accelerată manifestată prin cardiopatie ischemică [2].

Cadrul nosologic al cardiomiopatiei uremice

1. Definiție

Cardiomiopatia uremică este reprezentată, în esență, de hipertrofia ventriculară stângă (HVS). În contextul specific uremic (hipertensiunea arterială, malnutriția, hiperparatiroidismul secundar, produsul Ca×P crescut, dializa inadecvată etc.) și

ischemic coronarian, se manifestă prin insuficiență cardiacă congestivă (ICC), aritmii și accidente coronariene acute [3].

Asociații HVS, se descrie fibroza interstițială miocardică de diverse grade. Apariția acesteia se produce prin activarea fibroblaștilor de către produșii finali de glicozilare acumulați în uremie. Parathormonul (PTH) favorizează fibroza interstițială, la fel ca și angiotensina II, aldosteronul, catecolaminele și ischemia [4].

2. Epidemiologie

HVS este frecventă la bolnavii cu IRC, apare precoce și progresează la dializați, inclusiv la cei normotensivi. HVS fără dilatarea VS se întâlnește mai frecvent la vârstnici, diabetici, hipertensivi, precum și la coronarieni. Dilatarea VS fără hipertrofie a fost observată la bărbații de vârstă înaintată cu nivele crescute ale fosfaților și cu hipoalbuminemie. Anemia reprezintă un factor de risc atât pentru dilatarea VS, cât și pentru HVS excentrică, cu evoluție spre ICC. Dilatarea VS ar reprezenta un marker al supraîncărcării volemice cronice și/sau al malnutriției, corelate cu uremia severă prelungită [1, 5].

Pacienții dializați dezvoltă ICC „de novo” în proporție de circa 7% /an, favorizată de vârstă, gradul de anemie, hipoalbuminemie și HTA. Disfuncția diastolică a VS este frecventă, fiind evidențiată la 50-60% din pacienții uremici. Disfuncția sistolică a VS, diagnosticată ecocardiografic la apx. 15% din pacienți după inițierea dializei, se corelează cu ischemia miocardică, dilatarea VS și/sau HVS [1, 6].

3. Etiologia: este multifactorială. Dezvoltarea HVS necesită intervenția factorilor de risc timp îndelungat. O parte dintre aceștia acționează încă din stadiul predialitic astfel că, la inițierea dializei, HVS și/sau disfuncția miocardică sunt uneori deja constituite [7]. În această categorie, se acordă importanță majoră HTA preexistente, diabetului zaharat și ischemiei coronariene. De cealaltă parte, la dializați, factorii de risc sunt reprezentați de:

- suprasarcina de volum a VS: retenția hidrosalină cronică din IRC, fistula arterio-venoasă, dializa inadecvată, anemia.
- suprasarcina de presiune a VS: HTA, stenoza aortică calcifică, ateroscleroza generalizată.
- alți factori: hiperparatiroidismul secundar, malnutriția/hipoalbuminemia, ischemia miocardică, disfuncția endotelială. Există dovezi pentru rolul microelementelor în geneza CMP specifice din uremie, cum sunt deficitul de seleniu și zinc sau supraîncărcarea cu cobalt [8].

a) *HTA:* reprezintă cel mai important factor de risc pentru HVS, dilatarea VS, cardiopatia ischemică și ICC [9]. Independent de valorile TA, prezintă importanță variabilitatea ritmului circadian al TA. Bolnavii uremici dializați au tendința de evoluție spre profilul „non-dipper” (absența scăderii nocturne a TA). Masa VS se corelează invers cu scăderea nocturnă a TA [10]. În plus, s-a demonstrat că acest profil induce progresia spre dilatație a HVS, independent de valorile TA. La bolnavii tratați prin hemodializă, forma sistolică a HTA este cea mai frecventă și se constituie ca factor de risc independent pentru HVS. HVS apare însă și la dializații normotensivi, datorită complianței aortice scăzute [11].

b) *Diabetul zaharat:* intervenția în geneza CMP uremice se realizează începând din etapa predialitică, prin favorizarea HVS. În această etapă, diferențierea de CMP diabetică este dificilă. La dializații diabetici, apariția ICC de novo și progresia modificărilor ecocardiografice (HVS, dilatarea VS) nu diferă semnificativ față de nedietici, în schimb cardiopatia ischemică se manifestă mai frecvent [12].

c) *Anemia:* este un factor de risc pentru insuficiența cardiacă de novo și pentru decesul precoce la dializați. Riscul de mortalitate cardiovasculară la dializați crește cu cel puțin 18%, pentru fiecare gram de hemoglobină în minus [13]. Numeroase studii au demonstrat influența anemiei asupra geometriei cordului: dilatarea VS, dar și HVS compensatorie. Corecția gradului de anemie cu eritropoietină induce regresia HVS și a

volumului VS, precum și creșterea toleranței miocardului la ischemie, încetinind astfel progresia CMP uremice [1, 14].

d) Fistula arterio-venoasă: se caracterizează prin rezistență vasculară scăzută și creșterea întoarcerii venoase. Debitul cardiac crește proporțional cu diametrul fistulei. Astfel, debitul prea mare al fistulei favorizează dilatarea VS și apariția insuficienței cardiace [15].

e) Supraîncărcarea volemică: intervine în dezvoltarea HVS excentrice. Dializa cu ultrafiltrare reduce volumul VS. Limitarea dilatării VS s-ar putea astfel obține prin ședințe prelungite de dializă, cu scopul reducerii greutății corporale. Monitorizarea menținerii sub control a hipervolemiei se poate efectua prin măsurarea ecocardiografică a diametrului venei cave inferioare [16].

f) Hiperparatiroidismul secundar: studii anatomice la animale și om au arătat că HVS se asociază cu fibroza interstițială miocardică. La uremici, PTH este un factor permisiv pentru acest proces, favorizând în plus alterarea metabolismului cardiac și ischemia miocardică [17]. De asemenea, PTH induce calcifieri vasculare, valvulare și intramiocardice, cu consecințe importante:

- stenoza aortică calcifică și accentuarea HTA (prin scăderea elasticității vaselor mari).

- tulburările de conducere a impulsului electric, care scad performanța cardiacă.

g) Malnutriția: s-a dovedit că hipoalbuminemia $< 4g\%$ se corelează cu progresia cardiomiopatiei uremice, ischemia coronariană, insuficiența cardiacă „de novo” și creșterea mortalității cardiovasculare. Hipoalbuminemia asociază și alte carențe nutritive, cu rol potențial în geneza ATS și CMP uremice: carnitină, adenzozin trifosfat, microelemente (Fe, Zn, Cu, Se) [18].

h) Ischemia miocardică: la uremici, anomaliile de microvascularizație miocardică se produc prin scăderea densității capilarelor și îngroșarea peretelui arteriolar. Reducerea numărului de capilare, în condițiile HVS, crește distanța difuziunii oxigenului, mecanism responsabil de ischemia celulară miocardică. Aceasta ar explica incidența înaltă a uremicilor cu simptome de cardiopatie ischemică și coronare angiografic normale. Ischemia miocardică, indiferent dacă este produsă prin afectarea coronarelor epicardice sau a microcirculației, reprezintă un factor important de evoluție spre ICC [19].

i) Acidoza metabolică din uremie și diselectrolitemiile, frecvent întâlnite la dializați, favorizează disfuncția miocardică, aritmiile sau stopul cardiac [20].

j) Disfuncția endotelială: creșterea nivelului endotelinei-1 a fost observată la pacienții cu IRC, corelată cu severitatea insuficienței renale. Bolnavii cu concentrații crescute ale endotelinei-1 au o incidență crescută a HVS și risc sporit pentru mortalitate cardiovasculară. Tratamentul cu blocante ale receptorilor de endotelină a condus la normalizarea izoenzimelor proteinkinazei C miocardice, în cazul modelelor experimentale, la animale nefrectomizate [21].

k) Deficitul de seleniu: concentrația seleniului (Se) în serul bolnavilor cu hemodializă cronică este frecvent scăzută, însă indicii ecocardiografici de performanță a VS nu diferă totdeauna semnificativ, față de cei cu valori normale ale Se [22]. Pe de altă parte, s-a demonstrat corelația pozitivă între valoarea serică scăzută a Se și fracția de eiecție a VS, la bolnavii cu CMP dilatativă dovedită [23]. Glutathion peroxidaza (GPx) este o enzimă seleniu-dependentă, cu rol în protejarea celulelor față de stress-ul oxidativ, catalizând reducerea radicalilor peroxizi, prin folosirea glutathionului ca agent reducător. Celulele tubulare proximale din rinichi sunt sursa principală a GPx plasmatică. Scăderea activității GPx plasmatică poate fi astfel utilizată pentru evaluarea stress-ului oxidativ la uremici [24]. Stress-ul oxidativ, cauzat de contactul sângelui cu membrana de dializă, declanșează mecanismele de apărare eritrocitare antioxidative. Activitatea GPx eritrocitare descrește, însă, în timpul dializei, potențând efectele stress-ului oxidativ. De aceea, suplimentarea cu Se poate fi benefică mecanismelor de apărare antioxidative [25]. Administrarea orală îndelungată a seleniului de sodiu, la sfârșitul ședințelor de dializă, a

condus la reducerea hipertrofiei septale și la ameliorarea fracției de ejeție a VS [26].

4. Patogeneză

Inițial, datorită suprasarcinii de presiune și/sau de volum, se produce HVS concentrică sau excentrică. HTA și stenoza aortică induc HVS concentrică, cu modificarea minimă a volumului VS. În paralel, apare remodelarea arterială cu scăderea distensibilității, amplificarea reflexiei undei pulsatile și accentuarea HVS, independent de valorile TA [11]. Anemia, retenția hidrosalină și fistula arterio-venoasă produc HVS excentrică, cu creșterea volumului VS. Suprasarcinile presionale și volemice continuă și în perioada de tratament prin hemodializă cronică, conducând la distrucție miocitară (prin ischemie miocardică și scăderea rezervei de flux coronarian, prin hiperparatiroidism și prin hipoalbuminemie/malnutriție), fibroză miocardică și scăderea densității capilarelor [15]. Fibroza miocardică este în special consecința suprasarcinii de presiune. Alte cauze potențiale includ ischemia, PTH, catecolaminele, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și vârsta înaintată. Fibroza extinsă alterează răspunsul compensator (HVS) la suprasarcina presională, contribuind la dilatarea VS și la apariția ICC, în special la dializații cu HPTH secundar [27].

Disfuncția VS este la început diastolică, prin scăderea complianței VS [28]. Până la 60% din pacienții uremici prezintă anomalii de relaxare și complianță a VS, indiferent de modalitatea de tratament care li se aplică [29]. Ulterior, odată cu dilatarea VS, apare insuficiența VS sistolică, prin scăderea contractilității. Activitatea simpatică crescută din uremie contribuie la dezvoltarea HTA și HVS. Disfuncția sistemului nervos simpatic induce denervarea parțială a miocardului și modificarea geometriei cordului în sistolă/diastolă, favorizând astfel disfuncția VS și apariția aritmiilor [30]. Fibroza interstițială miocardică predispozează la instabilitate electrică și la moarte subită cardiacă [31].

A fost studiată relația dintre hemodializă, modificarea undei pulsului și HVS. Distensibilitatea aortică scăzută crește viteza undei pulsului și reflexia acesteia, rezultând mărirea presiunii aortice în telesistolă, accentuarea stress-ului parietal și favorizarea HVS, chiar și la cei cu valori ale TA normale. S-a constatat că indexul de masă VS și volumul VS sunt mai mari în cazul pacienților la care ședința de hemodializă nu ameliorează aspectul undei pulsului [32].

Ischemia miocardică este produsă prin ATS coronariană, HVS (reducerea rezervei de flux coronarian) și afectarea vaselor mici coronariene (produsă de HTA, diabet zaharat, calcificări). CMP uremică și afectarea coronarelor mici sunt uneori singure responsabile pentru manifestările de ICC și ischemie coronariană, la cei cu coronare angiografic normale [1, 19].

Alterarea vasodilatației endotelium-independente, mediată de flux, semnifică scăderea elasticității arteriale și contribuie la dezvoltarea HVS la dializați, alături de alți factori patogenetici [33].

A fost observată incidența crescută a hipertensiunii pulmonare (HTP) la dializați. HTP se dezvoltă prin modificarea rezistenței vasculare pulmonare și a debitului cardiac, în patogeneza sa fiind implicate hipervolemia din boala renală terminală, hemodializa cronică și fistula arterio-venoasă [34]. Totodată, HTP este urmarea disfuncției progresive a VS, conducând la hipertrofia și dilatarea ventriculului drept (VD).

5. Morfopatologie

Macroscopic, HVS este regula, alături de care se întâlnesc diferite grade de dilatare a VS, în funcție de stadiul afecțiunii și de mecanismele patogenetice predominant implicate. HVS poate fi:

- concentrică: îngroșarea pereților și creșterea masei VS, fără modificări importante ale diametrului VS.
- excentrică: predomină dilatarea VS și crește masa VS, fără îngroșarea pereților.

- simetrică: pereții se îngroașă uniform.
- asimetrică: predomină hipertrofia septului interventricular (SIV), comparativ cu peretele posterior al VS (PPVS), raportul SIV/PPVS fiind peste 1,3 [35].

Alături de HVS, se pot întâlni diverse grade de HVD și/sau dilatare VD.

Microscopic, aspectul cel mai important îl reprezintă fibroza interstițială. Aceasta este mai accentuată decât în cazul HTA sau al diabetului zaharat, fiind independentă de gradul HVS și de prezența hemodializei [36]. S-a demonstrat, pe modele experimentale la animale, rolul permisiv al PTH în dezvoltarea fibrozei interstițiale miocardice [17].

6. Fiziopatologie

Prevalența disfuncției miocardice este crescută în momentul inițierii dializei, fiind evaluată optim prin măsurători ecocardiografice repetate. IRC în stadiul de dializă reprezintă un model fiziopatologic al supraîncărcării volemice și presionale a VS. Expresia clinică a CMP uremice este rezultatul modificărilor structurale și funcționale ale VS, în strânsă interdependență cu alterarea perfuziei coronariene [37]. Disfuncția VS se manifestă cronic prin diferite forme de insuficiență sistolică și/sau diastolică și adeseori acut, prin edem pulmonar hemodinamic. În condițiile HVS cu anomalii de relaxare, umplerea VS necompliant depinde de presiunea telediastolică atrială. Astfel, se explică episoadele de hipotensiune arterială intradialitică, precum și edemul pulmonar acut în condiții de hipervolemie, chiar dacă disfuncția sistolică a VS nu este încă instalată [38]. Un element important de întreținere și agravare a disfuncției diastolice este creșterea presiunii în pericard. Pericardita uremicilor este de obicei exudativă și se poate constitui ca urmare a intervenției mai multor mecanisme, la care se adaugă dializa inadecvată [32, 39].

ICC precoce la dializați este favorizată de cardiopatia ischemică, HTA, diabetul zaharat și vârsta înaintată. Factorii care influențează aportul și cererea de oxigen miocardic la dializați, cu apariția cardiopatiei ischemice și a ICC manifeste clinic, sunt următorii [40]:

- supraîncărcarea de volum și presională: creșterea presiunii telediastolice a VS produce scăderea perfuziei coronariene.
- HVS: crește cererea de oxigen și scade rezerva de flux coronarian.
- tahicardia (intradialitică, prin șunt arterio-venos sau datorită anemiei): scade durata diastolei și perfuzia coronariană.
- hipotensiunea din timpul hemodializei: reduce suplimentar oxigenarea miocardului.
- actul hemodializei: se poate asocia cu hipoxemie, dezechilibre electrolitice și metabolice, creșterea nivelului catecolaminelor. Aceste tulburări induc fie creșterea necesarului, fie scăderea aportului de oxigen la nivel miocardic.

Efectul hemodializei asupra performanței cardiace depinde de statusul cardiac preexistent. La pacienții cu HVS și disfuncție diastolică performanța VS scade, prin scăderea presarcinii și umplerea neadecvată a VS. În contrast, la cei cu disfuncție sistolică, în timpul dializei se produce creșterea performanței VS, prin ameliorarea presarcinii și scăderea presiunii de umplere a VS dilatat [16, 40].

Concluzii

1. Cardiomiopatia uremică este o entitate nosologică multifactorială, cu expresie clinică heterogenă, responsabilă de majoritatea deceselor de cauză cardiacă, la bolnavii dializați.

2. Denumirea „uremică” sugerează contextul specific de apariție și de manifestare clinică, și nu faptul că toxicitatea uremică este singura responsabilă de modificările întâlnite.
3. În CMP uremică, HVS joacă rolul esențial, alături de dilatarea VS și disfuncția sistolică/diastolică. Aceste elemente centrale sunt caracteristice nefropatiilor în stadiul terminal.
4. Evoluția cardiopatiei uremice depinde de intervenția unor factori potențial reversibili, cum sunt anemia, HTA și hipervolemia.
5. Ischemia miocardică este un factor important de evoluție spre ICC și de creștere a mortalității, în contextul general al afectării cardiace din uremie.

Bibliografie

1. KUNZ K, DIMITROV Y., MULLER S., CHANTREL F., HANNEDOUCHE T: Uraemic cardiomyopathy, *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13, Suppl 4, 39-43.
2. TESAR V.: Cardiovascular complications in patients with chronic renal insufficiency and chronic kidney failure, *Vnitř Lek*, 2003 May, 49(5), 383-7.
3. ECKARDT KU: Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy, *Nephrol Dial Transplant*, 1999 May, 14(5), 1317-23.
4. PARFREY PS: Cardiac disease in dialysis patients: Diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management, management of the renal patient: Experts' Recommendations and Clinical Algorithms on Cardiovascular Risk Factors, *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15, 5, S58-S68.
5. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD, KENT GM, MURRAY DC, BARRE PK: The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy, *Am Soc Nephrol*, 1995, 5, 2024-2031.
6. HARNETT JD, FOLEY RN, KENT GM, BARRE PE, MURRAY D, PARFREY PS: Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors, *Kidney Int*, 1995, 47, 884-890.
7. GREAVES SC, GAMBLE GD, COLLINS JF, WHALLEY GA, SHARPE DN: Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure, *Am J Kidney Dis*, 1994, 24, 768-776.
8. PEHRSSON K, LINS LE: Cobalt in uraemic cardiomyopathy, *Lancet*, 1978 Jul, 1, 2(8079), 51-2.
9. LOCATELLI F, COVIC A, CHAZOT C, LEUNISSEN K, LUNO J, YAQOUB M: Accorde Programme: Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients, *Nephrol Dial Transplant*, 2004 May, 19(5), 1058-68.
10. VERDECCHIA P, SCHILLACI G, GUERRIERI M: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension, *Circulation*, 1990, 8, 528-536.
11. MORITA S, ASOU T, KUBOYAMA I, TOKUNAGA K, HARASAWA Y, SUNAGAWA K: Increased characteristic impedance causes left ventricular hypertrophy in dogs, *Circulation*, 1989, II, 299.
12. FOLEY RN, CULLETON BF, PARFREY PS: Cardiac disease in end-stage renal disease, *Diabetologia*, 1997, 40, 1207-1312.
13. ZEHNDER C, ZUBER M, SULZER M: Influence of long-term amelioration of anemia and blood pressure control on left ventricular hypertrophy in hemodialyzed patients, *Nephron*, 1992, 61, 21-25.
14. O'RIORDAN E, FOLEY RN: Effects of anaemia on cardiovascular status, *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15, Suppl 3, 19-22.

15. LONDON GM, FABIANI F: Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease: echocardiographic insights. In: PARFREY PS, HAMETT JD: *Cardiac dysfunction in chronic uremia*, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1992, 117-137.
16. KOOMAN JP, WIJNEN JA, DRAAIJER P, ET AL: Compliance and reactivity of the peripheral venous system in chronic intermittent hemodialysis, *Kidney Int*, 1992, 41, 1041-1048.
17. AMANN K, NEUSUSS R, RITZ E, IRZYNIEC T, WIEST G, MALL G: Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia, *Am J Hypertension*, 1995, 8, 409-417.
18. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD, ET AL: Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease, *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7, 728-736.
19. AMANN K, WIEST G, ZIMMER G, GRETZ N, RITZ E, MALL G: Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats - a stereological study, *Kidney Int*, 1992, 42, 1079.
20. KOVACIC V, ROGULJIC L, KOVACIC V: Metabolic acidosis of chronically hemodialyzed patients, *Am J Nephrol*, 2003 May-Jun, 23(3), 158-64.
21. WOLF SC, AMEND T, RISLER T, AMANN K, BREHM BR: Influence of endothelin receptor antagonists on myocardial protein kinase C isoforms in uraemic cardiomyopathy, *Clin Sci (Lond)*, 2002 Aug, 103 Suppl 48, 276S-279S.
22. MAHER ER, SAMPSON B, CURTIS JR: Is selenium deficiency the cause of uraemic cardiomyopathy?, *Adv Exp Med Biol*, 1987, 223, 145-7.
23. OSTER O, PRELLWITZ W, KASPER W, MEINERTZ T: Congestive cardiomyopathy and the selenium content of serum, *Clin Chim Acta*, 1983 Feb, 28, 128(1), 125-32.
24. EL-FAR MA, BAKR MA, FARAHAT SE, ABD EL-FATTAH EA: Glutathione peroxidase activity in patients with renal disorders, *Clin Exp Nephrol*, 2005 Jun, 9(2), 127-31.
25. OLSZEWSKA M: The effect of hemodialysis on some parameters of the antioxidant system in the blood of patients with chronic renal failure, *Ann Acad Med Stetin*, 2004, 50(1), 41-52.
26. SAINT-GEORGES MD, BONNEFONT DJ, BOURELY BA, JAUDON MC, CEREZE P, GARD C, CHAUMEIL C, d'AUZAC CL: *Correction of selenium deficiency in patients with renal failure undergoing hemodialysis*, *Presse Med*, 1989, Jun 17, 18(24), 1195-8.
27. LONDON GM, FABIANI F, MARCHAIS SJ, ET AL: Uraemic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy, *Kidney Int*, 1987, 31, 973-980.
28. WIZEMANN V, BLANK S, KRAMER W: Diastolic dysfunction of the left ventricle in dialysis patients, *Contrib Nephrol*, 1994, 106, 106-109.
29. HIMELMANN RB, LANDZBERG JS, SIMONSON JS, ET AL: Cardiac consequences of renal transplantation: changes in left ventricular morphology and function, *Am Coll Cardiol*, 1988, 12, 915-923.
30. AMANN K, RITZ E: Cardiac disease in chronic uremia, *Advances in Renal Replacement Therapy*, 1997, 4, 3, 194-197.
31. LEIER CV, BOUDOULAS H: *Cardiorenal Disorders and Diseases*, Armonk, N.Z., FuturaPublishing Co., 1992.
32. COVIC A, GOLDSMITH DJA, PANAGHIU L, COVIC M, SEDOR J: Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms, *Kidney Int*, 2000, 57, 2634-2643.

33. YILDIZ A, OFLAZ H, PUSUROGLU H, MERCANOGLU F, GENCHALLAC H, AKKAYA V, IKIZLER TA, SEVER MS: Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients, *Am J Kidney Dis*, 2003 Mar, 41(3), 616-23.
34. YIGLA M, NAKHOUL F, SABAG A, TOV N, GOREVICH B, ABASSI Z, REISNER SA: Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease, *Chest*, 2003 May, 123(5), 1577-82.
35. DYADYK AI, BAGRIY AE, YAROVAYA NF: Left ventricular hypertrophy in chronic uremia (a review), *Nephrol, Dial and Transpl*, 2000, 29, 6, 312-318.
36. MALL G, HUTHER W, SCHNEIDER J, LUNDIN P, RITZ E: Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients, *Nephrol Dial Transplant*, 1990, 5(1), 39-44.
37. LONDON GM: Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects, *Semin Dial*, 2003 Mar-Apr, 16(2), 85-94.
38. GAGLIARDI GM, ROSSI S, MANES MT, GERACE G, MARTIRE V, CARUSO F, VOCATURO G, De NAPOLI N: Impact of left ventricular patterns and diastolic dysfunction on hemodialysis patients, *G Ital Nefrol*, 2004 Jan-Feb, 21(1), 45-50.
39. ALPERT MA, RAVENSCRAFT MD: Pericardial involvement in end-stage renal disease, *Am J Med Sci*, 2003 Apr, 325(4), 228-36.
40. LEIER C, BOUDOULAS H: Renal disorders and heart disease. In: BRAUNWALD E: *Heart Disease*, 5th Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 2000, 1923-1936.

Cardiac impairment's pattern in patients on maintenance haemodialysis

F. CIOVICESCU, C. DUNCEA, D. RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, N.CONSTANTEA

Summary

Atherosclerosis is common in dialyzed patients, but its analysis shows sometimes such results, as in general population. However, the cardiovascular mortality and morbidity are much higher in uraemic patients than in non-uraemic ones, but coronary ischaemia is not the only mechanism involved. Besides, it has been proven the action of several etiopathogenetic factors. Thus, cardiac impairment in uraemia is a much more complex one, relatively specific to chronic renal failure. Heart disease in dialyzed patients is a fiziopathological model of left ventricle pression and/or volume overload that may lead to congestive heart failure, increased miocardial ischaemia, arrythmias and sudden cardiac death. Left ventricular hypertrophy, dilation and failure are the main points to describe uraemic cardiomyopathy that occurs in end-stage renal disease. Haemodialysis plays an etiopathogenetic role and also affects the cardiac performance, depending on previous heart status and on some peridyalytic factors.

Keywords: uraemic cardiomyopathy, left ventricular hypertrophy, miocardial ischaemia, congestive heart failure, haemodialysis.

BOALA CELIACĂ ȘI MUCOVISCIDOZA, BOALA CELIACĂ ȘI BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ CRONICĂ – ASOCIERI PREFERENȚIALE SAU SIMPLE COINCIDENTE?

ELENA DANIELA ȘERBAN

Clinica Pediatrie II, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

În decursul timpului, au fost raportate asocieri ale bolii celiace (BC) cu diverse condiții patologice, unele asocieri având frecvență mare, altele mai redusă, la unele existând fundamentare etiopatogenică, la altele semnificația fiind încă insuficient precizată. Prezentăm argumente în favoarea unei asocieri preferențiale între BC și mucoviscidoză, precum și între BC și boala inflamatorie intestinală cronică (BII). Însă, chiar dacă asocierea BII-BC este descrisă, există capcane de interpretare atât pentru patologi (date de microscopie), cât și pentru clinicieni (date serologice), acestea fiind analizate în detaliu.

Cuvinte cheie: *boală celiacă, mucoviscidoză, boală inflamatorie intestinală cronică, asociere*

În decursul timpului, au fost raportate asocieri ale bolii celiace (BC) cu diverse condiții patologice, unele asocieri având frecvență mare, altele mai redusă, la unele existând fundamentare etiopatogenică, la altele semnificația fiind încă insuficient precizată.

Astfel, BC este asociată frecvent cu boli autoimune¹⁻⁴, ca diabetul zaharat tip I și unele boli tiroidiene și această asociere este semnificativ statistică⁵⁻⁷. Unele boli autoimune pot preceda apariția BC^{7,8}. Uneori, boala autoimună asociată este mult mai exprimată clinic decât BC, deși sunt destule argumente că BC ar fi condiția inițială care permite unei asocieri autoimunități să se dezvolte^{4,9}.

Există două asocieri ale BC mai puțin studiate, dar descrise – mucoviscidoza și boala inflamatorie intestinală cronică (BII).

A. BOALA CELIACĂ ȘI MUCOVISCIDOZA

Pacienții cu mucoviscidoză (fibroză chistică de pancreas) au un risc de 5 ori mai mare de a dezvolta BC decât populația generală (5:1000). Astfel, testul sudorii și căutarea celor mai importante mutații din mucoviscidoză sunt obligatorii la un pacient cu BC¹⁰. La fel după cum, orice copil care prezintă simptome prelungite de malabsorbție, în ciuda suplimentării pancreatice enzimactice, ar trebui să beneficieze de o biopsie de mucoasă duodenală sau jejunală, pentru evidențierea unei BC^{11,12}.

Au fost efectuate și studii de determinare a incidenței BC, într-o populație de pacienți cu mucoviscidoză, într-o regiune din Italia, dar aceste rezultate nu sunt actualizate¹³. **Frecvența acestei asociații în populația generală ar fi de 1:2000000**¹⁴.

S-au descris numeroase cazuri de asociere a BC cu mucoviscidoza, prea multe ca să fie vorba despre o simplă coincidență.

Cel mai recent caz tocmai a fost publicat¹⁵. Pacientul, un german, în

vârsta de 56 ani, prezenta o formă de mucoviscidoză cu mutațiile delta F508/N1303J și suferea de 2 ani de diaree și meteorism abdominal. Serologia pentru boala celiacă (anticorpii antitransglutaminază - tTGA) a fost pozitivă iar biopsia de mucoasă intestinală a evidențiat modificări tipice BC. După 3 luni de dietă fără gluten, simptomele au dispărut.

În literatură, se încearcă numeroase ipoteze care să explice coexistența celor 2 boli la același pacient. Este posibil ca, datorită insuficienței pancreatice la cei cu mucoviscidoză, mucoasa intestinală să aibă un contact mai important cu proteina completă de gluten. În plus, malnutriția ar putea contribui la unele modificări adiționale ale mucoasei intestinale. Ambele mecanisme ar putea induce un răspuns imun nepotrivit față de glutenul din alimentație. Majoritatea pacienților cu mucoviscidoză și BC, descriși în diverse articole, au fost diagnosticați cu ambele boli în copilărie, cu un maximum de latență între cele 2 boli - de 26 luni. Pare neobișnuit ca o BC manifestă să nu fi fost diagnosticată la acest pacient în timpul copilăriei. Tocmai această perioadă lungă dintre stabilirea primului diagnostic de mucoviscidoză și apariția simptomelor de BC la pacientul prezentat suportă ipoteza anterior expusă¹⁵.

Un alt caz de adult având asocierea celor două boli a fost publicat în 2005, în Israel¹⁶. Pacientul, un obez, prezenta anemie mixtă (feriprivă și prin carență de folați), hipocolesterolemie, dar și tuse, fecale voluminoase, de mai muți ani. Anemia și hipocolesterolemia au sugerat o malabsorbție iar BC a fost confirmată serologic (anticorpi antiendomisiu pozitivi – EMA Ig A), precum și histologic (biopsie de mucoasă jejunală). S-a instituit regimul fără gluten. Întrucât pacientul prezenta și rinosinuzită cronică și azoospermie, s-a efectuat testul de rutină pentru diagnosticul de mucoviscidoză (testul sudorii), care a fost pozitiv și apoi teste genetice - care au evidențiat mutația W1282X, la nivelul regulatorului conductanței transmembranare și o variantă de clivaj la nivelul acidului ribonucleic IVS8-5T-5T (alela 5T). După 3 luni de dietă fără gluten, pacientul s-a îngrășat 16 kg, dar a primit concomitent și tratament pentru mucoviscidoză¹⁶.

Chiar dacă mucoviscidoza este mult mai rar întâlnită la adulți, față de BC, ea este tot mai frecvent diagnosticată, dar formele sunt mai ușoare decât la copii¹⁷. Criteriile de diagnostic Rosenstein pentru mucoviscidoză (concentrații crescute de electroliți în sudoare, în mod persistent, plus caracteristici clinice tipice, care includ manifestări pulmonare sau digestive sau azoospermie obstructivă sau istoric familial) au fost îndeplinite la acest pacient¹⁸.

În Spania, a fost raportat un pacient cu mucoviscidoză, BC și cardiomiopatie dilatativă¹⁹.

Majoritatea cazurilor sunt însă descrise la copii.

Venuta²⁰ prezintă cazul unui copil italian, în vârstă de 14 ani, cu diaree cronică, infecții respiratorii repetate și oprirea creșterii, diagnosticate serologic și bioptic ca BC. S-a introdus dieta fără gluten, dar cu răspuns nesatisfăcător. S-a efectuat testul sudorii, care a fost pozitiv iar analizele genetice au evidențiat prezența a 2 mutații pentru mucoviscidoză (dublu heterozigotism): F508 și G542X. Alte 15 asemenea cazuri au mai fost descrise în literatură. Unii autori implică și cauze genetice ale celor două asocieri.

Chairavalotti¹⁴ descrie cazul altui copil italian. Acesta prezenta la vârsta de copil mic o dezvoltare staturo-ponderală deficitară, precum și scaune abundente, muco-grăsoase. Diagnosticul inițial fiind de BC, s-a instituit regimul fără gluten, dar după 2 luni de regim s-a observat doar o modestă creștere în greutate, fără ca modificările caracteristice fecalelor să dispară. Testul sudorii a fost pozitiv iar testele genetice au evidențiat prezența mutației delta F508.

López Rodríguez²¹ prezintă cazul unui spaniol având BC și muciviscidoză iar Santer²² publică doi pacienți germani care prezentau concomitent cele 2 boli, la ambii fiind diagnosticată mai întâi mucoviscidoza. Katz²³ raportează alți 2 pacienți germani cu mucoviscidoză, ambii dezvoltând ulterior BC. S-au efectuat studii de cultură ale mucoasei duodenale de la cei 2 pacienți, care au fost comparate cu cele ale pacienților

prezentând doar BC. Nu s-au decelat diferențe ale culturilor mucoasei duodenale la cele 2 grupe de pacienți (BC și mucoviscidoză vs doar BC). În plus, s-au efectuat și studii ale HLA, pentru a se vedea dacă HLA ale acestor 2 pacienți diferă de HLA ale pacienților având doar BC. Unul dintre pacienți a prezentat HLA-A8, celălalt HLA-A12, care pot apare și la pacienții cu BC fără mucoviscidoză asociată. Așadar, BC care apare la pacienții cu mucoviscidoză nu diferă de BC care apare la cei fără mucoviscidoză asociată.

Alte cazuri care prezentau BC și mucoviscidoză au mai fost raportate și de alți autori: Mrozikiewicz²⁴ în Polonia; Franklin²⁵ la Chicago (cele 2 boli au fost asociate în fratrie – **frecvența acestei asocieri într-o familie fiind estimată la 1/50000**); Goodchild²⁶ (2 cazuri); Sokol²⁷ (2 cazuri); Hide²⁸ (la sugar).

B. BOALA CELIACĂ ȘI BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ CRONICĂ

BII cuprinde în principal două condiții patologice individualizate – Boala Crohn (CR) și colita ulcerativă (CU). Ambele au etiopatogenie incomplet descifrată dar, unele mutații genetice predispozante, precum și unele mecanisme imune și autoimune sunt precizate, din interacțiunea acestora rezultând leziunile. Așadar, în acest sens, BII și BC prezintă multe similitudini.

Primul raport de asociere a BC cu BII (în 1967) este reprezentat de un pacient cu BC care este posibil să fi dezvoltat CR²⁹. Prima asociere dintre BII și BC ar fi, după alții, publicată de Salem³⁰, în 1964, care descrie 2 pacienți cu CU și atrofie vilozitară totală. În 1965, Salem³¹ a arătat că 20% dintre pacienții cu CU aveau atrofie vilozitară în biopsiile duodenale. Ulterior, a fost descris un pacient cu CU și BC, asociind deficit selectiv în IgA³², respectiv un pacient cu CR și retard sever de creștere, la care s-a decelat BC³³. Kitis³⁴ descrie în 1980 4 pacienți cu BII și BC (3 cu CU și 1 cu CR), considerând că **prevalența BII printre pacienții cu BC este de 10 ori mai mare**. Delco³⁵ raportează în 1989 o prevalență mai mare a CR la cei cu BC.

Ulterior, în literatură au apărut tot mai multe cazuri în care era comunicată această asociere: BC și BII³⁶⁻³⁸, respectiv BC și CU³⁹⁻⁴⁴, existând și cazuri cu asociere a colangitei sclerozante primitive⁴⁵⁻⁴⁶.

Investigațiile s-au lărgit și a fost raportată o posibilă creștere intrafamilială a frecvenței CR, la rudele de gradul I ale pacienților cu BC⁴⁷. După aceea, s-a descris o prevalență crescută a CU la rudele de gradul I ale 161 pacienți cu BC, dar nu și a CR⁴⁸. În acest studiu, **riscul relativ de CU a fost de 5 ori mai mare printre rudele de gradul I ale pacienților cu BC, față de populația generală**. Și Cottone⁴⁹ a evidențiat riscul crescut de apariție de cazuri familiale de BII (dar, cu o predominanță netă a CU), la cei cu BC. Studiul a evaluat apariția familială a BII, la rudele de gradul I ale cazurilor cu BC. O sută unsprezece pacienți cu BC au fost interogați pentru a afla dacă printre rudele de gradul I se găsesc pacienți cu BII. Martorii (corespunzând ca sex și vârstă) au fost reprezentați de 111 inși proveniți din populația generală și 111 din secțiile de ortopedie. Și aceștia au fost interogați asupra prezenței BII la rudele de gradul I. Rezultatele au arătat că, printre 600 rude de gradul I ale pacienților cu BC, se găsesc 10 cazuri cu BII (7 cu CU și 3 cu CR), în timp ce doar 1 caz cu BII a fost depistat printre cele 1196 rude de gradul I ale celor 222 de martori⁴⁹.

Motivele acestei asociații sunt mai dificil de explicat. Faptul că prevalența CU este mai mare la rudele de gradul I ale celor cu BC este explicabilă, întrucât CU se asociază mai frecvent cu boli autoimune⁵⁰, decât CR. De asemenea, o frecvență crescută a anticorpilor antiigliadină, cu absența anticorpilor antireticulină și a EMA a fost descrisă în CU⁵¹. Totuși, asocierile HLA din BII și din BC sunt diferite și nu sugerează o patogenie comună⁵². Recent însă a fost descrisă gena MICA – gena legată de lanțul complexului major de compatibilitate I și s-a sugerat o posibilă asociere cu BII și BC⁵³. Molecula MICA se exprimă doar pe epiteliul gastrointestinal și este recunoscută de celulele intestinale T, unde se evidențiază un polimorfism al repetării triplețelor în regiunea transmembranară. Interacțiunea cu receptorul NKG2D poate fi un important

semnal costimulator pentru activarea și proliferarea celulelor Natural Killer, a macrofagelor activate și a celulelor T $\alpha\beta$ și $\gamma\delta$. Alela MICA A4 este într-un puternic dezechilibru de legare cu HLA-DRB1*0301, HLA asociat atât cu CU, cât și cu CR⁵³.

Un studiu recent⁵⁴ a investigat prevalența CR și a CU la pacienții cu BC. Studiul a cuprins 455 pacienți (toți cu vârsta peste 18 ani, vârsta medie fiind de 44,8±17,6 ani, 303 fiind femei). BII a fost diagnosticată la 10 pacienți – 2,2% (5 cu CU și 5 cu CR). Raportat la populația generală, există o prevalență crescută a CU și a CR (*rata prevalenței după ajustare pentru vârstă și sex a fost de 3,56 pentru CU și de 8,49 pentru CR*). Totuși, în acest studiu, autorii recunosc două posibilități de eroare, care să determine în mod fals această prevalență crescută. Prima ar putea rezulta din faptul că toți pacienții s-au adresat unui centru universitar, astfel încât poate fi vorba despre pacienți cu BC cu evoluții atipice sau complicate. A doua ar fi reprezentată de faptul că această cohortă din New York are mulți strămoși de origine evreiască⁵⁵, grup în care BII este mai frecventă decât la alte grupuri etnice^{56,57}.

Nu doar că există o asociere a BC cu BII, dar date ale unor cercetări recente - din Suedia⁵⁸ și Danemarca⁵⁹ - pe grupuri populaționale mari, arată că *atunci când apar împreună, prognosticul pacientului este mai sever*. Și în seria lui Yang⁵⁴, 4 pacienți cu CU au necesitat colectomie, indicând severitatea CU.

Când se ia însă în considerare această asociere, trebuie ținut cont că există câteva capcane care pot determina fals diagnostic pozitiv sau negativ de BC.

1. CAPCANA HISTOLOGICĂ

Astfel, medicii patologi trebuie să fie atenți la posibilitatea de confuzie între BC și BII. Această confuzie nu poate apare în cadrul asocierii BC – CU (CU afectând colonul), dar poate apare în cazul CR, atunci când aceasta afectează intestinul subțire superior⁵⁴. Astfel, într-un studiu, toate gradele de atrofiie vilozitară au fost identificate în biopsiile intestinului subțire la un pacient cu CR⁶⁰. În plus, într-un studiu retrospectiv al modificărilor patologice ale tubului digestiv superior la pacienți cu CR, s-au identificat atrofiia vilozitară la 23% dintre pacienți și limfocitoza intraepitelială la 22%⁶¹. Dar, patologii trebuie să fie avertizați că aceste boli pot coexista la același pacient.

2. CAPCANELE SEROLOGICE

Studiile serologice ar trebui să ajute la diferențierea BC de CR. Majoritatea pacienților cu BC au EMA și tTGA. Pot apare însă două probleme:

2a. PREZENȚA ANTICORPILOR ANTI-TRANSGLUTAMINAZĂ ÎN BII

EMA sunt specifice pentru BC⁶² și nu se găsesc în BII⁶³. *tTGA Ig A au fost însă raportați atât la pacienți cu CR, cât și cu CU* și a fost depistată o corelație semnificativă între tTGA și indicele de activitate a CR⁶³. Și în alt studiu recent se arată că este posibil ca prezența tTGA să fie legată de activitatea bolii⁶⁴.

După unii, prezența tTGA în BII poate fi un eveniment asociat apoptozei. Prezența tTGA în CR nu ar fi un fapt specific, ci un fenomen general, în relație cu leziunile mucoasei, mai degrabă decât cu natura imună (autoimună) a CR. Este posibil ca acumularea tTG în enterocite, ca și eliberarea acestora în matricea extracelulară să fie consecințele inducerii apoptozei în acele regiuni unde apar distrugerii tipice leziunilor severe din CR⁶⁵.

2b. PREZENȚA ANTICORPILOR ASCA ÎN BC

Damoiseau⁶⁶ a studiat în Olanda, în 2002, prevalența pANCA (anticorpi anti-citoplasma neutrofilului cu fluorescență perinucleară) și ASCA (anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae) la 37 pacienți cu BC Marsh IIIb/c. Dintre aceștia, 8 (21,6%) au avut pANCA pozitivi iar 16 (43,2%) – ASCA pozitivi (Ig G și/sau Ig A). Aceste rezultate au fost confirmate ulterior și de alți cercetători, în Ungaria, în 2003, evidențiind prezența ASCA în BC, atât de tip Ig G, cât și Ig A⁶⁷.

Studii efectuate în 2005 și 2006 în Italia, au determinat prevalența ASCA (caracteristici CR), precum și a pANCA (caracteristici CU) în BC. O sută cinci pacienți cu BC și 141 martori (22 cu CU, 24 cu CR, 30 cu colangită sclerozantă primară - CSP,

15 cu sindroame postenteritice – SP, 50 donatori de sânge) au fost testați pentru ASCA și pANCA. În BC, ASCA Ig A și/sau Ig G au fost mai puțin frecvenți decât în CR (59% vs 75%) și semnificativi mai frecvenți decât în CU (25%), CSP (30%), SP (26%) și la donatori (4%). Nu s-a depistat nici o corelație între ASCA și gradul lezării mucoasei. pANCA au fost detectați doar la 1 pacient cu BC. După inițierea dietei fără gluten, dispariția ASCA de tip Ig A a fost mai frecventă (93%) decât a celor de tip Ig G (17%). Au dispărut și pANCA. Prevalența mare a ASCA la diagnostic sugerează a fi efectul unui răspuns imun nespecific în cursul unei boli cronice intestinale^{68,69}.

În Olanda, frecvența ASCA este în general de 67% în CR, de până la 43% în BC și de 0-5% la sănătoși. În BC, se consideră că probabil ASCA apar datorită leziunilor mucoasei, din moment ce dispar după inițierea dietei fără gluten. Un studiu recent efectuat în Olanda⁷⁰ a cuprins 111 pacienți (83 copii – vârsta medie la diagnostic de 4,6 ani și 28 adulți – vârsta medie la diagnostic de 48 ani). La diagnostic, 18% dintre copii au avut ASCA pozitivi (fie Ig G, fie Ig A), față de 61% dintre adulți. După inițierea cu succes a dietei fără gluten și normalizarea tTGA, doar 1 copil a rămas cu ASCA pozitivi (1%) față de 8 adulți (29%), din care 2 au rămas pozitivi atât pentru ASCA Ig G, cât și Ig A. Așadar, sub dietă fără gluten, majoritatea ASCA dispar, în procent mult mai pronunțat la copii (permeabilitatea mucoasei se normalizează mai eficient). Frecvența ASCA este mai mare la adulți, la momentul diagnosticului, probabil pentru că expunerea la gluten a fost mai îndelungată și, de aceea, leziunile au avut mai mult timp de evoluție⁷⁰.

Cel mai recent studiu a fost efectuat în Tunisia⁷¹. Au fost cuprinși 238 pacienți, împărțiți în 3 grupuri: BC netratată, BC care respectă regimul și BC care nu respectă regimul. Frecvența ASCA – Ig G și Ig A la pacienții cu BC netratată a fost semnificativ mai mare decât la martori – 27,2% vs 3,7%; la întreg lotul, a fost mai mare la adulți decât la copii 35,4% vs 21,1%. La cei care nu au respectat dieta, frecvența ASCA a fost mai mare la adulți decât la copii – 60% vs 26,1%. Pe întreg lotul, ASCA Ig G au fost semnificativ mai frecvenți decât ASCA Ig A, atât la copii (19% vs 6,3%) cât și la adulți (33,3% vs 12,5%). La copii, în grupul care a ținut regimul, ASCA Ig G au fost negativi iar în grupul netratat frecvența acestora a fost de 20%. Și la adulți, frecvența ASCA Ig G a fost semnificativ mai redusă în grupul care a ținut regimul, față de grupul cu BC netratată (9,5% vs 34%)⁷¹.

În concluzie, este evident că există o asociere preferențială a bolii celiace cu mucoviscidoza, respectiv cu boala inflamatorie intestinală. Deși, deocamdată, bazele acestor asocieri nu sunt încă descifrate, probabil este vorba despre cauze genetice și/sau imune. În interpretarea asocierii boală celiacă – boală Crohn, patologii trebuie să fie atenți la posibilitatea unui fals diagnostic de boală celiacă, în condițiile în care boala Crohn afectează intestinul subțire. Și clinicienii trebuie să fie avertizați asupra unor interpretări asociative fals pozitive sau negative (anticorpii tTGA – pot fi pozitivi și în boala inflamatorie intestinală cronică iar anticorpii ASCA pot fi pozitivi și în boala celiacă).

Bibliografie

1. COLLIN P., REUNALA T., PUKKALA E., LAIPPALA P., KEYRILAINEN O., PASTERNAK A.: Coeliac disease associated disorders and survival, *Gut*, 1994, 35, 1215-1218.
2. FLORESCU P.: Progrese recente în boala celiacă, *Jurnalul Român de Patologie*, 2005, 8(1&2), 54-70.
3. SATEGNA GUIDETTI C., SOLERIO E., SCAGLIONE N., et al.: Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders, *Gut*, 2001, 49, 502-505.
4. VENTURA A., MAGAZZU G., GRECO L.: Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group

- for Autoimmune Disorders in Celiac Disease, *Gastroenterology*, 1999, 117, 297–303.
5. BAKER J.: Autoimmune endocrine disease, *JAMA*, 1997, 278, 1931–7.
 6. SATEGNA-GUIDETTI C., BRUNO M., MAZZA E., et al.: Autoimmune thyroid diseases and celiac disease, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 11, 939–40.
 7. COUNSEL C.E., TAHA A., RUDDELL W.S.J.: Celiac disease and autoimmune thyroid disease, *Gut*, 1994, 35, 844–6.
 8. COOPER B.T., HOLMES G.K., COOKE W.T.: Coeliac disease and immunological disorders, *BMJ*, 1978, 1, 537–539.
 9. GREEN P.H., JABRI B.: Coeliac disease, *Lancet*, 2003, 362, 383–391.
 10. MIHAILIDI E., PASPALAKI P., KATAKIS E., EVANGELIOU A.: Celiac disease: A pediatric perspective, *Int Pediatr*, 2003, 18(3), 141–148.
 11. LITTLEWOOD J.M.: Coeliac disease in childhood, *Baillière's Clinical Gastroenterology*, 1995, 9, 295–327.
 12. BRANSKI D., TRONCONE R.: Celiac disease: a reappraisal, *J Pediatr*, 1998, 133, 181–7.
 13. VALLETA E.A., MASTELLA G.: Incidence of celiac disease in a cystic fibrosis population, *Acta Paediatr Scand*, 1989, 78(5), 784–5.
 14. CHIARAVALLIOTI G., BARACCHINI A., ROSSOMANDO V., UGHI C., CECCARELLI M.: Celiac disease and cystic fibrosis: casual association? *Minerva Pediatr*, 1995, 47(1-2), 23–6.
 15. LAMPERT S., POUR SCHAHIN S., WIEST G.H., HAHN E.G., FICKER J.H.: A 56-year-old man with cystic fibrosis and celiac disease, *Z Gastroenterol*, 2007, 45(7), 612–4.
 16. RABINOWITZ I.: Diagnosis of cystic fibrosis and celiac disease in an adult: one patient, two diseases, and three reminders, *Respir Care*, 2005, 50(5), 644–645.
 17. BLAU H., LIVNE M.: Cystic fibrosis in adults: a changing scene, *Isr Med Assoc J*, 2003, 5(7), 491–495.
 18. ROSENSTEIN B.J.: Interpreting sweat tests in the diagnosis of CF, *J Respir Dis*, 1990, 11, 519–528.
 19. LIMA R.M., ROCHA C., ALVARES S., ROCHA A., SENRA V., ROCHA H.: Celiac disease, cystic fibrosis and dilated cardiomyopathy, *An Pediatr (Barc)*, 2004, 61(2), 193–4.
 20. VENUTA A., BERTOLANI P., CASARINI R., FERRARI F., GUARALDI N., GARETTI E.: Coexistence of cystic fibrosis and celiac disease. Description of a clinical case and review of the literature, *Pediatr Med Chir*, 1999, 21(5 Suppl), 223–226.
 21. LÓPEZ RODRÍGUEZ M.J., LOZANO RODRÍGUEZ J.A., LÓPEZ CUESTA M.J., et al.: Celiac disease and cystic fibrosis: a rare association, *An Esp Pediatr*, 1996, 44(4), 383–4.
 22. SANTER R., HARMS H.K.: Cystic fibrosis and celiac disease. Report of two cases. *Monatsschr Kinderheilkd*, 1990, 138(9), 623–6.
 23. MROZIKIEWICZ D., SOCHA J.: Mucoviscidosis coexisting with celiac disease, *Pediatr Pol*, 1979, 54(9), 1069–71.
 24. KATZ A.J., FALCHUK Z.M., SCHWACHMAN H.: The coexistence of cystic fibrosis and celiac disease. *Pediatrics*, 1976, 57(5), 715–21.
 25. FRANKLIN J.L., ASQUITH P., ROSENBERG I.H.: The occurrence of cystic fibrosis and celiac sprue within a single sibship, *Am J Dig Dis*, 1974, 19(2), 149–55.
 26. GOODCHILD M.C., NELSON R., ANDERSON C.M.: Cystic fibrosis and coeliac disease: coexistence in two children, *Arch Dis Child*, 1973, 48(9), 684–91.
 27. SOKOL G., TAYLOR B.: Cystic fibrosis and coeliac disease. Report of two cases, *Arch Dis Child* 1973, 48(9), 692–6.
 28. HIDE D.W., BURMAN D.: An infant with both cystic fibrosis and coeliac disease, *Arch Dis Child*, 1969, 44(236), 533–5.

29. CLINICOPATHOLOGICAL CONFERENCE.: A case of Crohn's disease in a patient with treated adult coeliac disease, *Br Med J*, 1967, 4, 222-6.
30. SALEM S.N., TRUELOVE S.C., RICHARDS W.C.D.: Small-intestinal and gastric changes in ulcerative colitis. A biopsy study, *Br Med J*, 1964, 1, 394-8.
31. SALEM S.N., TRUELOVE S.C.: Small-intestinal and gastric abnormalities in ulcerative colitis, *Br Med J*, 1965, 1(5438), 827-31.
32. FALCHUK K.R., FALCHUK Z.M.: Selective immunoglobulin-A deficiency, ulcerative colitis and gluten-sensitive enteropathy-a unique association, *Gastroenterology*, 1975, 69, 503-6.
33. EULER A.R., AMENT M.E.: Coeliac sprue and Crohn's disease: an association causing severe growth retardation, *Gastroenterology*, 1977, 72, 729-31.
34. KITIS G., HOLMES G.K., COOPER B.T., et al.: Association of coeliac disease and inflammatory bowel disease, *Gut*, 1980, 21, 636-641.
35. DELCO F., EL-SERAG H.B., SONNENBERG A.: Celiac sprue among US military veterans: associated disorders and clinical manifestations, *Dig Dis Sci*, 1999, 44, 966-972.
36. KUMAR P.J., O'DONOGHUE D.P., GIBSON J., et al.: The existence of inflammatory bowel lesions in gluten-sensitive enteropathy. *Postgrad Med J*, 1979, 55, 753-756.
37. GILLBERG R., DOTEVALL G., AHREN C.: Chronic inflammatory bowel disease in patients with coeliac disease, *Scand J Gastroenterol*, 1982, 17, 491-496.
38. BULGER K., GRIFFIN M., DERVAN P., et al.: Coeliac disease in association with inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J*, 1988, 64, 336.
39. MULDER C.J., GIARD R.W., PENA A.S., et al.: Coeliac disease and ulcerative colitis; a diagnostic pitfall. *Neth J Med*, 1983, 26, 80-83.
40. MAYBERRY J.F., SMART H.L., TOGHILL P.J.: Familial association between celiac disease and ulcerative colitis: preliminary communication, *J R Soc Med*, 1986, 79, 204-205.
41. BREEN E.G., COGHLAN G., CONNOLLY E.C., et al.: Increased association of ulcerative colitis and celiac disease, *Ir J Med Sci*, 1987, 156, 120-121.
42. DAY A.S., ABBOT G.D.: Simultaneous presentation of celiac disease and ulcerative colitis in child, *J Paediatr Child Health*, 1999, 35, 204-6.
43. SOOD A., MIDHA V., SOOD N., et al.: Coexistence of celiac disease and ulcerative colitis, *Indian J Gastroenterol*, 2001, 20, 200-1.
44. CASELLA G., PEREGO D., BALDINI V., et al.: A rare association between ulcerative colitis, celiac disease, membranous glomerulonephritis, leg venous thrombosis, and heterozygosity for factor V Leiden, *J Gastroenterol*, 2002, 37, 761-762.
45. TISK C.: Concurrent ulcerative colitis, celiac sprue and primary sclerosing cholangitis, *J Clin Gastroenterol*, 1994, 18, 241-2.
46. HABIOR A., RAWA T., ORLOWSKA J., et al.: Association of primary sclerosing cholangitis, ulcerative colitis and coeliac disease in female siblings, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14, 787-791.
47. COTTONE M., CAPPELLO M., PULEO A., et al.: Familial association of Crohn's and coeliac diseases, *Lancet*, 1989, 2, 338.
48. SHAH A., MAYBERRY J.F., WILLIAMS G., et al.: Epidemiological survey of celiac disease and inflammatory bowel disease in first-degree relatives of celiac patients, *Q J Med*, 1990, 74, 283-8.
49. COTTONE M., MARRONE C., CASA`A., et al.: Familial occurrence of inflammatory bowel disease in celiac disease, *Inflamm Bowel Dis*, 2003, 9(5), 321-323.
50. SNOOK J.A., DE SILVA H.J., JEWELL D.P.: The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease, *Q J Med*, 1989, 72, 835-40.
51. KULL K., UIBO O., SALUOERE R., et al.: High frequency of antigliadin

- antibodies and absence of antireticulin and anti-endomysium antibodies in patients with ulcerative colitis, *Am J Gastroenterol*, 1999, 34, 61–5.
52. LOMBARDI M.L., PIROZZI G., LUONGO V., et al.: Crohn disease: susceptibility and disease heterogeneity revealed by HLA genotyping, *Hum Immunol*, 2001, 62, 701–4.
 53. LOPEZ-VASQUEZ A., RODRIGO L., FUENTES D., et al.: MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of celiac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1 0501/DQB1 0201, *Gut*, 2002, 50, 336–40.
 54. YANG A., CHEN Y., SCHERL E., NEUGUT A.I., BHAGAT G., GREEN P.H.R.: Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease, *Inflamm Bowel Dis*, 2005, 11, 528–532.
 55. JOHNSON T.C., DIAMOND B., MEMEO L., et al.: Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: Comparison of New York and Parisian cohorts, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2, 888–894.
 56. ODES H.S., FRASER D., KRAWIEC J.: Incidence of idiopathic ulcerative colitis in Jewish population subgroups in the Beer Sheva region of Israel, *Am J Gastroenterol*, 1987, 82, 854–858.
 57. ODES H.S., LOCKER C., NEUMANN L., et al.: Epidemiology of Crohn's disease in southern Israel. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89, 1859–1862.
 58. GREEN P.H., FLEISCHAUER A.T., BHAGAT G., et al.: Risk of malignancy in patients with celiac disease, *Am J Med*, 2003, 115, 191–195.
 59. NIELSEN O.H., JACOBSEN O., PEDERSEN E.R., et al.: Non-tropical sprue. Malignant diseases and mortality rate, *Scand J Gastroenterol*, 1985, 20, 13–18.
 60. SCHUFFLER M.D., CHAFFEE R.G.: Small intestinal biopsy in a patient with Crohn's disease of the duodenum. The spectrum of abnormal findings in the absence of granulomas, *Gastroenterology*, 1979, 76, 1009–1014.
 61. WRIGHT C.L., RIDDELL R.H.: Histology of the stomach and duodenum in Crohn's disease, *Am J Surg Pathol*, 1998, 22, 383–390.
 62. GREEN P.H., JABRI B.: Coeliac disease, *Lancet*, 2003, 362, 383–391.
 63. DI TOLA M., SABBATELLA L., ANANIA M.C., et al.: Anti-tissue transglutaminase antibodies in inflammatory bowel disease: new evidence, *Clin Chem Lab Med*, 2004, 42, 1092–1097.
 64. TURSI A.: Anti-tissue transglutaminase in inflammatory bowel diseases: an activity disease-related phenomenon? *Dig Liver Dis*, 2006, 38(9), 711–2.
 65. FARRACE M.G., PICARELLI A., DI TOLA M., et al.: Presence of anti-"tissue" transglutaminase antibodies in inflammatory intestinal diseases: an apoptosis-associated event? *Cell Death Differ*, 2001, 8(7), 767–70.
 66. DAMOISEAUX J.G., BOUTEN B., LINDERS A.M., et al.: Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies for inflammatory bowel disease: high prevalence in patients with celiac disease, *J Clin Immunol*, 2002, 22(5), 281–8.
 67. BARTA Z., CSIPO I., SZABO G.G., et al.: Seroreactivity against Saccharomyces cerevisiae in patients with Crohn's disease and celiac disease, *World J Gastroenterol*, 2003, 9, 2308–2312.
 68. GRANITO A., ZAULI D., MURATORI P., et al.: Anti-Saccharomyces cerevisiae and perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in coeliac disease before and after gluten-free diet, *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21(7), 881–7.
 69. GRANITO A., MURATORI L., MURATORI P., et al.: Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in coeliac disease, *Gut*, 2006, 55: 296.
 70. MALLANT-HENT R.C., MARY B., VON BLOMBERG E., et al.: Disappearance of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in coeliac disease during a gluten-free diet, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(1), 75–8.
 71. TOUMI D., MANKAĀ A., BELHADJ R., GHEDIRA-BESBES L., JEDDI M., GHEDIRA I.: Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in coeliac disease, *Scand J*

Gastroenterol, 2007, 42(7), 821-6.

Celiac disease and mucoviscidosis, celiac disease and chronic inflammatory bowel disease – preferential associations or simple coincidences

ELENA DANIELA ȘERBAN

Abstract

Over the time, many associations of celiac disease (BC) with other illnesses were reported, with varying frequency, while only in some of these conditions the etiopatogeny of this association being well demonstrated. We present the proofs sustaining a preferential association between BC and mucoviscidosis, and between BC and inflammatory bowel disease (BII). Even if the association BC – BII can exist, there are some pitfalls against a correct interpretation, both for pathologists (microscopical data) and for clinicians (serological data), and these are detailed.

Keywords: celiac disease, mucoviscidosis, inflammatory bowel disease, association

DIFERENȚIEREA COLECȚIEI PLEURALE MICI ȘI A ASCITEI PE BAZA SEMNELOR CT

MOTOGNA-KALOKAIRINOS MARIANA, KARAKIKLAS DIMITRIS

Spitalul General de Stat G. Gennimatas, Atena, Grecia

Rezumat

CT poate diferenția cu acuratețe colecțiile pleurale mici de ascită folosind patru semne: semnul dislocării stâlpului diafragmatic, semnul diafragmului, semnul interfeței și semnul ariei nude. Trebuie luate în considerare toate cele 4 semne, deoarece luate separat pot conduce la informații greșite.

Cuvinte cheie: tomografie computerizată, colecție pleurală, ascită

Afecțiunile din spațiul pleural sunt adesea complexe, dificil de diagnosticat, constituind o problemă pentru managementul medical. În ultima perioadă, CT deține un rol important atât în evidențierea, dar și în diferențierea colecțiilor pleurale de alte patologii pleurale, pulmonare sau de perete toracic, dovedindu-se că CT oferă un câmp bun de investigare a colecțiilor pleurale ce nu au un diagnostic prezumptiv (1, 2).

Pe imaginea CT, lichidul pleural liber produce o opacitate în formă de seceră în părțile cele mai declive ale toracelui posterior. Când lichidul liber tapetează recesul costo-diafragmatic posterior adiacent diafragmului, poate fi dificil de diferențiat de ascită, deoarece atât lichidul pleural, cât și cel peritoneal apar ca densități în formă de arc sau menisc care îndepărtează ficatul și splina de peretele toracic învecinat (2).

Analiza atentă a imaginilor secvențiale și utilizarea reconstrucției multiplanare ajută adesea la stabilirea prezenței colecției pleurale, ascitei sau a ambelor colecții (3).

S-au descris câteva semne CT ce pot ajuta la diferențierea lichidului pleural de ascite: semnul dislocării stâlpului diafragmatic, semnul diafragmului, semnul interfeței și semnul ariei nude. Trebuie luate în considerare toate cele 4 semne, deoarece luate separat pot conduce la informații greșite (4, 5, 6, 7).

Semnul diafragmului (diaphragm sign): lichidul situat înafara diafragmului (cu localizare mai periferică) aparține colecției pleurale, în timp ce lichidul situat în interiorul diafragmului aparține ascitei (5, 6).

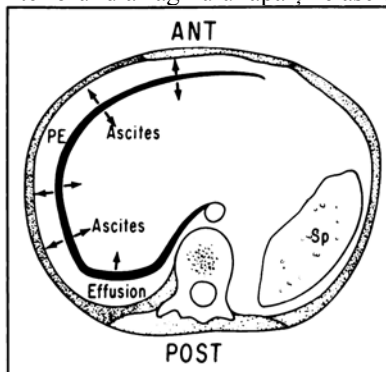


Fig.1. Ilustrarea semnelui diafragmului. Linia îngroșată reprezintă diafragma. Poziția fluidului în raport cu diafragma indică locul unde se găsește lichidul: în

interiorul diafragmului este ascită, în exteriorul diafragmului este lichid pleural. Pe imaginea CT se observă lichid situat în interiorul diafragmului, adică ascită.

Semnul dislocuirii stâlpului diafragmatic (displaced crus sign): lichidul pleural se colectează în regiunea posteromedială a hemitoracelui, între coloana vertebrală și stâlpul diafragmatic, dislocuind stâlpul anterolateral. Ascitele se colectează anterolateral de stâlp, dislocuindu-l posteromedial. Deci, identificarea stâlpului adiacent colecției este esențială în utilizarea semnului dislocuirii stâlpului diafragmatic (6, 7).

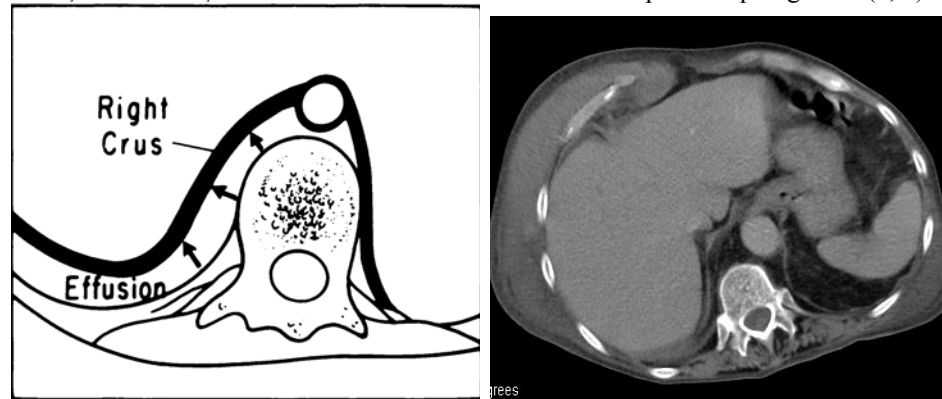


Fig.2. Ilustrarea semnului dislocuirii stâlpului diafragmatic. Stâlpul diafragmatic este reprezentat de linia neagră îngroșată. Lichidul care deplasează stâlpul de coloana vertebrală este lichid pleural. Pe imaginea CT se observă lichid pleural ce dislocuiește stâlpul diafragmatic drept anterolateral de coloana vertebrală.

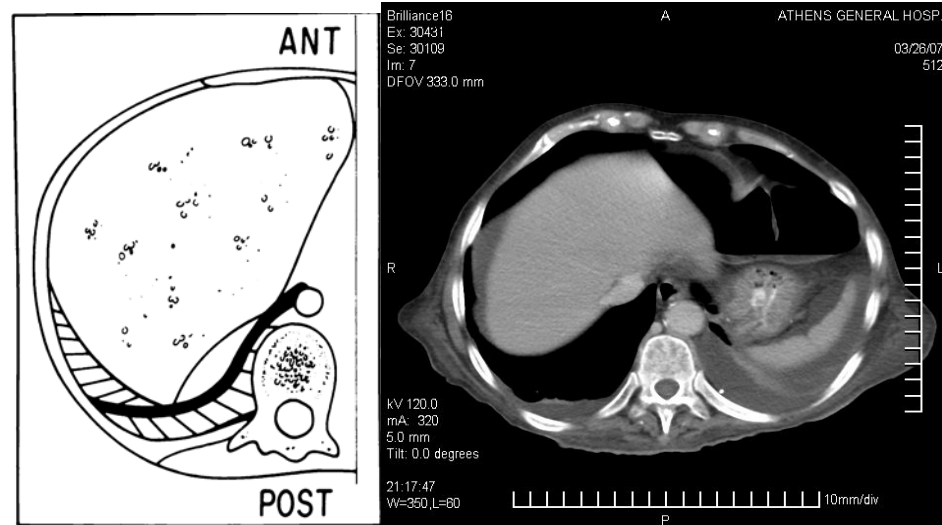


Fig. 3. Ilustrarea semnului deplasării stâlpilor diafragmatici în prezența lichidului pleural și a ascitei. Linia neagră îngroșată reprezintă stâlpul diafragmatic medial și în continuare lateral este diafragma. O colecție pleurală va îndepărta stâlpul de coloana vertebrală, iar ascita va fi localizată în interiorul diafragmului. Pe imaginea CT se evidențiază atât colecția pleurală, cât și ascita.

Semnul interfeței (interface sign): în mod normal există o interfață exactă, clară, bine definită între ascită și ficat sau splină, în timp ce în cazul colecției pleurale, interfața dintre lichidul pleural și ficat sau splină tinde să fie slab definită (1, 6).

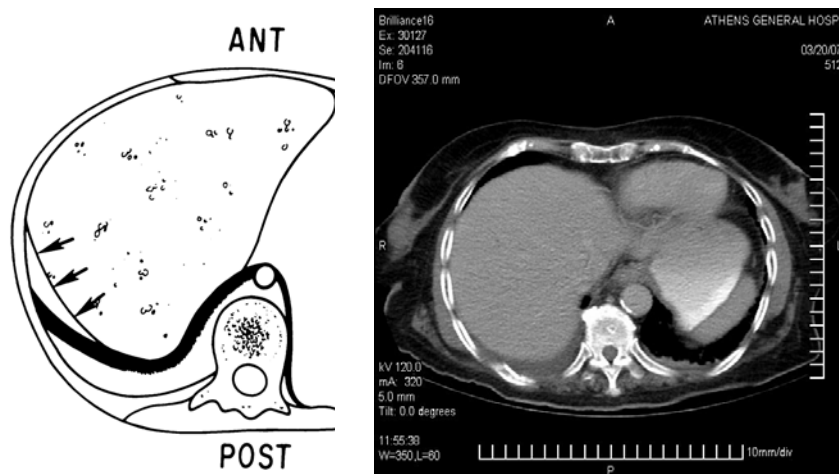


Fig. 4. Ilustrarea semnului interfeței. Se observă o interfață neclară între colecția pleurală și ficat, medial și o interfață distinctă, clară, mai lateral, unde ascita este în contact direct cu ficatul. Pe imaginea CT se observă interfața neclară dintre colecția pleurală și ficat

Semnul ariei nude diafragmatice (bare area diaphragm sign): reflecția peritoneală pe suprafața ficatului lasă o zonă nudă pe suprafața posteromedială a lobului drept, între suprafețele superioară și inferioară ale ligamentului coronar. Deoarece zona nudă este extraperitoneală, ascitele în mod normal nu se colectează în acest loc. Lichidul pleural se colectează de-a lungul întregii grosimi a hemidiafragmului în recesul costofrenic posterior de ficat. Deci fluidul care este posteromedial de ficat este datorat unei colecții pleurale mai degrabă decât unei ascite, cu excepția dacă pacientul nu are arie nudă, cum este în cazul transplantului de ficat (6,7).

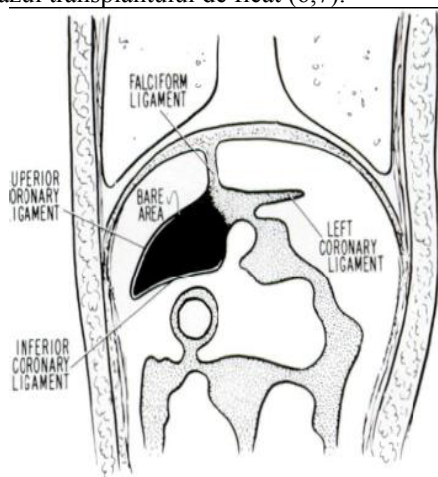


Fig. 5 Această secțiune coronală în abdomenul superior demonstrează reflecțiile peritoneale posterioare. Se observă aria diafraqmatică nudă în locul în care ficatul este în contact direct cu peretele abdominal posterior.

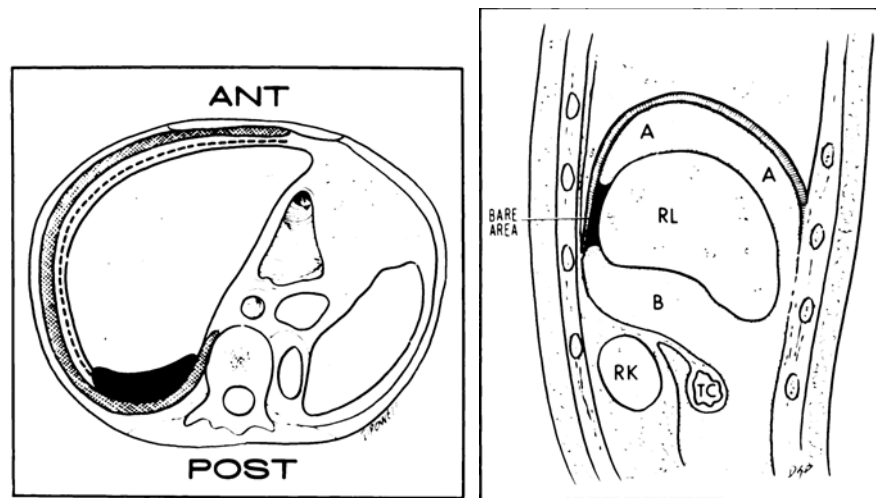


Fig. 6. Secțiune transversală și sagitală în cadranel abdominal drept superior, la nivelul ariei nede, ilustrând semnul ariei nede diafragmatice. Lichidul pleural poate să se extindă înapoia ficatului la nivelul ariei nede, în timp ce ascitele nu pot să se extindă.

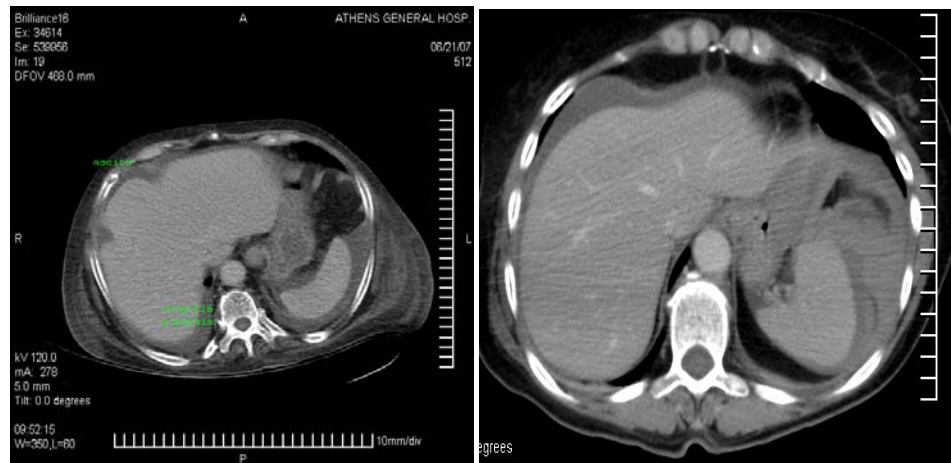


Fig.7. Ascita se extinde anterior și lateral de ficat, dar nu depășește aria nudă hepatică, în timp ce colecția pleurală se extinde și în spatele ficatului. Pe imaginea CT din dreapta se evidențiază doar colecție ascitică ce se întinde până la aria nudă hepatică.

Sinoptic, cele patru semne de diferențiere a colecției pleurale mici de ascită sunt:

Semne CT	Colecție pleurală	Ascită
Localizarea în funcție de diafragm	În afară	Înăuntru
Interfața cu splina și/sau ficatul	Slab definită	Clar definită
Deplasarea stâlpului diafragmatic	Anterior și lateral	Posterior și medial
Extinderea posterior de aria nudă	Presentă	Absentă

Bibliografie

1. SUTTON D.: *A Concise Textbook of Clinical Imaging*, 2003, vol 1, 59-63
2. LIGHT R.W.: *Pleural Disease*, 2001, Lippincott Williams & Wilkins, 21-35
3. LILLINGTON G.A., JAMPLIS R.W.: *A diagnostic approach to Chest Diseases- Differential diagnoses based on Roentgenographic Patterns*, The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1977, 391-414
4. CABRIADA V., ANTONANA J.M., SOBRADILLO V., PASCAL I., GALDIZ J.B., PENA J.M.: Usefulness of computerized tomography in the study of pleural effusion with no presumed diagnosis, *Arch Bronconeumol.*, 1997, 33(10), 503-8
5. ARENAS-JIMENEZ J., ALONSO-CHARTERINA S., SANCHEZ-PAYA J., FERNANDEZ-LATORRE F., GIL-SANCHEZ S., LLORET-LLORENS M.: Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions, *Eur Radiol.*, 2000, 10(4), 681-90
6. HALVORSEN R.A., THOMPSON W.M.: Ascites or pleural effusion? CT and ultrasound differentiation, *Crit Rev Diagn Imaging.*, 1986, 26(3), 201-40
7. HALVORSEN R.A., FOSTER W.L., FEDYSHIN P.J., THOMPSON W.M., KOROBKIN M.: Ascites or pleural effusion? CT differentiation: Four useful criteria, *Radiographics*, 1986, 6, 135-150

Differentiation the small pleural effusion from ascitis by using the CT signs

MOTOGNA-KALOKAIRINOS MARIANA, KARAKIKLAS DIMITRIS

Abstract

CT can be used to accurately differentiate small pleural effusion from ascitis by using the following signs: 1. the diaphragm sign, 2. the displaced crus sign, 3. the interface sign, and 4. the bare area sign. These four signs have to be considered all together otherwise their separate evaluation can lead to false results.

Keywords: computed tomography, pleural effusion, ascitis

SINDROMUL DE APNEE IN SOMN DE TIP OBSTRUCTIV ȘI SINDROMUL METABOLIC

DOINA TODEA¹, LOREDANA ROSCA², ANDREEA HERESCU²

¹ Catedra de Pneumologie, UMF Cluj Napoca

² Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie "Leon Daniello" Cluj Napoca

Rezumat

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) se caracterizează prin episoade repetate de obstrucție ale căilor aeriene superioare în timpul somnului. Studii clinice arată asocierea SASO cu creșterea riscului cardiovascular, de asemenea SASO se asociază independent cu un număr crescut de factori de risc cardiovasculari cuprinși în sindromul metabolic și crește prevalența acestuia. Efectele cronice ale SASO : hipertensiunea, ateroscleroza, intoleranța la glucoză au la bază mecanisme patogenetice precum: activarea simpatică, disfuncția endotelială, stressul oxidativ, inflamația sistemică, hipercoagulabilitatea, hiperleptinemia și rezistența la insulină.

Cuvinte cheie: *sindromul de apnee în somn de tip obstructiv, sindromul metabolic, insulinorezistența.*

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv se caracterizează prin episoade repetate de obstrucție ale căilor aeriene superioare în timpul somnului, asociate cu creșterea eforturilor respiratorii, cu scăderea intermitentă a saturației arteriale a oxigenului, cu creșteri ale presiunii arteriale sistemice și pulmonare și cu fragmentări ale somnului. Simptomele principale ale SASO sunt reprezentate de pauze respiratorii nocturne întrerupte de episoade intermitente de sforăit puternic, zgomotos (1). Apneea obstructivă reprezintă întreruperea fluxului aerian la nivel oronazal cu durată de cel puțin 10 secunde și cu persistența mișcărilor toracoabdominale. Hipopneea reprezintă reducerea fluxului aerian cu 50 % acompaniată de o desaturare $\geq 4\%$ și de reducerea mișcărilor toracice (2). Indicele de apnee/hipopnee exprimă numărul de episoade de apnee și hipopnee pe ora de somn (3). Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Respiratorii în Timpul Somnului revizuită recent și publicată de Academia Americană de Medicină a Somnului se consideră că un pacient prezintă SASO când are un indice de apnee/hipopnee ≥ 15 , independent de simptomatologie sau are un indice de apnee/hipopnee > 5 asociat cu oricare din următoarele simptome: 1. somnolență diurnă, somn neodihnit, oboseală sau insomnie; 2. trezire matinală cu senzație de tuse; 3. sforăit puternic, zgomotos sau pauze respiratorii raportate de partenerul de viață (4).. Standardul de aur în diagnosticul apneei obstructive și a celorlalte tuburări respiratorii în timpul somnului este reprezentat de polisomnografia nocturnă (1).

Numeroasele studii clinice arată asocierea SASO cu creșterea riscului cardiovascular (1). Obezitatea și adipozitatea viscerală sunt cunoscute ca factori de risc pentru dezvoltarea SASO, acesta întâlnindu-se la 50 % din persoanele obeze (5). Anterior s-a considerat că obezitatea per se este un factor de risc cardiovascular independent. Studii recente susțin asocierea SASO cu un număr important de factori de risc cardiovascular precum hipertensiunea, dislipidemia, toleranța alterată la glucoză, insulinorezistența independent de obezitate (1).

Coughlin și colaboratorii au arătat că SASO se asociază independent cu un număr crescut de factori de risc cardiovasculari cuprinși în sindromul metabolic și crește prevalența acestuia. Prezența SASO crește probabilitatea de a avea sindrom metabolic de 9 ori (2). De asemenea Gruber și colaboratorii au arătat că SASO se asociază independent cu sindromul metabolic (6).

Mulți investigatori au observat că obezitatea centrală, hipertensiunea, rezistența la insulină, toleranța alterată la glucoză, dislipidemia coexistă frecvent la pacienți, dar numai începând cu Reaven în 1988 agregarea acestor factori a fost încadrată sub denumirea de sindrom metabolic (7).

Pentru a simplifica cercetarea clinică și stabilirea diagnosticului în 1998 World Health Organisation (WHO) și apoi în 2001 National Cholesterol Education Program (NCEP) propun noile criterii de diagnostic (vezi tabel 1)

Tabel 1: Comparație între criteriile de diagnostic ale SM : NCEP-ATPIII versus WHO

FACTORI DE RISC	NCEP III	WHO
1. Obezitatea	Circumferința taliei peste 102 cm la bărbați și peste 88 cm la femei	IMC peste 30kg/m ² și sau raportul talie sold peste 0,9 la bărbați și peste 0,85 la femei
2. Hipertensiunea arterială	>130/>85mmHg	>140/>90 mmHg
3. Glicemia a jeun	>110mg/dl	Nefolosită în diagnostic
4. Microalbuminuria	Nefolosită în diagnostic	>20g/dl
5. Trigliceridele	>150 mg/dl	>150mg/dl
6. HDL COLESTEROL	<40 mg/dl la bărbați <50 mg/dl la femei	<35 mg/dl la bărbați <39 mg/dl la femei

Diagnosticul de sindrom metabolic se bazează pe oricare 3 factori după ATP III sau pe întrunirea factorilor de risc 1,2,4 și 5 sau 6 după criteriile WHO (8,9).

Recent Federația Internațională a Diabetului recomandă o nouă definiție pentru sindromul metabolic. Această definiție include trei modificări comparativ cu NCEP :1) obezitatea centrală a fost transformată în variabilă obligatorie; 2) circumferința taliei a fost redusă la 94 cm pentru bărbați și 80 cm pentru femei cu mențiunea că la asiatici se consideră factor de risc circumferința taliei la bărbați peste 90 cm, iar la femei peste 80 cm; 3) nivelul glicemiei a jeun a fost redus 100 mg/dl (10).

În prezent se acceptă că sindromul metabolic reunește o serie de alterări metabolice independente ce comportă un risc cardiovascular crescut prin inițierea și perpetuarea procesului aterosclerotic inflamator – degenerativ vascular. Principalele mecanisme patogenetice ale sindromului metabolic sunt insulinorezistența și hiperinsulinemia compensatorie iar acestora se alătură activarea simpatică, disfuncția endotelială, inflamația sistemică, hipercoagulabilitatea.

Pacienții cu SASO au anormalități în fiecare componentă principală a sindromului metabolic. SASO considerat inițial boală localizată la nivelul căilor respiratorii superioare după unii autori ar trebui considerat manifestare a sindromului metabolic – „sindrom z” (11).

Mecanismele de producere ale bolilor cardiovasculare la pacienții cu sindrom metabolic sunt remarcabil de similare cu cele de la pacienții cu SASO. Efectele cronice ale SASO : hipertensiunea , ateroscleroza, intoleranța la glucoză au la bază activarea simpatică, disfuncția endotelială, stressul oxidativ, inflamația sistemică, hipercoagulabilitatea, hiperleptinemia și rezistența la insulină (1).

Activarea sistemului nervos vegetativ simpatic (SNVS) în SASO

Episoadele repetate de obstrucție de la nivelul căilor aeriene superioare caracteristice SASO au ca rezultat hipoxemia intermitentă și variații mari ale presiunii

intratoracice (cu generarea de presiuni negative intratoracice împotriva unor căi aeriene închise) cu apariția microtrezirilor și a activării SNVS (1).

Microtrezirile, fragmentările somnului și activarea SNVS au ca și consecințe vasoconstricția periferică, creșterea abruptă a presiunii arteriale sistolice și diastolice, a frecvenței cardiace, cu activarea permanentă a chemoreceptorilor. Asociat a fost documentată scăderea fluxului sangvin cerebral și a oxigenării acestuia (12).

De asemenea activarea SNVS indusă de hipoxemie duce la creșterea nivelului de catecolamine cu creșterea tensiunii arteriale sistemice, iar activarea nocturnă SNVS ce se repetă noapte de noapte duce la afectarea arhitecturii musculaturii netede cu apariția hipertensiunii artriale sistemice atât ziua cât și noaptea (1,13). Fiziologic toate funcțiile organismului au o activitate nocturnă diminuată. Important este că la pacienții cu SASO nu se observă o scădere a tensiunii arteriale sistemice pe parcursul nopții, iar această creștere a valorilor tensionale pe parcursul zilei și nopții afectează sever creierul și inima cu efect minor asupra rinichilor (3). Studii din literatură au arătat o reducere a nivelului de catecolamine plasmatică și urinare sub tratamentul cu CPAP (ventilatoare cu presiune pozitivă continuă).

Activarea SNVS și a axei adreno-hipotalamo-pituitare (care de asemenea se întâlnește în SASO) sunt cunoscute ca factori de creștere a tensiunii arteriale, a nivelului de cortizol și de dezvoltare a insulinorezistenței. Prin hiperactivitate simpatică poate fi influențată activitatea ficatului și pancreasului implicați în homeostazia glucozei (1).

Adițional insulina care este crescută la pacienții cu SASO poate duce singură la activarea SNVS urmată de apariția acestor efecte.

S-a arătat că tratamentul SASO cu CPAP îmbunătățește homeostazia glucozei, constatare care susține rolul patofiziologic al apneilor obstructive în producerea și agravarea tulburărilor de homeostazie a glucozei. Astfel tratamentul SASO prin ameliorarea toleranței alterate la glucoză și prin reducerea nivelului glicemiei a jeun poate prevenii și de asemenea întârzia progresia diabetului (14).

Disfuncția endotelială în SASO

Endoteliul vascular este principalul reglator al homeostaziei vasculare, menținând balanța între vasodilatație și vasoconstricție, iar înclinarea balanței spre vasoconstricție duce la disfuncția endotelială cu afectarea peretelui arterial. Disfuncția endotelială precede sau accelerează ateroscleroza și are valoare predictivă în dezvoltarea evenimentelor coronariene la pacienții cu boli ale arterelor coronare (1).

Endoteliul are rol în producția oxidului nitric, răspunzător de vasodilatație, a endotelinei și angiotensinei II, substanțe vasoconstrictoare. La pacienții cu SASO producția de oxid nitric scade, dar crește sub tratamentul cu CPAP, cresc nivelele de angiotensina II și endotelină, care se reduc sub terapia cu CPAP.(1,3) Endotelina, substanță puternic vasoconstrictoare poate fi răspunzătoare de hipertensiunea arterială apărută la pacienții cu SASO în urma hipoxemiei intermitente (3).

Schultz și colaboratorii au arătat într-un studiu că hipoxemia nocturnă severă, endotelina și radicali liberi de oxigen (substanțe cunoscute a fi crescute la pacienții cu SASO) pot duce la creșterea producției de factor de creștere vascular endotelial. Acesta este esențial în neoangioneză pe perioada dezvoltării embrionare și în creșterea tumorală și are un rol bine stabilit în dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Producția lui crescută la pacienții cu SASO putând avea un mare impact asupra dezvoltării afecțiunilor cardiovasculare la acești pacienți.

Un alt marker al disfuncției endoteliale sistemice generalizate este microalbuminuria. Există evidențe care sugerează că SASO se asociază cu activarea sistemului renina - angiotensina fapt care se corelează cu creșterea riscurilor cardiovasculare și metabolice. Pentru a susține această teorie studii recente au arătat că prezența adipozității viscerale favorizează creșterea albuminuriei la ambele sexe. Este neclară încă prevalența microalbuminuriei la pacienții cu SASO (6).

Deoarece disfuncția endotelială este întâlnită atât la pacienții cu SASO, sindrom metabolic, diabet, nu este cunoscut rolul SASO ca factor de risc independent pentru disfuncția endotelială (1).

Stresul oxidativ în SASO

Stresul oxidativ se caracterizează prin alterarea raportului între producerea și degradarea radicalilor liberi de oxigen. Enzimele antioxidante și vitaminele neutralizează speciile reactive de oxigen și potențial reduc deteriorarea celulară (15). La pacienții cu SASO rolul acestor mecanisme protective este puțin explorat și studiile din literatură arată o creștere a radicalilor liberi de oxigen la acești pacienți posibil ca și consecință a episoadelor de hipoxemie/reoxigenare sau a altor mecanisme moleculare (inflamația sistemică) (1).

Intr-un studiu efectuat recent de Barcelo și colaboratorii s-a arătat că pacienții cu SASO prezintă o capacitate antioxidantă redusă evidențiată printr-un status antioxidant total redus, un nivel scăzut de vitamine A,E și printr-un nivel crescut al activității gamaglutamil transferazei (GGT). Tratamentul cu CPAP timp de 12 luni (> 4 ore pe noapte) a dus la o îmbunătățire parțială a apărării antioxidante prin creșterea nivelului statusului antioxidant total și descreșterea nivelului de GGT (15).

Un alt marker al stresului oxidativ este 8-isoprostanul din aerul exhalat, iar Carpagano și colaboratorii au dovedit creșterea nivelului acestuia în aerul exhalat la pacienții cu SASO (1).

Numeroase studii din literatură susțin că stresul oxidativ se asociază cu toate efectele secundare ale SASO. De asemenea acesta poate precede disfuncția endotelială și insulinorezistența (3).

Inflamația sistemică în SASO

Atât sindromul metabolic cât și SASO se asociază cu inflamația sistemică, care se cunoaște că joacă un rol important în producerea aterosclerozei. La pacienții cu SASO sunt crescuți markeri recunoscuți ai inflamației sistemice ca: proteina C reactivă (PCR), IL-6, IL-8, factorul de necroză tumorală (TNF- α).

PCR, marker important al inflamației sistemice este sintetizată la nivelul ficatului și reglată de citokine în special de IL-6 (1,3). S-a observat că la adolescenții tineri fără afecțiuni cardiovasculare dar cu un indice de apnee hipopnee >5 nivelul de proteină C reactivă era crescut (după ajustarea cofactorilor) (3). Studii prospective din literatură au arătat că PCR este un bun predictor al evenimentelor coronariene ulterioare, iar la pacienții cu SASO, au fost raportate niveluri crescute de PCR, IL-6 strâns corelate cu severitatea SASO, fiind susținut astfel rolul inflamației în patogeneza cardiovasculară a acestei afecțiuni. Tratamentul cu CPAP reduce nivelul circulant al acestor markeri.

TNF- α este o altă citokină inflamatorie ce contribuie la aterogeneză și care se corelează cu riscul cardiovascular (1). La pacienții cu SASO sunt prezente niveluri crescute de TNF- α la nivelul serului și a monocitelor, imediat postapnee la o saturație a oxigenului <85 % se observă o creștere a acestuia. TNF- α se corelează strâns cu insulinorezistența și prezice dezvoltarea diabetului zaharat tip 2. S-a observat că sub tratamentul cu CPAP scade nivelul TNF- α .

Mecanismele declanșării procesului inflamator nu au fost pe deplin elucidate dar se suspicionează că reoxigenarea intermitentă ce urmează hipoxemiei intermitente ar putea fi unul dintre mecanisme ducând la leziuni de reperfuzie (1).

Hipercoagulabilitatea în SASO

Creșterea riscului cardiovascular la pacienții cu SASO poate fi legat și de tulburări ale coagulării întâlnite la acești pacienți. S-a observat o activare și o agregare

crescută a plăcuțelor sangvine, defecte ale sistemului fibrinolitik evidențiat prin creșterea concentrației de D-dimeri corelată cu severitatea hipoxemiei, creșterea nivelului de fibrinogen (1,3). Tratamentul cu CPAP scade activarea plăcuțelor sangvine (1).

Obezitatea și SASO

SASO și sindromul metabolic au un factor etiologic de risc comun și anume obezitatea. 50 % dintre pacienții cu SASO sunt obezi (5). Obezitatea predispune la SASO și SASO prin hipersomnolența diurnă, activitatea fizică redusă întreține obezitatea.

S-a arătat că reducerea cronică a orelor de somn se asociază cu obezitatea ridicându-se astfel suspiciunea că deprivarea de somn poate duce la obezitate.

La pacienții cu SASO este întâlnită obezitatea de tip central, adipozitatea viscerală fiind cea care predispune la dezvoltarea acestui sindrom și la numeroase tulburări metabolice cum ar fi : insulinorezistența, dislipidemia, diabetul zaharat tip II (16).

Etiologia obezității este multifactorială. Cercetările fiziopatologiei obezității s-au intensificat în ultima perioadă prin studierea hormonului antiadipos-leptina.

La majoritatea pacienților obezi se observă niveluri crescute de leptină indicând faptul ca obezitatea este un status leptin-rezistent. Cercetările din literatură au arătat că pacienții cu SASO au nivele crescute de leptina date constatate atât la pacienții obezi cât și la pacienții normoponderali concluzionându-se astfel că hipoxemia ar putea fi principalul determinant al eliberării de leptina. Nivelurile crescute de leptină se corelează foarte bine cu scăderea marcată a saturației oxigenului și cu indicele de apnee/hipopnee la pacienții cu SASO.

De asemenea s-a observat că nivelele crescute de receptori pentru leptină și intoleranța alterată la glucoză se corelează cu SASO și se pare ca există o corelație inversă între sensibilitatea la insulină și numărul receptorilor de leptină. S-a observat că tratamentul cu CPAP reduce nivelele de leptină.

Adiponectina este o altă substanță eliberată de țesutul adipos și se consideră că are rol protectiv împotriva insulinorezistenței și a afectărilor vasculare. La pacienții cu SASO sub acțiunea PCR, TNF α se observă o scădere a nivelului de adiponectină (1).

Insulinorezistența și SASO

Intr-un studiu cross sectional efectuat pe 2656 de pacienți la care homeostazia glucozei a fost cuantificată prin glicemie a jeun, test de toleranță la glucoză și indicele HOMA s-a arătat ca SASO este independent asociat cu toleranță alterată la glucoza și insulinorezistența. Hipoxia fiind considerată principala cauză a afectării homeostaziei glucozei prin stimularea eliberării de IL-6, TNF α (17).

Alte studii din literatura au arătat că atât IA/H cât și nivelul minim de saturație a oxigenului sunt factori determinanți independenți ai insulinorezistenței, gradul insulinorezistenței crescând cu 0,5 % pentru fiecare eveniment respirator care se adaugă la IA/H (18).

Toate datele enumerate anterior susțin faptul că SASO și SM au mecanisme patogenetice comune ce au ca rol creșterea riscului cardiovascular. Modul în care este percepută importanța relativă și interacțiunile acestor mecanisme patogenetice ale SASO și SM are implicații directe în dezvoltarea unor strategii terapeutice și de prevenție, fiind necesare atât modificări ale stilului de viață, dar și intervenții mai elaborate: terapii medicamentoase (pentru reducerea nivelului de trigliceride, a glicemiei) și terapia cu CPAP (ventilatoare cu presiune pozitivă continuă).

Studii clinice ulterioare efectuate pe un număr mare de pacienți vor urmări dacă SASO este consecință a fiziopatologiei SM sau prin hipoxemia nocturnă și alte mecanisme duce la sindrom metabolic, dacă riscul cardiovascular atribuit coexistenței

sindromului metabolic și SASO este aditiv, sinergic sau redundant și de asemenea dacă tratamentul SASO atenuând anormalitățile din cadrul sindromului metabolic va reduce prevalența sindromului metabolic la pacienții cu SASO .

Bibliografie

1. W.T. MCNICHOLAS AND M.R. BOSIGNORE: Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease : curent evidence, basic mechanism and research priorities. *Eur Respir J* 2007,29:156-178.
2. S.R. COUGHLIN, L. MAWDSLEY, J. A. MUGARZA. P.M.A.CALVERLEY, J.P.H.WILDING: Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increase prevalence of metabolic syndrome. *European Heart Journal* 2004;25:735-741.
3. N. WIERNSPERGER, P.NIVOIT, E. BOUSKELA: Obstructive sleep apnea and insulin resistance : a role for microcirculation? *Clinics* 2006;61(3):253-66.
4. R. SHIMURA, K.TATSUMI, A.NAKAMURA et al.: Fat acumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep aneea-hyponea syndrome. *Chest* 2005;127(2):543-549.
5. K. TATSUMI, Y.KASAHARA, K. KORUSU et al.: Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005, 127:716-721.
6. A. GRUBER, F. HORWOOD, J. SITHOLE, N.J. ALI AND I. IDRIS: Obstructive sleep apnoea is independently associated with metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovascular diabetology* 2006,5:22.
7. G. REAVEN: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37(12): 1595-607
8. 1999 WORLD HEALTH ORGANISATION-INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION: Guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*.
9. EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. *JAMA* 2001,285: 2486-2497.
10. THE IDF CONSENSUS WORLDWIDE DEFINITION OF THE METABOLIC SYNDROME. Available at http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
11. I. WILCOX, S.G. MCNAMARA, F.L.COLLINS et al.: "Syndrome Z" the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998;53(Suppl 3):S25-S28
12. R.C. BASNER: Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2007,356:1751-8
13. M. OKADA, A. TAKAMIZAWA, K. TSUSHIMA et al.: Relationship between sleep-disordered breathing and lifestyle-related illnesses in subjects who have undergone health-screening. *Internal Medicine* 2006 ,45 :891-896.
14. C.J. WILLIAMS, F.B. HU, S.R.PATEL,C.S. MANTZOROS: Sleep duration and snoring in relation to biomarkers of cardiovascular disease risk among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007,30(5):1233-8
15. A. BARCELO, F. BARBE, M. DE LA PENA: Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006, 27:756-760
16. S.R. IYER, R.R. IYER: Sleep and obesity in the causation of metabolic syndrome. *Int J Diab Dev Ctries* 2006,26:63-69
17. N.M. PUNJABI, E. SHAHAR, S. REDLINE et al.: Sleep disoedered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-530
18. P. BOTTINI, C. TANTUCCI.: Sleepapnea syndrome in endocrine diseases. *Respiration* 2003,70:320-327.

Obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome

DOINA TODEA , LOREDANA ROSCA, ANDREEA HERESCU

Summary

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by repeated episodes of upper airway obstruction during sleep. Clinical studies point out the link between SASO and increased cardiovascular risk; SASO is also independently associated with a high number of cardiovascular risk factors of the metabolic syndrome, thus increasing its prevalence. The chronic effects of SASO: systemic arterial hypertension, atherosclerosis, glucose intolerance are based on: sympathetic nervous system overactivity, endothelial dysfunction, oxidative stress, inflammation, blood coagulation abnormalities, and insulin resistance

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, metabolic syndrome, insulin resistance.

NEW MEASURES MUST BE CONSIDERED TO CONTROL HEPATITIS C VIRUS TRANSMISSION

M. AL-NAJDAWI, N. MIRON, V. CRISTEA

Department of Immunopathology, University of Medicine and Pharmacy
“Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca.

Summary

Studying Hepatitis C Virus (HCV) transmission modes has been a critical and demanding issue due to the increased number of the victims of this virus.

It was estimated that nearly 170 million people have been infected by hepatitis C virus, most of whom are chronically infected, consequently serving as a reservoir for transmitting this virus to other people.

Nowadays, hepatitis C virus is less transmitted by either blood transfusion or transplantation of organs. This is due to the thorough screening of blood supply for the presence of the virus, and inactivation procedures that destroy blood borne viruses, this in turn leads to the need for a better understanding of the current modes of hepatitis C virus transmission.

To prevent the spread of hepatitis C virus, prevention and counseling measures should be in place to appropriately assess the associated risk in terms of its presence and magnitude. Assessing risk is based on the epidemiological characteristics of hepatitis C virus, including modes of transmission in one side and which person is at increased risk of infection on the other side.

Keywords: *Hepatitis C Virus, transmission, prophylaxis.*

Introduction

Hepatitis C is a serious public health problem throughout the world; there are at least 4 million cases of Hepatitis C Virus (HCV) infection in the United States (overall prevalence 1.8%) and 170 million worldwide (1).

Today, with all the technological advances in hepatitis C virus studies, and the elaboration and implementation of diagnostic tests such as screening in blood banks that was launched in the early 90s, all of which help professionals for a better understanding of the hepatitis C problem dimensions.

A. Hepatitis C transmission

This virus is known to be transmitted by blood and blood products, like blood transfusion or solid organ transplant before July 1992, receiving clotting factor(s) made before 1987, long-term kidney dialysis, and others are less well defined and require further study.

Hepatitis C virus transmission through blood transfusion has become very rare in western countries, due to thorough screening of the blood supply for the presence of the virus and inactivation procedures that destroy blood borne viruses. In the last

several years, blood banks have implemented techniques that utilize nucleic acid amplification of the hepatitis C virus, which will detect the presence of virus even in newly-infected patients who are still hepatitis C antibody-negative. These techniques are estimated to have prevented 56 transfusion-associated HCV infections per year in the United States since 1999, and have reduced the residual risk of transfusion-transmitted HCV to approximately 1 in 2 million blood units (2).

Intravenous Drug Use

Intravenous drug use has been the principal mode of transmission of HCV since the 1970's. In comparison to other viral infections, HCV is more rapidly acquired after initiation of intravenous drug use (3). In addition, rates of HCV among young injecting drug-users are four times higher than HIV infection (4). Studies of Intravenous drug users (IDUs) have demonstrated that the prevalence of HCV infection in them is extremely high, with up to 90% having been exposed (5). In addition, the incidence of new infections is also high, with seroconversion rates of 10-20 percent per year of injecting (6,7). Duration of injecting is the strongest single predictor of risk of HCV infection among injection drug users (IDUs) (8).

Sexual Transmission

Sexual transmission of HCV has been controversial. It is believed that HCV can be transmitted sexually, but that such transmission is inefficient. The likelihood of HCV infection increases with the number of lifetime sexual partners. A history of a sexually transmitted disease, sex with a prostitute, more than five sexual partners per year, or a combination of these has been independently associated with positive HCV serology (9). Distinction appears to exist between the specific sexual behaviors listed above, and stable, monogamous sexual activity, which is rarely associated with HCV transmission. The frequency of HCV transmission between monogamous sexual partners is very low according to most studies (10, 11).

Occupational Exposures

Health care workers who have exposure to blood are at risk of infection with HCV and other bloodborne pathogens. The prevalence of HCV infection, however, is no greater in health care workers, including surgeons, than for the general population. According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the average rate of anti-HCV seroconversion after unintentional needlesticks or sharps exposure from an HCV-positive source is 1.8% (range 0%-7%). An Italian study of 4,403 needlesticks among healthcare workers found 14 seroconversions (0.31%) (12).

Transmissions by dental procedures and dental care

Dental treatment is the only time when individuals from the community come into contact with blood and there's a huge throughput of patients receiving dental treatment every day. Although dentists sterilize their tool-heads, a risk of infection is still in place from the actual tools themselves and their machinery drivers since blood could assemble in the machinery drivers which could lead to HCV transmission.

The transmission of HCV can occur via improper handling and cleaning of dental instruments. Although the risk is small it is a proven way of transmission. There is extensive contamination by HCV of dental surgeries after treatment of anti-HCV patients and if sterilization and disinfection are inadequate there is the possible risk of transmission to susceptible patients (13).

Non Identifiable Source of Infection

Approximately 10% of patients in most epidemiological studies, however, have no identifiable source of infection (14). HCV exposure in these patients may be from a number of uncommon modes of transmission, including vertical transmission. There are no conclusive data to show that person with a history of exposures such as intranasal cocaine use, tattooing or body piercing are at an increased risk for HCV infection based on these exposures solely. It is believed, however, that these are potential modes of HCV acquisition in the absence of adequate sterilization techniques.

B. General measures for preventing HCV transmission

Strategies for reducing or eliminating the potential risk for HCV transmission from infected donors, including screening and testing of donors and virus inactivation of plasma-derived products, have been extremely successful. However, strategies for reducing or eliminating the potential risk for HCV transmission by high-risk behaviors, such as risk reduction counseling and services, need to be more widely implemented. Health care professionals in all patient care settings should routinely obtain a history that inquires about use of illegal drugs and evidence of high-risk sexual practices, such as multiple sex partners or history of sexually transmitted diseases (STDs). Primary prevention of illegal drug injecting will eliminate the greatest risk factor for HCV infection (15).

Persons who inject drugs or who are at risk for STDs should be counseled on what they can do to minimize their risk of becoming infected or of transmitting infection to others. Counseling of people with potential or existing illegal drug use or high-risk sexual practices should be conducted in the setting in which the patient is identified. If counseling services cannot be provided on site, patients should be referred to a convenient community resource, or at a minimum, provided easy-to-understand health education material. Drug treatment and STD clinics, correctional institutions, and human immunodeficiency virus counseling and testing sites should integrate hepatitis prevention activities (e.g., counseling and testing for HCV) into their settings and routinely provide information concerning the prevention of HCV and HBV infection in their counseling messages.

Special recommended precautions for dental care workers

Step one: A number of studies have shown that only heat is effective in destroying the hepatitis C virus, which means the autoclave must be used. Chemical cleaning agents are not effective when used alone (16), but must be used while cleaning the contaminated devices.

Step two: Where possible disposable units should be used. This includes the sterile cartridges for the local anesthetics and the needles, scalpel blades and discs, dental burrs and brushes, and the metal bands that are used to help form the matrix to place restorations which can cut into the gums causing bleeding. One study in the United Kingdom showed that a full 50% of the "disposable" items that were reused by some dentists did not autoclave between patients (17).

Step three: All permanent handpieces should be covered with a baggie. This baggie will catch the blood splattered by the high speed drill and then can be removed and properly disposed of. The blood can combine with the lubricant and be very difficult to remove otherwise (17). In one study examination of 328 samples collected from work benches, air turbine handpieces, holders, suction units, forceps, dental mirrors and burs showed that 6.1% were positive for hepatitis C virus RNA (18).

Postexposure management

Preventing acute HCV infection through postexposure use of antiviral agents, such as IFN- α , has not been thoroughly evaluated (19). On the basis of these considerations, CDC does not recommend IG or antiviral agents for postexposure prophylaxis of hepatitis C (20). Therefore, prevention of occupational transmission of HCV in health care settings, including dentistry, continues to rely on the use of universal precautions, including the appropriate use of barrier precautions (for example, gloves, masks and protective eyewear) and the careful safe handling of sharp instruments (21). Strategies for dental professionals to prevent injuries from sharp instruments include safe work practices (for example, using an instrument instead of fingers to retract tissue), safer instrumentation or design and continued education of health care workers (22).

In case of all occupational exposures to blood:

- Provide immediate care to the exposure site.
- Wash wounds and skin with soap and water.
- Flush mucous membranes with water.
- Develop an exposure report and refer to a qualified medical professional for evaluation and follow up.

With regard to HCV from an infected source of unknown serostatus, recommended testing includes:

- Baseline and follow-up testing for anti-HCV and alanine aminotransferase (ALT) four to six months after exposure.
- HCV RNA testing at 4-6 weeks if earlier diagnosis of HCV infection is desired.
- Confirming repeatedly reactive anti-HCV enzyme immunoassays (EIAs) with supplemental tests.

C. Recommendations

- Educate the Romanian public on the transmission of HCV in order to better identify affected individuals and to introduce preventive measures.
- Promote the establishment of screening tests for all groups at high risk of HCV infection, including IDUs and incarcerated individuals.
- Introduce measures to reduce transmission of HCV among IDUs, and expanding the Nation's capacity to provide treatment for substance abuse.
- Evaluate strategies to interrupt mother-to-infant transmission of HCV.
- Seek appropriate support from governmental agencies and the private sector to address urgent research questions concerning the epidemiology and treatment of this disease.

References

1. MCHUTCHISON C: Understanding hepatitis, *Am J Manag Care*, 2004, 10, S21-9.
2. STRAMER SL, et al.: Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing, *N Engl J Med*, 2004, 351, 760-768.
3. GARFEIN RS, et al.: Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses, *Am J Public Health*, 1996, 86,655-671.

4. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease, *MMWR*, 1998, 47(RR-19), 1-39.
5. PATRICK DM et al.: Public health and hepatitis C, *Can J Public Health*, 2000, 91(suppl 1), S18-S23.
6. HAHN JA, et al.: Hepatitis C virus infection and needle exchange use among young injection drug users in San Francisco, *Hepatology*, 2001, 34,180-187.
7. THORPE LE, et al.: Risk of hepatitis C virus infection among young injection drug users who share injection equipment, *Am J Epidemiol*, 2002, 155,645-653.
8. CONRY-CANTILENA C, et al.: Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection, *N Engl J Med*, 1996, 334,1691-6.
9. GROSS JB: Hepatitis C: A sexually transmitted disease, *Am J Gastroenterol*, 2001, 96, 3051-3053.
10. VANDELLI C, RENZO F, ROMANO L, TISMINETZKY S, DE PALMA M, et al.: Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study, *Am J Gastroenterol*, 2004, 99, 855-859.
11. TERRAULT NA: Sexual activity as a risk factor for hepatitis C, *Hepatol*, 2002, 36, S99-105.
12. DE CARLI G, PURO V, IPPOLITO G, et al.: Risk of hepatitis C virus transmission following percutaneous exposure in healthcare workers, *Infection*, 2003, 31, 22-27.
13. PIAZZA M, BORGIA G, PICCIOTTO L, NAPPA S, CICCARELLO S, ORLANDO R: Links Detection of hepatitis C virus-RNA by polymerase chain reaction in dental surgeries, *J Med Virol*, 1995, 45(1), 40-2.
14. FLAMM SL, PARKER RA, CHOPRA S.: Risk factors associated with chronic hepatitis C virus infection: limited frequency of an unidentified source of transmission, *Am J Gastroenterol*, 1998, 93, 597-600.
15. MIRIAM J.: Prevention of Spread of Hepatitis C, *Hepatology*, 2002, 36:S93-S98.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Update: universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in health-care settings, *MMWR*, 1988, 37, 377-82,387-8.
17. Centers for Disease Control and Prevention: Recommended infection-control practices for dentistry, *MMWR*, 1986, 35, 237-42.
18. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers, *MMWR* 1989, 38(suppl. No. S-6), 1-37.
19. PETERS M, DAVIS GL, DOOLEY JS, HOOFNAGLE JH.: The interferon system in acute and chronic viral hepatitis (review), *Prog Liver Dis*, 1986, 8, 453-67.
20. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for follow-up of health-care workers after occupational exposure to hepatitis C virus, *MMWR* 1997, 46, 603-6.
21. Centers for Disease Control and Prevention: Recommended infection-control practices for dentistry, *MMWR* 1993, 42(no. RR-8), 1-12.
22. CLEVELAND JL, GOOCH BF, LOCKWOOD SA.: Occupational blood exposures in dentistry: a decade in review, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997, 18(10), 717-21

Noi măsuri ce se impun a fi luate în considerare pentru controlul transmiterii hepatitei C

M. AL-NAJDAWI, N. MIRON, V. CRISTEA

Rezumat

Studierea modalităților de transmitere a virusului hepatitei C este necesară, dată fiind creșterea numărului de îmbolnăviri provocate de acest agent patogen. Se estimează că aproape 170 de milioane de persoane sunt infectate cu acest virus, cele mai multe dintre ele în mod cronic, servind drept un rezervor pentru transmiterea mai departe în populație a acestui agent patogen. Actual virusul hepatitei C este mai puțin transmis prin transfuzii sanguine sau transplant de organe. Acest fapt se datorează metodelor de screening ale donatorilor și procedurilor de inactivare a virusurilor din produse biologice. Ca urmare este necesară înțelegerea noilor modalități prin care acest virus se transmite.

Pentru a-i limita extinderea, trebuie implementate măsuri de prevenție și informare pentru a evalua corect prezența și magnitudinea riscului de contagiune. Evaluarea riscului se bazează pe caracteristicile epidemiologice ale virusului hepatitei C, incluzând modalitățile de transmitere pe de o parte și gradul de risc al fiecărei persoane pe de altă parte.

Cuvinte cheie: virusul de hepatită C, transmisie, profilaxie

MANAGEMENTUL MANIPULĂRII MANUALE A MASELOR ÎN SECTORUL MEDICAL

MONICA EȘANU, CHITAC DIANA

Inspectoratul Teritorial de Muncă Cluj

Rezumat

Orice lucrător din sectorul sanitar poate să prezinte afețiuni musculo-scheletice; Totuși problema poate fi prevenită sau redusă printr-un management eficient, prin respectarea normelor legale existente de sănătate și securitate în muncă și poate fi evitată prin evaluarea corectă a riscurilor, aplicarea măsurilor potrivite de prevenire bazate pe control și bune practici, verificarea eficienței acestor măsuri. Pe lângă prevenirea apariției afețiunilor musculo-scheletice metoda de management integrat presupune, de asemenea, prevenirea secundară și terțiară concentrată asupra menținerii, reabilitării și reintegrării angajaților care suferă deja de afețiuni musculo-scheletice. Este important în special rolul sprijinului social și organizațional pentru a permite angajaților atât reintegrarea la locul lor de muncă, cât și menținerea angajării după instalarea afețiunii musculo-scheletice.

Cuvinte cheie: manipulare manuală a maselor

Se consideră că până la aproximativ 90% din populație va suferi de o afecțiune a zonei lombare într-un moment sau altul al vieții. Problemele aparatului locomotor se situează, pe primele locuri în Europa între afecțiunile de ordin ocupațional. Rezultatele studiilor asupra condițiilor de muncă, au confirmat în principal faptul că 33% din angajații europeni suferă de dureri de spate, iar 22,5% din angajații sectorului medical acuză probleme cu spatele.

Conform Directivei Europene 90/269/CEE, precum și Hotărârii de Guvern 1051/2006 „manipularea manuală a maselor” înseamnă orice operație ce implică deplasarea sau susținerea unei greutăți de către unul sau mai mulți lucrători, care prezintă risc de afecțiune dorsolombară.(6)

Organizația Mondială a Sănătății definește termenul de patologie osteo-musculo-articulară ca un „grup de afecțiuni ale aparatului locomotor, prin aceasta înțelegând boli ale mușchilor, tendoanelor, oaselor, cartilajelor, ligamentelor și nervilor, de gravitate variabilă, de la afecțiuni ușoare, tranzitorii, până la boli ireversibile, invalidante”

Afecțiunea planului vertebral (durerea de spate) sau „low-back pain” se definește ca o durere acută sau cronică, localizată în regiunile lombo-sacrată, fesieră sau în regiunea superioară a membrului inferior; are o etiologie multifactorială, și reprezintă cea mai comună cauză de incapacitate temporară de muncă, cu factori etiologici profesionali.

Categoriile de personal expuse sunt: medici, asistenți, personalul nemedical care ridică sau mută pacienții imobilizați, din secțiile cu paturi, blocurile operatorii, secțiile de terapie intensivă, ortopedie, urgență, radiologie, secții de dializă, personalul auxiliar, infirmiere, spălătorese, personal de întreținere implicat în activități cum ar fi :

manevrarea rufelor, mobilierului., cărucioarelor, paturilor, containerelor de gunoi, sau în cursul efectuării curățeniei, personalul angajat în blocurile alimentare, etc.

Altă categorie este personalul administrativ care lucrează la echipamente cu ecran de vizualizare și nu beneficiază de scaune ergonomice.

Pozițiile obositoare, stresul postural sunt prezente la medicii, asistentele din blocurile operatorii, sălile de chirurgie, laboratoarele medicale, unitățile de stomatologie.(1,2,3,4)

Persoanele care suferă de afecțiuni ale zonei lombare devin vulnerabile, le sunt amenințate mijloacele de trai și riscă să își piardă locul de muncă fapt ce poate avea consecințe asupra vieții lor profesionale și/sau personale. Unii dintre ei pot deveni chiar handicapați pentru tot restul vieții. Angajatorii trebuie să se confrunte cu absența angajaților bolnavi, care sunt uneori dificil de înlocuit datorită calificărilor lor specifice. Situația aceasta generează, costuri suplimentare, conflicte și stres la locul de muncă.

Consecințele sociale și financiare, determinate de afecțiunile lombare sunt semnificative pentru victimă, pentru angajatorul acesteia dar și pentru societate ca întreg, iar pentru eliminarea sau diminuarea acestor efecte este necesar un management eficient al manipulării manuale a maselor.

Managementul manipulării manuale a maselor presupune: identificarea și analiza riscurilor, stabilirea unei politici pentru prevenirea afecțiunilor zonei lombare, căutarea de soluții, implementarea (aplicarea) măsurilor preventive specifice.(7.8)

Este adesea dificil de precizat originea afecțiunilor zonei lombare, dat fiind faptul că acestea au în general o etiologie multifactorială.

Acești factori de risc pot fi împărțiți în trei categorii:

- factori individuali: vârsta, sexul, constituția, consumul de nicotină, un stil de viață inactiv
- factori ce țin de gradul de solicitare fizică specific profesiei: transportarea și manipularea manuală a greutăților; mișcări frecvente ce implică aplecarea și răsucirea (mai ales a bustului); poziții statice și/sau prelungite; vibrații ce afectează întregul corp.
- factori psihologici și organizaționali: presiunile de timp, organizarea muncii, lipsa de autonomie, de ajutor din partea celorlalți, de cooperare, de recunoaștere și o insatisfacție la serviciu.

Exemplele de factori de risc din activitatea zilnică a unui angajat medical ar fi:

1. Repetarea sau prelungirea anumitor poziții și acțiuni :

a. Aplecarea înainte (cu spatele rotunjit). Repetarea excesivă a acestor mișcări poate duce la leziuni ale ligamentelor și ale discurilor intervertebrale din următoarele cauze: arcuirea nenaturală a spatelui (spatele rotunjit), apăsarea părții din față a discului, întinderea ligamentelor posterioare și a părții posterioare a discului, sporirea presiunii asupra discului (efectul de pârghie).

b. Întoarcerea laterală în timpul aplecării în față. Această poziție este, de departe, cea mai solicitantă pentru spate putind produce ruperea fibrelor inelului fibros.

c. Prinderea greutății fiind înclinat în spate. Această poziție are următoarele efecte: curbare excesivă a spatelui, comprimarea părții posterioare a discului intervertebral și a articulațiilor posterioare, sporirea presiunii asupra discului (efectul de pârghie)

d. Statul îndelungat pe scaun îngreunează nutriția discurilor.

e. Îngenuncherea sau ghemuirea îndelungată. Această poziție este nu doar periculoasă pentru articulații, ci și obositoare pentru mușchi.

2. Riscuri legate de manipulare.

a. Caracteristicile sarcinii. Greutatea sarcinii (25 kg în cazul unui bărbat și 15 kg în cazul unei femei) sunt considerate valori maxime dacă sunt ridicate în poziția corectă.(9)

Tabel 1 Alte caracteristici care pot îngreuna și mai mult sarcina vor fi prezentate în următorul tabel.

caracteristici legate de manipularea unei sarcini inerte	caracteristici legate de modul în care este transportat pacientul
instabilitatea sarcinii	agitația pacientului
o greutate aparent fără legătură cu volumul său	lipsa cooperării pacientului
distribuția inegală a greutății	dificultatea de a estima greutatea pacientului
dificultatea prinderii (absența mânelor)	posibilitatea punctelor de prindere reduse
sarcină cu suprafață ascuțită, alunecoasă	

b. Distanța de prindere

Modul în care se transportă o sarcină sau un pacient sporește presiunea exercitată asupra discului intervertebral. Presiunea asupra bazei coloanei vertebrale depinde de distanța dintre sarcină și corp în momentul prinderii. Principiul este acela al "pârghiei": cu cât este mai mare distanța până la sarcină, cu atât mai mult se apleacă bustul în față, cu atât mai multă forță de ridicare este necesară și cu atât mai mare este presiunea.

3. Lipsa activității fizice

Dat fiind faptul că hrănirea discurilor intervertebrale este legată de modificările poziției (efectul de burete), mișcarea are un rol vital în păstrarea coloanei vertebrale în stare bună. Mai mult, o condiție fizică bună, musculatură tonifiată, flexibilă, ușurează mișcările care protejează spatele.

4. Stresul

Angajații fac adesea referire la legătura dintre stres și durerea de spate. "Eram sigur că o să încep să mă doară spatele, pentru că am avut câteva săptămâni tensionate și stresante. Studiile arată că riscul instalării durerilor cronice de spate crește substanțial dacă persoana se confruntă cu situații stresante, în special cu o muncă nesatisfăcătoare. Stresul poate avea numeroase repercusiuni fizice și psihice asupra organismului. Una dintre principalele repercusiuni este apariția contracturii musculare. Dacă mușchii spatelui se contractă și rămân astfel, acest lucru va spori presiunea asupra discurilor intervertebrale, având efect negativ asupra condiției acestora. (1,4,8)

Implementarea unei politici pentru prevenirea afecțiunilor zonei lombare cuprinde etapele: analiza riscurilor, căutarea de soluții, aplicarea măsurilor preventive specifice.

Identificarea riscurilor se realizează prin observarea locurilor de muncă, adunarea de informații de la angajați, de la conducere, de la Comitetul de Sănătate și Securitate în Muncă al organizației, analiza accidentelor de ordin ocupațional, analiza rezultatelor, etc. Pe baza rezultatelor obținute în urma evaluării riscurilor se aleg măsurile preventive.

Alegerea măsurilor preventive adecvate pentru a ameliora situația existentă se face ținând cont de ierarhia de risc: 1. Eliminarea riscurilor 2. Înlocuirea situațiilor periculoase cu altele mai puțin periculoase 3. Combaterea riscurilor la sursă, urmate de implementarea măsurilor, prin informarea lucrătorilor, elaborarea instrucțiunilor de lucru, trainingul personalului.

Fiecare organizație evoluează pe parcursul mai multor ani fiind necesar să se desfășoare reevaluări regulate ale condițiilor de muncă, ale măsurilor din planul de prevenire și protecție pentru a verifica dacă ele se conformează în continuare politicii de prevenire a sistemului de management al organizației. (7,8)

1. Eliminarea riscului

Una dintre cele mai bune abordări preventive este de a elimina riscul prin evitarea expunerii directe a angajaților la risc, deci de a evita manipularea manuală. Aceasta implică mecanizarea sau automatizarea completă a activității de manipulare. Manipularea persoanelor în mediul spitalicesc, demnitatea pacientului, face ca această abordare să fie dificil de implementat. Se poate evita manipularea manuală riscantă prin folosirea unui ascensor sau a balustradelor de transfer.

2. Reducerea riscului

Dacă eliminarea riscurilor nu este posibilă se adoptă măsuri de reducere a riscului prin folosirea instrumentelor mecanice de tipul paturilor cu înălțime reglabilă, a scândurilor de transfer, a cărucioarelor ce permit reducerea sau chiar eliminarea riscurilor asociate manipulării manuale.

(1) Modificarea înălțimii

- Paturile și vanele cu înălțime reglabilă
Dispozitivele de acest tip permit personalului medical să evite pozițiile ce ar putea cauza dureri de spate, în special aplecarea în față. Ele ușurează manipularea în timpul transferului pacienților.
- Modificarea înălțimii suprafeței de lucru în funcție de tipul de activitate
Pentru a evita pozițiile care ar putea cauza dureri de spate, cum ar fi aplecarea în față sau aplecarea/rotirea bustului, este necesară modificarea înălțimii suprafeței de lucru în funcție de tipul activității desfășurate.

(2) Ușurarea deplasării pacienților

Majoritatea problemelor de spate cu care se confruntă angajații din sectorul medical apar atunci când aceștia sprijină sau ridică un pacient pentru a-l transfera de la o locație la alta (pat-pat, pat-scaun, et.). Există un număr mare de instrumente tehnice care ușurează deplasarea pacienților și reduc astfel greutatea ce se sprijină pe spatelul angajaților cum ar fi:

- Foliile glisante, confecționate din material solid cu coeficient de frecare redus, permit ridicarea, mutarea sau pur și simplu re poziționarea pacienților imobilizați la pat prin mișcări de alunecare în locul celor de ridicare.
- Scândurile de transfer, acoperite cu material glisant sau fabricate dintr-un asemenea material, permit transferul pacienților de pe un pat pe altul, de pe un pat pe un scaun sau pe un scaun cu roțile prin mișcări de alunecare în locul celor de ridicare.
- Discul de rotire ușurează deplasarea persoanei, transferul pacienților de pe un pat pe un scaun sau pe un scaun cu roțile luând în același timp în calcul capacitățile sale fizice și reducând efortul necesar pentru sprijinirea sa. Există discuri similare care ușurează ieșirea dintr-un vehicul.

(3) Sporirea accesibilității

- Ascensor tip scaun cu roțile
În locații de altă natură decât cele spitalicești, accesul la etajele superioare este adesea posibil doar pe scări, parțial datorită faptului că ascensoarele sunt prea înguste. Ascensoarele pentru scări permit persoanelor aflate în scaune cu roțile să folosească scările.
- Scaune reglabile
Prezența cotierelor îngreunează adesea așezarea persoanelor și obligă personalul medical să facă operații incomode de manipulare manuală. Un scaun cu cotiere ce pot fi coborâte este deosebit de util dacă este folosit împreună cu o scândură de transfer. (9,10,11)

Planificarea activității, alternarea activităților, distribuția mai bună a sarcinilor sunt măsuri ce permit de asemenea o reducere a riscurilor

Ergonomia locului de muncă, se referă la schimbările aduse mobilierului, materialelor, modului în care este organizată activitatea. Bineînțeles, aceste modificări nu

sunt întotdeauna ușor de implementat. De exemplu, în contextul îngrijirii la domiciliu, condițiile de lucru pe care le întâmpină persoanele ce oferă îngrijirea depind în mare măsură de instalațiile și echipamentele care se află deja în locuință, precum și de disponibilitatea și/sau posibilitățile materiale ale beneficiarilor. De aceea este important pentru persoana care oferă serviciul medical să aibă grijă de propriul corp, să fie atentă la mișcările pe care le face și să adopte poziții care nu dăunează spatelui. Tot astfel, angajatorii pot oferi angajaților șansa de a face sport la locul de muncă (sală de fitness, dușuri) sau îi pot încuraja să facă sport în afara locului de muncă (prin suportarea unei părți a costurilor legate de activitățile sportive). Angajatorii pot, de asemenea, să își încurajeze angajații să folosească bicicleta sau să se deplaseze pe jos până la serviciu. (10,12)

Bibliografie

1. COCĂRLĂ A., TEFAS L., PETRAN M., *Manual de Medicina Muncii*, Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca 2000
2. OARGĂ M., *Medicina muncii*, Ed. Medicală Universitară, "Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca, 2006, 49-58, 68-74
3. CONȚIU M., COCĂRLĂ A., *Medicina Muncii în practica stomatologică*, Ed. Medicală Universitară, "Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca 2001, 1-27
4. TEFAS L., POPL. *Bolile profesionale ale sistemului musculo-scheletal. Etiologie-Diagnostic-Tratament*, Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca, 2004
5. NICULESCU T., TODEA A., TOMA I., PAVEL A., NICULESCU R. *Medicina Muncii*, Ed. Medmun, București 2003
6. Hotărârea de Guvern nr.1051 din 9 august 2006 privind cerințele minime de securitate și sănătate pentru manipularea manuală a maselor care prezintă riscuri pentru lucrători, în special de afecțiuni dorsolombare.
7. DARABONȚ A., PECE Ș., DĂSCĂLESCU A. *Managementul Securității și Sănătății în muncă*, Editura Agir, București 2001
8. Legea Sănătății și Securității în muncă 319/2006
9. Norme Generale de Protecția muncii, București 2002
10. NIOSH/Health Care Workers Guidelines/ 1998, 1-10
11. LUTTMAN A., JAGER M., GRIEFAHN B., CAFFIER G., LIEBERS F., *Protecting Worker's Series No.5, Preventing musculoskeletal disorders in the workplace, World Health Organization 2003*
12. Hotărârea nr. 1091 din 9 august 2006 privind cerințele minime de securitate și sănătate pentru locul de muncă.

Management of the manual handlings of loads

MONICA EȘANU, CHITAC DIANA

Summary

Any worker healthcare sectors can be affected, yet the problem can be prevented or reduced by efficient management, following existing health and safety regulations, and is preventable by applying proper risk assessments, putting in place appropriate preventive measures based on guidance and good practice, and checking that these measures remain effective.

In addition to the primary prevention of musculoskeletal disorders, the integrated management approach also covers secondary and tertiary prevention focused on the retention, rehabilitation and reintegration of workers who already suffer from musculoskeletal disorders. Particularly in musculoskeletal disorders, important is the role of social and organisational support in enabling workers both to return to work and subsequently to sustain employment when experiencing.

Key words: manual handlings of loads

ACTUALITĂȚI ÎN PREVENȚIA ȘI TRATAMENTUL HEMATOMULUI POSTOPERATOR ÎN CHIRURGIA TIROIDIANĂ

G. OLTEANU, L. BALAZSI, I. GHERMAN, CARMEN TOMA

Clinica Chirurgie II, Cluj-Napoca

Rezumat

Hematomul postoperator este una din complicațiile cu repercursiuni grave în chirurgia tiroidiană. Lucrarea de față își propune să identifice potențialii factori etiologici și să descrie variantele operatorii și metodele hemostatice de utilizat în vederea minimizării riscului apariției sângerării postoperatorii.

Bibliografia extensivă precum și un număr considerabil de cazuri urmărite în clinica Chirurgie II Cluj-Napoca au stat la baza efectuării acestui studiu.

Concluziile arată că hematomul postoperator are o etiologie multifactorială. Numeroase măsuri terapeutice și o multitudine de agenți hemostatici pot fi utilizați pentru a reduce riscul apariției acestuia dar nici unul nu poate substitui hemostaza intraoperatorie îngrijită. În condițiile apariției hematomului postoperator intervenția chirurgicală promptă cu atenție la prezervarea concomitentă a structurilor expuse la risc este singura cale de urmat.

Cuvinte cheie: tiroidectomie, hematom, drenaj, hemostază

Introducere:

Riscul hemoragic a fost descris odată cu prima tiroidectomie în secolul XII. În secolul XIX mortalitatea prin chirurgie tiroidiană era în jur de 40%, multe din decesele înregistrate fiind atribuite hemoragiei. În acele vremuri, Samuel Gross, chirurg american de renume, caracteriza intervenția ca pe o "măcelărire" datorită înaltei mortalități legate de lipsa de control a hemoragiei. Kocher, considerat părintele chirurgiei tiroidiene moderne, a fost acela care a trasat noi linii de tehnici și a redus semnificativ incidența sângerării postoperatorii.

Chiar dacă acest tip de complicație a devenit tot mai rară ca urmare a progreselor făcute în domeniul tehnicii, a instrumentarului folosit și în înțelegerea patologiei tiroidiene, riscul există și astăzi fiind potențial letal.

Incidența acestei complicații este variabil descrisă în literatură de diferiți autori între 0,49 (1) și 4,3% (2).

În consens cu datele din literatură, considerăm termenul de „hematom compresiv” al regiunii cervicale ca nu tocmai adecvat fenomenelor ce au loc la apariția complicației hemoragice, cheagul format având rareori el însuși forța necesară colabării unui conduct laringotraheal cartilagos rigid. Stânjenirea drenajului venos și limfatic sunt însă cauzatoare de edem laringofaringian important care expune pacientul la risc, determinând dispnee cu sau fără stridor, durere sau senzația de presiune, disfație, tumefacția regiunii cervicale anterioare și uneori exteriorizarea de sânge pe tubul de dren, dacă s-a montat un astfel de dren la sfârșitul intervenției.

Deraparea de ligaturi, redeschiderea unor vase cauterizate sau sângerarea din parenchimul restant sunt cauzele de hemoragie incriminate. Intervalul de timp în care

apare hemoragia este de asemenea variabil. Hemoragia imediată care apare în camera de trezire este rapid recunoscută și tratată în consecință. Majoritatea autorilor descriu incidența maximă a acesteia în primele 6 ore de la intervenție (3,4), totuși există opinii că hemoragia poate apărea și mai târziu (5).

Cunoscând toate cele de mai sus am încercat să stabilim dacă există factori identificabili preoperator care să descrie o populație „la risc”, dacă patologia tiroidiană implicată are vreun rol în formarea hematoamelor, dacă gestul chirurgical însăși joacă un rol sau dacă utilizarea noilor mijloace tehnice hemostatice poate preveni formarea acestor hematoame.

Factori de risc

Aceștia pot fi clasificați în factori legați de pacient, factori legați de patologia implicată și factori ce țin de tehnica chirurgicală:

1. Este evident că în primul grup intră pacienții cu stări cu tendință crescută la sângerare dovedită în prealabil de gen hemofilie, boala von Willebrand și insuficiența renală cronică. Tot aici includem și pacienții sub tratament anticoagulant sau antiagregant plachetar. Optimizarea preoperatorie a acestor condiții specifice este un „sine-qua-non” pentru evitarea riscurilor hemoragice. Fumătorii reprezintă un subgrup aparte din această categorie, prezentând o tendință crescută la sângerare față de nefumători.

2. Faptul că riscul hemoragic ar fi asociat cu anumite patologii tiroidiene a fost multă vreme vehiculat în lumea chirurgicală. Nu există însă dovezi clare în acest sens și nici o publicație nu prezintă date statistice semnificative în acest sens. La începuturile chirurgiei tiroidiene intervențiile pe guși toxice erau descrise ca fiind la risc hemoragic mai înalt decât alte situații. Pe o serie de 1131 de pacienți Hurtado-Lopez notează o incidență crescută a hematoamelor postoperatorii la pacienții cu gușă toxică (boala Basedow, adenomul toxic) dar fără ca diferențele să atingă o semnificație statistică. Într-un alt studiu retrospectiv pe 7000 de cazuri de tiroidectomie, rata cea mai înaltă a reintervențiilor pentru hematom postoperator (1,02%) a fost întâlnită la pacienții cu boală Basedow (6). De asemenea există studii care găsesc o incidență crescută a hipertiroidismului la pacienții care au necesitat reintervenții pentru hematom postoperator (7). Pe de altă parte unele studii efectuate pe loturi mari de pacienți tiroidectomizați dovedesc că nu există legătură dovedită între hipertiroidismul postoperator și apariția complicației studiate de noi (8).

Hipervascularizația tiroidei la pacienții boală Basedow și guși multinodulare toxice a fost bine documentată (9, 10, 11). Este dovedită de asemenea eficacitatea pregătirii preoperatorii cu soluție Lugol 10% asupra reducerii fluxului sanguin în parenchimul glandular la acești pacienți (12, 13). Cu toate că nu există studii care să confirme statistic legătura dintre pregătirea cu Lugol și reducerea incidenței hemoragiei postoperatorii, recomandarea este puternic susținută.

Variantele de gușă plonjante retrosternal sau cele intratoracice au fost descrise ca fiind de risc mai înalt și cu o rată a reintervențiilor în scop hemostatic mai mare (2%) față de cele din grupul de referință (1%), diferența nefiind însă semnificativă statistic (14).

Reintervențiile pe tiroidă au fost de asemenea clasate ca având un risc hemoragic mai mare (15). Unele studii însă, nu găsesc diferențe semnificative nici la această categorie.

3. Tehnica operatorie joacă în mod evident un rol crucial în prevenirea acestei complicații. Printre factorii din acest grup trebuie avută în vedere calea de acces. În acest sens este evident că secționarea musculaturii subhioidiene poate expune la risc hemoragic în lipsa unei foarte bune hemostaze. De asemenea, o grijă deosebită trebuie avută la ridicarea lamboului superior cu ligatura și ulterior evitarea lezării venelor jugulare anterioare. Tot aceste vene pot fi ușor transfixiate la refacerea planului platisma.

Modul general de abordare chirurgical pare să fie luat în discuție în literatura recentă care arată că există un risc mai mic al hemoragiei atunci când se practică o chirurgie „minim invazivă”, limitând disecțiile inutile. Rata foarte mică sau chiar nulă a incidenței hematomului postoperator a fost descrisă de mai mulți autori aplicând tehnici laparoscopice sau video-asistate (16, 17, 18).

Țesutul tiroidian restant este o sursă potențială de hemoragie postoperatorie dar nu s-a demonstrat că ar exista o incidență crescută a acestei complicații la tiroidectomiile subtotale, care oricum se pare că devin tot mai rare ca indicație de tehnică pe plan mondial. Hurtado-Lopez și colaboratorii notează o frecvență crescută la pacienții cu țesut rezidual mai ales atunci când se asociază cu hiperfuncția preoperatorie, fără însă a aduce dovezi valide statistic. Într-un studiu multicentric italian în care rata hemoragiilor era de 8% din totalul complicațiilor, frecvența cea mai mare a hemoragiei a fost găsită la tiroidectomiile subtotale unde s-a lăsat țesut restant bilateral (19).

Prevenția

Fiind vorba de o complicație cu potențiale repercursiuni grave, principiul „prevenția este mai bună decât tratamentul” este în acest caz mai de urmat ca oricând.

Factori ce țin de anestezie pot contribui alături de cei ce țin de tehnica chirurgicală enumerați mai sus, la reducerea incidenței complicației hemoragice. O detubare fără tuse și contracții excesive urmată de controlul postoperator atât al durerii cât și al senzației de vomă poate preveni hiperpresiunea venoasă sau arterială cu consecințe nefaste asupra hemostazei. În acest sens, unii autori recomandă efectuarea PEEP (Positive End-Expiratory Pressure) sau poziționarea pentru scurt timp a pacientului cu capul în jos la 30° înainte de închiderea plăgii pentru presiunea venoasă crescută provocată de aceste manevre permițând astfel verificarea hemostazei (20). Nu s-a dovedit încă eficiența acestor manopere preventive dar ele par de folos.

Poziționarea pacientului cu extremitatea cefalică mai ridicată în perioada imediat postoperatorie poate reduce turgescența vasculară în zonă și implicit poate avea efect preventiv.

Drenajul lojei tiroidiene a fost și este încă folosit pe scară largă în mod empiric fără un suport științific, fapt demonstrat de multiple studii randomizate prospective care arată că plasarea unui tub de dren nu împiedică formarea hematomului postoperator nefiind eficace în exteriorizarea acestuia (21, 22, 23). De fapt unele din aceste studii arată că există chiar o creștere a morbidității în aceste cazuri, legată de modul de plasare al acestora (24, 25, 26). În concordanță cu acestea drenajul nu ar trebui folosit în scop preventiv dar, are totuși indicație pentru faptul că poate anunța o hemoragie unui personal mediu nefamiliarizat cu celelalte semne și simptome legate de apariția unui hematom postoperator.

Numeroasele progrese tehnice apărute după modernizarea tiroidectomiei lui Kocher. Diatermia inventată de Bovie în 1920 oferă un mijloc alternativ hemostazei prin ligatură a vaselor de calibru mic. Nu au fost identificate diferențe semnificative statistice între utilizarea diatermiei monopolare, cu efect hemostatic mai bun în profunzime dar cu injurii tisulare termice de vecinătate mai pronunțate, și a metodei bipolare, cu efect strict localizat pe vasul în cauză dar și mai puțin eficiență în profunzime.

Utilizarea clipurilor vasculare, apărute pentru prima dată la 1963 și aflate la dispoziție actualmente sub diferite forme, în afară de confortul chirurgului nu reprezintă neapărat un avantaj, ele putând fi dislocate mecanic cu repercursiuni hemoragice.

Variante mai recente de hemostază prin ultrasunete sau bisturiul armonic sunt tot mai des folosite în chirurgia tiroidiană. Studii recente arată că ambele metode reduc semnificativ durata intervenției conferind totodată siguranța și suplețea unei ligaturi vasculare (27, 28). Metoda folosită de Ligasure pare să fie foarte sigură, ea bazându-se pe alte principii decât formarea unui tromb în porțiunea terminală a vasului și asigurând

astfel rezistența la presiuni chiar de trei ori mai mari (29). Aceste metode și-au dovedit deja superioritate în reducerea sângerărilor în alte tipuri de intervenții (30, 31).

La mijloacele hemostatice mai sus menționate se adaugă celuloza oxidată (Surgicel) sau alte materiale hemostatice bioabsorbabile care pot deveni utile atât prin presiunea mecanică exercitată atunci când sunt introduse ca un burete în plagă cât și prin absorbția de elemente figurate în interstițiul lor cu inițierea procesului de coagulare și formarea unui „petec” de masă considerabilă. Mijloacele de sigilare utilizând peliculele de fibrină sau colagen sunt actualmente în studiu mai ales în cazurile cu evidare ganglionară.

Tratament

Datorită riscurilor vitale, orice suspiciune de hematom postoperator al regiunii cervicale trebuie tratată cu cea mai mare seriozitate prin reintervenție exploratorie cu efectuarea hemostazei. Doar un mic grup de pacienți cu tumefacție minimă, lipsa simptomelor și fără semne de progresie poate fi exclus de la acest tratament, supravegherea intensivă fiind însă indispensabilă.

Studii recente arată că acordarea unei mai mare atenții unor semne subtile de hipoxemie cum sunt tahicardia, transpirațiile, iritabilitatea și stările de confuzie, decât celor clasice de tumefacție, drenaj sau obstrucție de căi respiratorii, ar putea duce la descoperirea timpurie a unui hematom în formare, oferind astfel posibilitatea unei intervenții prompte (32).

Datorită intervalului de timp foarte variabil în care se declară și dezvoltă un hematom este necesară asigurarea prezenței unui chirurg pe toată perioada detubării și trezirii pacientului. O sângerare apărută în acest interval trebuie rezolvată pe loc.

Pe de altă parte, supravegherea intensivă și urmărirea potențialelor semne și simptome trebuie continuată mult după trecerea celor 6-8 ore de pericol maxim, tocmai datorită riscului de apariție tardivă a acestei complicații.

În situația apariției unui hematom progresiv cu semne obstrucție respiratorie și în absența posibilității de intubare rapidă, evacuarea hematomului la patul pacientului este calea de urmat de urgență. Este de reținut faptul că adesea este suficientă suprimarea firelor de sutură la piele și platisma pentru a decompresa conductul aerian. Uneori însă, după evacuarea hematomului, persistă obstrucția datorită edemului laringian important asociat ceea ce necesită fie intubare pe termen mai lung sau/și corticoterapie până la 1g/zi.

În timpul intervențiilor pentru evacuarea unui hematom compresiv o atenție deosebită trebuie acordată glandelor paratiroide, care pot fi lezate sau evacuate prin aspirație-lavaj sau împreună cu cheagul de sânge, precum și nervului recurent care trebuie bine vizualizat înainte de aplicarea de clipuri sau ligaturi.

Este binecunoscut faptul că adesea se întâmplă ca sursa de sângerare să nu poată fi evidențiată după evacuarea hematomului. Explorarea atentă este urmată în aceste cazuri de lăsarea pe loc a unuia sau două tuburi de dren de calibru satisfăcător (4-6 mm).

Concluzii

Cu o incidență rară, hematomul postoperator în tiroidectomii rămâne o complicație de temut. Este importantă recunoașterea semnelor subtile de hipoxemie și adoptarea unui prag foarte jos pentru declanșarea unei reintervenții la apariția și progresia acestora. Este evident dificilă identificarea pacienților mai mult sau mai puțin expuși la risc cum de altfel este inutilă bazarea pe tuburile de dren pentru a preveni formarea unui hematom. Progresele recente apărute în mijloacele tehnice hemostatice vor avea cu siguranță impact asupra acestui tip de chirurgie în viitor.

În prezent nu există mijloc de prevenție mai bun decât hemostaza chirurgicală îngrijită iar în cazul apariției acestei complicații, reintervenția promptă este cea mai bună cale de urmat.

Bibliografie

1. ARDITO G, REVELLI L, GUIDI ML, MURAZIO M, LUCCI C, MODUGNO P, DI GIOVANNI V (1999) Drainage in thyroid surgery. *Ann Ital Chir* 70(4):511–517
2. FRICK T, LARGIADER F (1991) Perioperative complications in thyroid gland surgery. *Langenbecks Arch Chir* 376 (5):291–294
3. HURTADO-LOPEZ L, ZALDIVAR-RAMIREZ F, KUBA E; CEJUDO A, FLORES J, SOLIS O, CASTILLO C (2002) Causes for early re-intervention after thyroidectomy. *Med Sci Monit* 8(4):247–250
4. SHAHA A, JAFFE B (1994) Practical management of post-thyroidectomy hematoma. *J Surg Oncol* 57 (4):235–238
5. BURKEY SH, VAN HEERDEN JA, THOMPSON GB, GRANT CS, SCHLECK C, FARLEY DR (2001) Re-exploration for symptomatic hematomas after cervical exploration. *Surgery* 130(6):914–920
6. CHICHON S, ANIELSKI R, ORLICKI P, KRZESIWO-STEMPAK K (2002) Post-thyroidectomy haemorrhage. *Przegl Lek* 59:489–492
7. PALESTINI N, TULLETTI V, CESTINO L, DURANDO R, FREDDI M, SISTI G, ROBECCHI A (2005) Post-thyroidectomy cervical haematoma. *Minerva Chir* 60 (1):37–46
8. BERGMASCHI R, BECOURARN G, RONCERAY J, ARNAUD JP (1998) Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 176 (1):71–75
9. WOODCOCK JP, OWEN GM, SHEDDEN EJ, HODGSON KJ, MCGREGOR A, SRIVASTAVA A (1985) Duplex scanning of the thyroid. *Ultrasound Med Biol* 11:659–663
10. CHANG DC, WHEELER MH, WOODCOCK JP, CURLEY I, LAZARUS JR, FUNG H, JOHN R, HALL R, MCGREGOR AM (1987) The effect of preoperative Lugol's iodine on thyroid blood flow in patients with Graves' hyperthyroidism. *Surgery* 102 (6):1055–1061
11. ANSALDO G, PRETOLESI F, VARALDO E, MEOLA C, MINUTO M, BORGONOVO G, DERCHI L, TORRE G (2000) Doppler evaluation of intrathyroid arterial resistances during preoperative treatment with Lugol's iodide solution in patients with diffuse toxic goitre. *J Am Coll Surg* 191(6):607–612
12. ROGULA T, CICHON S (2000) Ultrasonographic evaluation of thyroid tissue perfusion in patients with Graves– Basedow disease as preparation for surgery. *Folia Med Crac* 41:121–129
13. RODIER JF, JANSER JC, PETIT H, SCHNEEGANS O, OTT G, KAISSLING A, GROB JC, VELTEN M (1998) Effect of preoperative administration of Lugol's solution on thyroid blood flow in hyperthyroidism. *Ann Chir* 52(3):229–233
14. GOUDET P, RAGOIS P, GUERGAH M, COUGARD P (1996) Specific morbidity of substernal goitres. A comparative study with a matched series of cervical goitres. *Ann Chir* 50(10):913–917
15. MENEGAUX F, TURPIN G, DAHMAN M, LEENHARDT L, CHADAREVIAN R, AURENGO A, DU PASQUIER L, CHIGOT JP (1999) Secondary thyroidectomy in patients with prior thyroid surgery for benign disease: a study of 203 cases. *Surgery* 126(3):479–483
16. COUGARD P, OSMALI L, ESQUIS P, OGNOIS P (2005) Endoscopic thyroidectomy—a preliminary report including 40 patients. *Ann Chir* 130(2):81–85

17. MICCOLI P, MINUTO MN, BARELLINI L, GALLERI D, MASSI M, D'AGOSTINO J, MATERAZZI G, BERTI P (2004) Minimally invasive video-assisted thyroidectomy —techniques and results over 4 years of experience. *Ann Ital Chir* 75(1):47–51
18. GAGNER M, INABNET BW 3rd, Biertho L (2003) Endoscopic thyroidectomy for solitary nodules. *Ann Chir* 128 (10):696–701
19. ROSATO L, AVENIA N, BERNANTE P, DE PALMA M, GULINO G, NASI P, PELIZZO MR, PEZZULLO L (2004) Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentre study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 28(3):271–276
20. FARRAR WB (1983) Complications of thyroidectomy. *Surg Clin North Am* 63 (6):1313–1353
21. DEFECHEREUX T, HAMOIR E, NGUYEN D, MEURISSE M (1997) Drainage in thyroid surgery. Is it always a must? *Ann Chir* 51(6):647–652
22. DAOU R (1997) Thyroidectomy without drainage. *Chirurgie* 122(7):408–410
23. KHANNA J, MOHIL RS, CHINTAMANI, BHATNAGAR D, MITTAL MK, SAHOO M, MEHROTRA M (2005) Is the routine drainage after surgery for thyroid necessary? A prospective randomized clinical study. *BMC Surg* 19;5(1):11
24. SCHORETSANITIS G, MELISSAS J, SANIDAS E, CHRISTODOULAKIS M, VLACHONIKOLIS JG, TSIFTSIS DD (1998) Does draining the neck affect morbidity following thyroid surgery? *Am Surg* 64(8):778–780
25. HURTADO-LOPEZ LM, LOPEZ-ROMERO S, RIZZO-FUENTES C, ZALDIVAR-RAMIREZ FR, CERVANTES-SANCHEZ C (2001) Selective use of drains in thyroid surgery. *Head Neck* 23(3):189–193
26. TUBERGEN D, MONING E, RICHTER A, LORENZ D (2001) Assessment of drain insertion in thyroid surgery. *Zentralbl Chir* 126(12):960–963
27. SHEN WT, BAUMBUSCH MA, KEBEBEW E, DUH QY (2005) Use of the electrothermal vessel sealing system versus standard vessel ligation in thyroidectomy. *Asian J Surg* 28(2):86–89
28. SIPERSTEIN AE, BERBER E, MORKOYUN E (2002) The use of the harmonic scalpel vs conventional knot tying for vessel ligation in thyroid surgery. *Arch Surg* 137(2):137–142
29. KENNEDY JS, STRANAHAN PL, TAYLOR KD, CHANDLER JG (1998) High-burststrength, feedback-controlled bipolar vessel sealing. *Surg Endosc* 12(6):876–878
30. DUBUC-LISSOIR J (2003) Use of a new energy-based vessel ligation device during laparoscopic gynecologic oncologic surgery. *Surg Endosc* 17(3):466–468
31. LUCIANI N, ANSELMINI A, GAUDINO M, NASSO G, GLIECA F, MARTINELLI L, SANTARELLI F, PERISANO M, POSSATI G (2005) Harmonic scalpel reduces bleeding and postoperative complications in redo cardiac surgery. *AnnThorac Surg* 80(3):934–938
32. AGARWAL A, MISHRA SK (1997) Postthyroidectomy haemorrhage: an analysis of critical factors in successful management. *J Indian Med Assoc* 95(7):418–419, 433

Current view on postoperative thyroid haematoma prevention and treatment

G. OLTEANU, L. BALAZSI, I. GHERMAN, CARMEN TOMA

Abstract:

Even if rare, haematoma formation is a potentially life-threatening complication of thyroid surgery. This paperwork examines different potential etiological factors, describing surgical techniques and newer haemostatic agents that may be used to minimize the risk of haematoma formation and proposes solutions to improve results.

The extensive literature search and a large number of cases of thyroid surgery performed and followed up in the 2nd Surgical Clinic Cluj-Napoca were of support in this study.

Conclusions show that postoperative haematoma has a multifactorial etiology. Numerous maneuvers and surgical haemostatic agents may be used to minimize the risk of haematoma formation but the most important is meticulous haemostasis.

In the event of haematoma formation, early surgical re-intervention becomes necessary with due care given to at risk structures.

Keywords: thyroidectomy, haematoma, drain, haemostasis

NOI FACTORI DE RISC ÎN TROMBOZELE VENOASE PROFUNDE

CRISTINA HOȚOLEANU¹, M.L.RUSU¹, CRISTINA JURJ¹, A.TRIFA¹, O.ANDERCOU³, A.ANDERCOU³

¹UMF Iuliu Hațieganu, Cl.Medicală II

² student Fac. De Medicină, UMF Iuliu Hațieganu

³UMF Iuliu Hațieganu, Cl.Chirurgie II

Rezumat

Tromboza venoasă profundă (TVP) este rezultatul intervenției unor factori genetici și dobândiți de risc, unii dintre aceștia cunoscuți de secole, alții descoperiți în ultimele decade. Unii factorii noi de risc reprezintă transpunerea unor vechi factori de risc în actualitate (economy class syndrome, e-thrombosis), alții reprezintă descoperiri recente, îndeosebi hiperhomocisteinemia și polimorfismele genice, iar alții deschid noi posibilități de cercetare pentru confirmarea rolului jucat în TVP (inflamația, D-dimerii, asocierea cu ateroscleroza).

Cuvinte-cheie: tromboză venoasă profundă, factori de risc, hiperhomocisteinemie, factori genetici

Tromboza venoasă profundă (TVP) este o boală multifactorială, apărând ca rezultat al intervenției factorilor genetici și de mediu; o parte sunt cunoscuți din Evul Mediu, alții au fost identificați în ultimele decade, când s-a realizat un progres semnificativ în diagnosticul, etiopatogenia și tratamentul TVP.

Tromboza venoasă profundă apare cu o incidență de 1- 2 cazuri/ an/ 1000, iar în SUA se apreciază că o persoană din 20 dezvoltă TVP cândva pe parcursul vieții¹. Prima referire la patologia venoasă apare într-un papyrus egiptean (1550 î.C.) iar prima observație clinică asupra unui caz de TVP a fost făcută de Schenk în 1644. Virchow a descris în 1846 triada fiziopatologică care stă la baza TVP, valabilă și azi: staza venoasă, hipercoagulabilitatea și leziunea parietală (1,2).

Aproape 50% din cazurile de TVP sunt considerate idiopatice, deși o cercetare amănunțită poate evidenția în 80-90% din cazuri cel puțin un factor de risc (3).

Factorii de risc interacționează între ei, acționând sinergic și aditiv. Factorii „clasici” dobândiți, de risc - vârsta, obezitatea, “perioadele de risc” reprezentate de intervenții chirurgicale, traumatisme, imobilizare, afecțiuni medicale, sarcină, perioada postpartum, utilizarea contraceptivelor orale, nu numai predispun persoane aparent sănătoase la TVP, dar reprezintă *trigger* pentru TVP pe un teren predispus genetic. Riscul TVP crește cu numărul factorilor predispozanți, dar este mai mare decât suma riscurilor corespunzătoare fiecărui factor care intervine (4,6).

Există o multitudine de factori dobândiți de risc pentru TVP(6):

- Vârsta
- Obezitatea
- Sarcina, postpartum
- Imobilizarea prelungită
- Traumatismele
- Intervențiile chirurgicale
- Cancerul; afecțiuni mieloproliferative- policitemia vera
- Utilizarea contraceptivelor orale, a terapiei substitutive hormonale
- Cateterele venoase centrale
- Insuficiența cardiacă congestivă, infarctul miocardic, AVC cu deficit motor, stări de deshidratare, boli inflamatorii cronice intestinale, sdr.nefrotic
- Insuficiența venoasă cronică / TVP in antecedente
- Boli autoimune: sindrom antifosfolipidic (primar, secundar), boala Behcet.

Imobilizarea prelungită, cunoscută încă de acum 300 de ani ca factor de risc pentru TVP, se transpune în zilele noastre prin călătoriile pe distanțe lungi și păstrarea îndelungată a poziției șezânde. TVP după zborul prelungit, "*economy class syndrome*", se corelează cu distanța: riscul este de 50 ori crescut la zborul peste 10.000 km. față de 2500 km. Persoanele care au predispoziție genetică sau utilizează contraceptive orale au un risc de 14 ori mai mare de TVP cu ocazia zborului. Studiile au arătat că TVP asimptomatică apare la 2.8% călători (zboruri de peste 8 ore) față de 1% martori. Concluzia spre care converg majoritatea datelor este că TVP semnificativă clinic este rară și apare pe teren predispus.⁴ BBC a raportat în 2003 cazul unui tânăr care petrecea peste 12 ore/zi în fața calculatorului și care a dezvoltat TVP, caz mediatizat intens ulterior și care a făcut ca TVP astfel apărută să fie numită *e-thrombosis* (5).

Relația cancer-TVP, deși cunoscută din 1865 (dr.Trousseau observând TVP migratorii în neoplasmul gastric) îmbracă noi aspecte în ultimul timp, arătându-se că riscul diagnosticării unui neoplasm ocult este maxim în primele 6 luni de la TVP, până la 2 ani și poate persista până la 10 ani, sugerând că procesul tumoral poate induce hipercoagulabilitate cu mult timp înaintea manifestărilor clinice. Studiile arată că riscul diagnosticării unei neoplazii oculte este de de 4-5 ori mai mare în cazul TVP idiopatice față de cea secundară. Incidența cancerului descoperit la 1 an la pacienții cu TVP este de 4.5% în cazul utilizării explorărilor "clasice", neinvazive și de 9.5% în cazul aplicării unei strategii de depistare extensivă. Aceasta din urmă poate avea indicație în cazurile de TVP: bilaterale ale membrelor inferioare, TVP repetitive, cu localizare la nivelul membrelor superioare. Pe de altă parte, TVP reprezintă o complicație frecventă la pacienții neoplazici, studiile arătând că 1 din 7 pacienți internați cu cancer au decedat datorită tromboembolismului pulmonar (3,4,7).

Pe plan genetic, primii factori de risc evidențiați au fost: deficitul de antitrombină (în 1965, 1:5000 în populația generală), deficitul de proteină C și S (în 1980, sub 1% în populația generală). Ultimele decade, începând cu anii 1990, marchează descoperirea unei "avalanșe" de noi defecte genetice, unele cu risc trombotic mai mic, dar cu incidență mai mare. Prezența mai multor defecte se asociază unui risc crescut de recurențe trombotice (8).

Clasificarea actuală propusă pentru factorii genetici de risc pentru TVP este următoarea (6,9):

Factori genetici de risc:
mutații cu câștig de funcție ale genelor ce codifică factori procoagulanți: <ul style="list-style-type: none"> • <i>factorul V Leiden care crește rezistența la proteina C activată,</i> • <i>polimorfisme ale protrombinei (mutația 20210)</i> • <i>polimorfisme ale factorilor V, VII, VIII, IX, XI;</i>
mutații cu pierderea funcției genelor ce codifică factori anticoagulanți: <ul style="list-style-type: none"> • <i>deficite ale proteinelor C, S,</i> • <i>deficite ale antitrombinei</i>
mutații ale diverselor gene ce codifică proteine de suprafață endoteliale și trombocitare: <ul style="list-style-type: none"> • <i>trombomodulina,</i> • <i>glicoproteinele Ib, IIb</i>
mutații ale unor gene ce codifică enzime din metabolismul homocisteinei, care pot favoriza direct sau indirect trombozele: <ul style="list-style-type: none"> • <i>metilen tetrahidrofolat reductaza</i> • <i>cistation beta sintetaza</i>

De dată mai recentă este corelația hiperhomocisteinemică cu tromboza venoasă, nu numai arterială (fiind denumită „colesterolul anilor 90” sub aspectul riscului cardiovascular). Homocisteina este un aminoacid rezultat din metionină și metabolizată pe 2 căi: remetilarea, care necesită vitamina B12 ca și cofactor, și transulfurarea, necesitând vitamina B6. Hiperhomocisteinemia este asociată unui risc de TVP de 27-50% la o creștere cu 5 micromoli/L. peste nivelul normal, considerat a fi 12 micromoli/L (10). Studiile evidențiază că nivele ușor sau moderat crescute ale homocisteinei se asociază cu O.R. de 2.5-2.95 de tromboză venoasă profundă. Dacă este prezent și factorul V Leiden, riscul este crescut de 10 ori. Corelațiile sunt mai puternice la sexul feminin și la vârstnici (11,14). S-a calculat că o scădere a homocisteinei plasmatice cu 3-5 micromol/L poate determina reducerea incidenței cardiopatiei ischemice, a trombozei venoase profunde, accidentului vascular cerebral și a mortalității prin boli cardiovasculare cu peste 25%. Se apreciază că nivele serice ușor crescute ale homocisteinei se pot întâlni în 5-7% din populația generală. Hiperhomocisteinemia ușoară (până la 30 micromol/L) este în general asimptomatică până în decada a 3-a sau a 4-a de viață, când pot să apară boala coronariană clinic manifestă, evenimentele arteriale și/sau venoase trombotice recurente. Hiperhomocisteinemia ușoară este frecvent asociată deficitelor vitaminice (folat, vitamina B12, B6) pe când cea moderată (30-100 micromol/L) este mai ales de cauză genetică, implicând mutații la nivelul metilen tetrahidrofolat reductazei, cistationin beta-sintazei, metionin sintazei, iar forma severă (peste 100 micromol/L) este asociată homocistinuriei sau bolilor congenitale severe. Alte situații care pot determina hiperhomocisteinemie sunt: insuficiența renală, afecțiunile tiroidiene, bolile inflamatorii intestinale, neoplaziile, tratamentul cu fenitoin, teofilină, metotrexat (10,12).

Metilen tetra hidrofolat reductaza (MTHFR) este o enzimă-cheie care intervine în metabolismul homocisteinei. S-au descris 2 polimorfisme frecvente ale genei MTHFR: 677C>T și 1298A>G, asociate cu termolabilitatea enzimei și scăderea activității sale. În cazul purtătorilor acestor 2 variante, în special 677C>T, homocisteinemia este cu atât mai mare cu cât nivelul de folat este mai redus. Riscul de tromboză venoasă este mai mare la homozigoții pentru alela 677T și în cazurile dublu heterozigoților 677T/1298G. În plus, riscul crește dacă se asociază factorul V Leiden sau factorul II varianta 20210G>A (6,9,11,13).

Cistation β sintetaza (CBS) este o altă enzimă-cheie implicată în metabolismul homocisteinei, care condensează homocisteina cu serina, ducând la formarea cistationinei și apoi a cisteinei, având B6 drept cofactor. Mutațiile genei CBS în stare homozigotă duc la nivele serice ridicate de homocisteină, care promovează tromboza, cu debut înaintea vârstei de 25 de ani. Mutația 833T>C de la nivelul genei CBS, în stare heterozigotă, este frecventă în populația generală și este corelată cu nivele crescute de homocisteină (6,9,11).

Utilizarea mai multor metode de determinare a homocisteiniei și, implicit, necesitatea interpretării unitare a semnificației și încadrarea valorilor homocisteiniei, a dus la elaborarea în 2003 a unui Consens Paper European cu ghiduri și recomandări legate de hiperhomocisteinemie (D.A.C.H. – Liga Homocystein, German, Austrian and Swiss Society). Se apreciază că determinarea cantitativă a homocisteiniei se bazează pe high-pressure liquid chromatography (HPLC) și metode imunologice care dozează homocisteina totală (fracțiunea liberă și legată, după un prim pas de reducere). Până în 1997, 10 mari studii de tip case-control au evidențiat hiperhomocisteinemia ca factor de risc pentru TVP (10). O recentă meta-analiză a identificat 24 studii retrospective și 3 prospective în literatura electronică publicate înainte de 2003; rezultatele au arătat că o creștere a homocisteiniei cu peste 5 micromol/L. față de nivelul normal s-a asociat cu 27% (95%CI: 1-59) risc crescut de TVP în studiile prospective și cu 60% (95%CI: 10-134) în cele retrospective (13). Studiul LITE, prospectiv, pe o durată de 11 ani, a arătat că hiperhomocisteinemia se asociază unui risc relativ de recurențe trombotice venoase de 1.55 (12,14). Administrarea de vitamine de grup B și folat poate determina o reducere de 16% a recurențelor trombotice, conform studiului VITamins and ThROMbosis (VITRO) 2003, în care se subliniază și faptul că sunt necesare mai multe trialuri care să confirme utilitatea clinică (15).

Studiul EDITH, efectuat recent, a arătat că există o asociere independentă între hiperhomocisteinemie, deficitul de acid folic, vitamină B12, B6 și TVP (16,17). În practica medicală determinarea homocisteiniei și nivelului acidului folic, vitaminei B12, este indicată în cazul TVP idiopatice, recurente, la vârstă tânără, sau cu localizare neobișnuită (12,18).

Recent, s-a pus problema rolului inflamației în TVP, întrucât unele studii au arătat că riscul TVP se asociază cu nivele crescute ale interleukinei 8, cu bolile inflamatorii cronice intestinale, cu boala Behcet. Pe de altă parte, alți markeri ai inflamației nu s-au corelat cu risc crescut de TVP (3).

D- dimerii reprezintă produși de degradare a fibrinei, cu rol important în excluderea diagnosticului de TVP. Pe lângă aceasta, s-a arătat că un nivel crescut al D-dimerilor la subiecți sănătoși sau o persistență îndelungată a valorilor crescute de la evenimentul trombotic, poate reprezenta un marker posibil de hipercoagulabilitate, asociat riscului de TVP în viitor (3,6).

Asocierea TVP- ateroscleroză, evidențiată de Prandoni în 2003, este neașteptată; autorii au arătat incidența semnificativ crescută a TVP la pacienții cu ateroscleroză nemanifestă clinic, evidențiată ultrasonografic prin prezența plăcilor la nivel carotidian și prin măsurarea grosimii intima-medie. Cel mai probabil aceasta se datorește unor factori de risc comuni, asocierea fiind mai puternică la cei vârstnici. Un studiu recent, prospectiv, italian, multicentric, care viza urmărirea pe termen lung a cazurilor de trombembolism pulmonar, a arătat că cei cu un episod idiopatic inițial prezintă risc semnificativ crescut de evenimente cardiovasculare asociate aterosclerozei, explicate mai probabil prin factori de risc comuni cu ai TVP (3).

În concluzie, TVP reprezintă o afecțiune multifactorială; o parte din noii factori de risc reprezintă transpunerea unor vechi factori de risc în actualitate, alții reprezintă descoperiri recente, îndeosebi hiperhomocisteinemia și polimorfismele genice, iar alții deschid noi posibilități de cercetare pentru confirmarea rolului.

Bibliografie

1. POPONICK J, BOSKER G. The current challenge of venous thrombolism in the hospitalized patients: optimizing recognition, evaluation and prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Hospital Medical Consensus Report. American Health Consultants*. 2002; 1-14
2. SCHREIBER D. Deep venous thrombosis and thrombophlebitis. www.emedicine.com/emerg/topic122.htm
3. PRANDONI P. Acquired risk factors for venous thrombembolism in medical patients. *Hematology*, 2005, 458-461
4. ROSENDAAL F. Venous thrombosis: the role of genes, environment and behavior. *Hematology*, 2005, 1-12
5. BBC NEWS | Health | Health threat from computer use <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/2698119.stm>
6. CUSHMAN M. Inherited risk factors for venous thrombosis. *Hematology*, 2005, 452 - 457.
7. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2000, 21, 1301-1336
8. BAUER A, LIP G. Evaluation of the patient with established venous thrombosis (UpTo Date excerpt). <http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=coagulat/7266>
9. SYKES M., FEGAN C, MOSQUERA D. Thrombophilia, polymorphisms and vascular disease. *J Clin Pathol* 2000, 53, 300-306
10. STANGER O., HERRMANN W., PIETRZIK K., FOWLER B., GEISEL J. DIERKES, M. WEGER on behalf of the D.A.CH.-Liga Homocystein e.V.-D.A.CH.-Liga Homocystein(German, Austrian, and Swiss Homocysteine Society) Consensus Paper on the Rational Clinical Use of Homocysteine, Folic Acid, and B-Vitamins in Cardiovascular and Thrombotic Diseases- Guidelines and Recommendations - www.dach-liga-homocystein.org.
11. ROSENSON R, KANG D. Overview of homocysteine. www.uptodate.com
12. QUERE I, GRIS JC, DAUZAT M., Homocysteine and venous thrombosis. *Seminars in vascular medicine*, 2003, 5, 183-188
13. DEN HEIJER M., LEWINGTON S., CLARKE R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2000, 3, 292-308.
14. RIDKER P., HENNEKENS C., SELHUB J. et al. Interrelations of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden and risk of future venous thrombembolism. *Circulation*, 1997, 95, 1777-1782
15. DEN HEIJER M. VITRO: the VITamins and ThRombosis Trial. XIX *Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis*, 2003
16. OGER E., LACUT K., LE GAL G., et al. THE EDITH COLLABORATIVE STUDY GROUP (2006), Hyperhomocysteinemia and low B vitamin levels are independently associated with venous thromboembolism: results from the EDITH study: a hospital-based case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2004, 4, 793-799
17. CATTANEO M., LOMBARDI R., LECCHI A. and all. Low Plasma Levels of Vitamin B₆ Are Independently Associated With a Heightened Risk of Deep-Vein Thrombosis. *Circulation*, 2001, 104, 2442- 2446.
18. DEN HEIJER M, ROSENDAAL FR, BLOM HJ and all. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost.*, 1990, 16, 874-7.

New risk factors for deep venous thrombosis

**CRISTINA HOȚOLEANU, M.L.RUSU, CRISTINA JURJ, A.TRIFA,
O.ANDERCOU, A.ANDERCOU**

Abstract

Deep venous thrombosis (DVT) occurs as a result of genetic and environmental risk factors, some of them known from centuries, other recently discovered. Some of new risk factors represent the translation of old risk factors in current times, other represent recent discoveries and other open new possibilities of research for confirming the role in DVT (inflammation, D-dimers, association with atherosclerosis).

Key words: deep venous thrombosis, risk factors, hyperhomocysteinemia, genetic factors

CĂILE DE RECUNOAȘTERE ALE MEDICAMENTULUI DE CĂTRE LIMFOCITELE UMANE T AB ȘI REACȚIILE DE HIPERSENSIBILITATE

GOFIȚĂ ELIZA*, IONICĂ FLORIANA ELVIRA*, M. BOJIȚĂ **

*Disciplina Toxicologie, Facultatea de Farmacie, UMF Craiova

**Disciplina Analiza și Controlul Medicamentului, Facultatea de Farmacie, UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Recunoașterea medicamentelor de către celulele T se explică prin modelul haptentă-carrier, ceea ce implică legarea covalentă a medicamentelor chimic reactive de proteinele carrier. Oricum, majoritatea medicamentelor nu sunt reactive și recunoașterea lor de către celulele T este neclară. Au fost create clone ale celulelor T prelevate de la pacienți alergici în special la sulfametoxazol, lidocaină (medicament non-reactive) și ceftriaxonă (un b-lactam reactiv per se) și s-a comparat creșterea concentrației de Ca liber intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) și cinetica downregulation a receptorului celulei T (TCR) pentru aceste clone prin stimulări specifice de medicament.

Toate medicamentele testate au determinat o restricționare a complexului major de histocompatibilitate (MHC) și downregulation al TCR dependent de doză și celula prezentator de antigen (APC) asupra clonelor celulei T $CD4^+$ și $CD8^+$. Medicamentele chimic non-reactive au produs o creștere imediată și continuă a concentrației de Ca^{2+} intracelular și o downregulation rapidă TCR, dar acest fenomen a avut loc numai când aceste substanțe au fost adăugate în soluție cu APC și clone. La polul opus se afla haptena ceftriaxonă, reactivă chimic, care adăugată în soluție a necesitat peste 6h pentru a induce TCR downregulation.

În momentul în care APC au fost preincubate cu ceftriaxona a avut loc o downregulation a TCR rapidă, precum și o secreție de citokine, sugerând prezența unei peptide modificate covalent. Datele din literatură evidențiază existența a două căi distincte prin care medicamentele activează celulele T specifice. Ceftriaxona reactivă per se este prezentată după ce a fost legată covalent de peptidele-carrier (transportor). Substanțele non-reactive pot fi recunoscute de către celulele T ab printr-o cale de prezentare neconventională bazată pe o legare labilă a medicamentului de peptidele MHC.

Cuvinte cheie: hipersensibilitatea la medicamente; TCR downregulation; limfocite T

Introducere

Antigenele non-peptidice conțin un grup heterogen de molecule care pot stimula celulele T $\alpha\beta$ și $\gamma\delta$. O primă categorie de antigene non-peptidice este reprezentată de lipide sau glicolipide cum ar fi acizii micolici și lipoarabinoman (2,3). Acestea sunt prezentate celulelor T $\alpha\beta$ de către moleculele CD1 care afișează o specificitate pentru antigenele hidrofobe (4,5).

O a doua clasă de antigene non-peptidice include molecule fosforilate cum ar fi izopentenil pirofosfatul și zaharuri fosforilate (6,7). Prezentarea lor către celulele T $\gamma\delta$ este independentă de preluare și procesare și nu necesită molecule MHC sau CD1. Un al treilea grup de antigene non-peptide conțin metalele care sunt recunoscute de către celulele T $\beta\alpha$ fără a fi inițial nevoie de prelucrare și preluare. Corinti et al. au descris un anume antigen polenic –cel mai probabil un carbohidrat- care nu are nevoie de prezentare MHC sau CD1 și este recunoscut exclusiv de către celulele T $\alpha\beta$ CD8⁺. Un alt grup de antigene non-peptidice este reprezentat de medicamente cum ar fi: peniciline, sulfonamide sau anestezice locale care sunt deseori responsabile de reacțiile alergice.

Caracteristica de haptenă a medicamentelor

Din ceea ce a fost analizat până în prezent, majoritatea clonelor celulelor T (TCC) specifice de medicament obținute de la indivizi alergici sunt MHC-restricționate CD4⁺ sau CD8⁺, celule T $\alpha\beta$, deși au fost descrise, de asemenea, două clone lidocain-specifice $\gamma\delta$ (12-16). În contrast cu antigenele non-peptidice descrise mai sus, ele declanșează celulele T $\alpha\beta$ într-un mod MHC-restricționat. Am precizat anterior că imunogenitatea medicamentelor se datorează caracteristicii lor de haptenă. Antibioticele β -lactamice cum sunt penicilinele sau cefalosporinele reprezintă medicamente reactive per se; structura lor de bază –inelul β -lactamic se deschide spontan în condiții fiziologice. Peniciloilul deja format se poate lega covalent de rezidurile de lizina ale proteinelor (17,18). Modificările proteinelor solubile (de exemplu albumina serică umană peniciloil modificată) sau legate de membrană conduc la prezentarea peptidelor β -lactamice către celulele T (cale dependentă de prelucrare) (14,15). În mod alternativ, β -lactamii par să fie capabili de a se lega direct de peptidele imunogenice din moleculele MHC (cale independentă de procesare) (14,15).

Oricum, majoritatea medicamentelor nu sunt chimic-reactive per se, ele dobândesc reactivitatea chimică în urma metabolizării (19). S-a demonstrat că celulele fixate, prezentatoare de antigen (APC) sunt capabile încă de a prezenta medicamente non-reactive cum ar fi sulfametoxazolul (SMX) sau lidocaina TCC-specifice de medicament. În mod surprinzător, APC tratate în prealabil cu medicamente și spălate nu erau stimulative, sugerând mai degrabă o interacțiune labilă cu complexe MHC-peptide (20). Aceasta indică faptul că medicamentele non-reactive pot fi prezentate pe o cale independentă de procesare și probabil noncovalentă, către celulele T activate (20).

Pentru a defini mai bine acest mecanism de prezentare a medicamentelor către celulele T specifice, s-au măsurat primii parametri ai implicării receptorilor celulelor T (TCR) precum TCR downregulation și mobilizarea de Ca²⁺ intracelular ([Ca²⁺]_i) a clonei celulei T (TCC) specifică de medicament (21,22). S-a observat, spre deosebire de stimularea celulelor T de către antigenele proteice solubile, că medicamentele non-reactive stimulează celulele T printr-o cale rapidă și labilă de legare de molecule MHC, similară cu recunoașterea peptidelor, aloantigenelor și superantigenelor. Informațiile actuale susțin conceptul existenței unei căi distincte a stimulării celulelor T de către medicamentele non-reactive, cale independentă de procesare și metabolism.

TCC specifice de medicament CD4⁺ și CD8⁺ se supun TCR downregulation de clasa II sau clasa I restricționată.

Într-un studiu efectuat în Elveția s-a folosit o gamă de TCC specifice pentru SMX, lidocaină, mepivacaină și ceftriaxonă, prelevate de la 4 donatori alergici diferiți. Cum APC tratate în prealabil cu medicamente și purificate nu induc un răspuns celular T (20), medicamentele, APC și TCC au fost amestecate simultan, proliferarea și TCR downregulation (6h) au fost măsurate. Toate clonele au fost specifice prin răspunsul lor proliferativ (indicii de stimulare). O descreștere semnificativă a expresiei TCR a fost observată în prezența medicamentelor, după 6h de cultură comparată cu acele culturi ce nu conțineau medicamente. SMX nu a indus la clonele specifice pentru lidocaină downregulation al TCR și vice-versa, nici lidocaina nu a afectat expresia TCR la clonele

SMX-specifice. Astfel, efectul acestor medicamente asupra expresiei TCR este rezultatul implicării TCR și nu a efectelor adverse nonspecifice ale medicamentului. Mai mult, a fost observată o downregulation a TCR numai dacă s-au folosit APC MHC-compatibile, indicând o prezentare a antigenului MHC-restrictivă, către celulele T CD4⁺ și CD8⁺. Restricția MHC a prezentării medicamentului a fost și mai departe demonstrată de blocarea experimentului de către anticorpi ai clasei I sau II MHC (20). Această downregulation a fost dependentă de numărul de APC adăugate. Clona CD8⁺ S211E recunoaște SMX în contextul moleculelor MHC de clasa II (20).

Concluzii

Recunoașterea medicamentelor de către celulele T s-a bazat până acum pe modelul haptenei carrier implicând și legarea covalentă a medicamentului sau a metabolitului acestuia de moleculele carrier, ce sunt procesate și prezentate ca și peptide-haptene imunologic. În acest studiu extindem acest concept arătând ca medicamente nonreactive cum ar fi SMX sau lidocaina sunt recunoscute cu rapiditate pe o cale MHC-restrictivă, dar totuși independentă de metabolizare și procesare. În opoziție cu haptenele clasice cum ar fi β -lactamicele, medicamentele nonreactive precum SMX sau lidocaina se leagă direct și instabil de complexe MHC-peptide și de TCR, ducând la activarea celulelor T. Medicamentele nonreactive, ca sulfonamidele, erau considerate a fi fost metabolizate până la metaboliți chimic reactivi-cum ar fi hidroxilaminele sau structuri nitrozo- pentru a deveni imunogenici (19,27). Intermediarii reactivi vor fi apoi legați de proteine ducând la neoantigene care vor fi ulterior procesate de APC-uri și prezentate celulei T. În ajutorul acestei ipoteze, antecedentele farmacogenetice ale individului sunt importante pentru severitatea manifestărilor secundare ale SMX, mai ales că efecte adverse severe au loc cu frecvență mai mare la persoane cu fenotip acetilator lent (28). Mai mult, s-a demonstrat că fagocitele exprimă sisteme enzimatiche funcționale, de metabolizare a medicamentului ceea ce s-ar putea să faciliteze prezentarea medicamentului către celulele T (29,30). Astfel, a fost sugerat faptul că procesarea și legarea covalentă a medicamentelor pot fi foarte importante în sensibilizarea celulelor T de către APC-uri. Activarea răspunsului biologic al celulei T preactivate are alte premise. Într-adevăr TCC recunosc SMX și lidocaina într-un mod direct și independent de procesare și metabolizare. Recunoașterea de către TCC-uri specifice are loc în câteva secunde conform creșterii $[Ca^{2+}]_i$ și imediatei TCR downregulation în condițiile în care drogurile nu au fost legate stabil și permanent de complexe MHC-peptide. Aceste rezultate sunt incompatibile cu metabolismul intracelular al medicamentelor și cu procesarea și legarea lor covalentă de proteine.

Cinetica implicării TCR și TCR downregulation observate cu clona OFB2 la stimularea cu medicamente (lidocaina), superantigene (SEB) sau alloantigene (HLA-DR8) a fost similară. Aceasta subliniază faptul că lidocaina sau SMX se leagă direct de la exterior de complexe MHC-peptide. Trăsături adiționale ale stimulării medicamentoase sunt asemănătoare stimulărilor superantigenice: ca și superantigenele, medicamentele activează și ele atât celulele T CD4⁺ cât și CD8⁺ $\alpha\beta^+$ (12,16).

Oricum, dimensiunile medicamentelor sunt cu mult mai mici față de cele ale antigenelor, iar cele ale clonelor specifice de medicament au fost stabilite până acum doar la indivizii alergici. Aceasta implică faptul că expansiunea celulelor T specifice de medicament a avut loc in vivo la pacienții alergici. Acest nou model de prezentare a medicamentului către celulele T $\alpha\beta^+$ lărgeste ideea de model classic de haptene care este încă relevant pentru unele tipuri de medicamente cum ar fi β -lactamicele. Principala diferență este aceea că medicamentele nonreactive cum ar fi SMX și lidocaina nu au nevoie să modifice covalent proteinele pentru a deveni imunogenice.

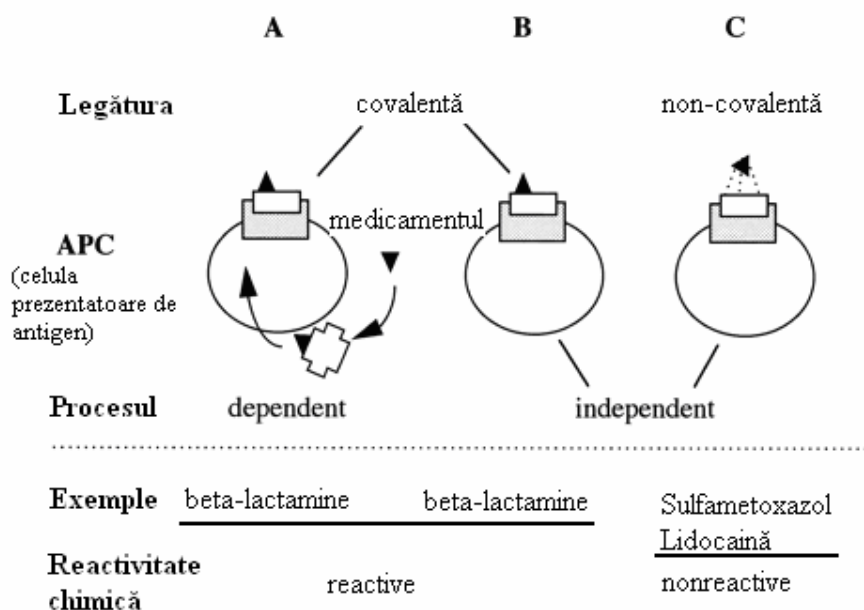


Fig. 1. Mecanismele de prezentare a medicamentului.

Sunt subliniate trei mecanisme de prezentare a medicamentului. Clasic, haptene reactive per se, cum sunt antibioticele β -lactamice pot fi prezentate pe două căi. (A) Medicamentul liber sau legat covalent de proteine, care poate fi luat de APC și prezentat ca peptid self modificat pe moleculele MHC celulelor T (calea covalentă, processing-dependent). (B) Alternativ, β -lactaminele se pot lega direct de peptide în moleculele MHC (calea covalentă, processing-independent). (C) Medicamentele nonreactive ca sulfametoxazolul sau lidocaina, se leagă direct de peptidele MHC (calea noncovalentă, processing-independent).

Figura 1 rezumă cele trei mecanisme ale prezentării medicamentului ce au fost descrise anterior. β -lactamicele sunt prezentate peptidelor imunogenice după ce deja au fost legate covalent de proteine. Aceste peptide modificate covalent ar putea deriva din membrana sau din proteinele solubile ce au fost procesate și prezentate clasei I și/sau II MHC (Fig. 1A)(14,15). Există, de asemenea, posibilitatea ca β -lactamii să modifice direct peptidele imunogenice (calea independentă de procesare) (Fig. 1B)(14,26). În ambele cazuri stimularea APC-urilor pentru 5h duce la prezentarea medicamentului și producerea rapidă a TCR downregulation, a producerii citokinelor și proliferării TCC-urilor specifice. O a treia cale implică o legare slabă și deci necovalentă a medicamentului de complexe MHC-peptide, ceea ce nu este mai puțin eficientă în declanșarea TCC (Fig.1C). Aceasta nouă cale se bazează pe aceea că APC-urile fixate pot prezenta medicamentele (20) și se mai bazează pe cinetica rapidă a implicării TCR măsurată prin TCR downregulation și prin creșterea $[Ca^{2+}]_i$. Această cale a prezentării nelegate peptidic poate fi importantă pentru multe xenobiotice chimic reactive și poate explica manifestările alergiilor medicamentoase la nivel tisular fără cunoașterea capacităților de metabolizare a medicamentelor.

Bibliografie

1. PORCELLI S.A., MORITA C.T., AND MODLIN R.L.: T-cell recognition of non-peptide antigens. *Curr. Opin. Immunol.*, 1996, 8: 510-516.
2. BECKMAN E.M., PORCELLI S.A., MORITA C.T., BEHAR S.M., FURLONG S.T., AND BRENNER M.B.: Recognition of a lipid antigen by CD1-restricted $\alpha\beta$ T cells. *Nature*, 1994, 372: 691-694.
3. SIELING P.A., CHATTERJEE D., PORCELLI S.A., PRIGOZY T.I., SORIANO T., BRENNER M.B., KRONENBERG M., BRENNAN P.J., AND MODLIN R.L.: CD1 restricted T cell recognition of microbial lipoglycans. *Science*, 1995, 269: 227-230.
4. JULLIEN D., STENGER S., ERNST W.A., AND MODLIN R.L.: CD1 presentation of microbial nonpeptide antigens to T cells. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99: 2071-2074.
5. CASTANO A.R., TANGRI S., MILLER J.E.W., HOLCOMBE H.R., JACKSON M.R., HUSE W.D., KRONENBERG M., AND PETERSON P.A.: Peptide binding and presentation by mouse CD1. *Science*, 1995, 269: 223-226.
6. TANAKA Y., MORITA C.T., TANAKA Y., NIEVES E., BRENNER M.B., AND BLOOM B.R.: Natural and synthetic non-peptide antigens recognized by human $\gamma\delta$ T cells. *Nature*, 1995, 375: 155-158.
7. BÜRK R.M., MORI L., and G. de Libero Human $V\gamma 9-V\delta 2$ cells are stimulated in crossreactive fashion by a variety of phosphorylated metabolites. *Eur. J. Immunol.*, 1995, 25: 2052-2058.
8. MORITA C.T., BECKMAN E.M., BUKOWSKI J.F., TANAKA Y., BAND H., BLOOM B.R., GOLAN D.E., AND BRENNER M.B.: Direct presentation of nonpeptide prenyl pyrophosphate antigens to human $\gamma\delta$ T cells. *Immunity*, 1995, 3: 495-507.
9. SINIGAGLIA F., SCHEIDEGGER D., GAROTTA G., SCHEPER R., PLETSCHER M., AND LANZAVECCHIA A: Isolation and characterization of Ni-specific T cell clones from patients with Ni-contact dermatitis. *J. Immunol.*, 1985, 135: 3929-3932.
10. ROMAGNOLI P., LABHARDT A.M., AND SINIGAGLIA F.: Selective interaction of Ni with an MHC-bound peptide. *EMBO (Eur. Mol. Biol. Organ.) J.*, 1991, 10: 1303-1306.
11. CORINTI S., R. DE PALMA, FONTANA A., GAGLIARDI C., PINI C., AND SALLUSTO F.: Major histocompatibility complex-independent recognition of a distinct pollen antigen, most likely a carbohydrate, by human $CD8^+ \alpha\beta$ T cells. *J. Exp. Med.*, 1997, 186: 899-908.
12. MAURI-HELLWEG D., BETTENS F., MAURI D., BRANDER C., HUNZIKER T., AND PICHLER W.J.: Activation of drug-specific $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells in individuals allergic to sulfamethoxazole, phenytoin and carbamazepine. *J. Immunol.*, 1995, 155: 462-472.
13. HERTL M., AND MERK H.F.: Lymphocyte activation in cutaneous drug reactions. *J. Invest. Dermatol.*, 1995, 105: 95-98.
14. BRANDER C., MAURI-HELLWEG D., BETTENS F., ROLLI H., GOLDMANN M., and PICHLER W.J.: Heterologous T cell responses to β -lactam-modified self-structures are observed in penicillin-allergic individuals. *J. Immunol.*, 1995, 155: 2670-2678
15. PADOVAN E., MAURI-HELLWEG D., PICHLER W.J., AND WELTZIEN H.U.: T cell recognition of penicillin G: structural features determining antigenic specificity. *Eur. J. Immunol.*, 1996, 26: 42-48.

16. ZANNI M.P., MAURI-HELLWEG D., BRANDER C., WENDLAND T., SCHNYDER B., FREI E., S. VON GREYERZ, BIRCHER A., AND PICHLER W.J.: Characterization of lidocaine specific T cells. *J. Immunol.*, 1997, 158: 1139-1148.
17. SCHNEIDER C.H., AND A.L. de Weck Chemische Aspekte der Penicillin-Allergie: Die direkte Penicilloxylierung von β -Aminogruppen durch Penicilline bei pH 7.4. *Helvet. Chem. Acta.*, 1996, 49: 1695
18. WEISS M.E., AND ADKINSON N.F.: Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin. Allergy.*, 1988, 18: 515-540.
19. RIEDER M.J., UETRECHT J., SHEAR N.H., CANNON M., MILLER M., AND SPIELBERG S.S.: Diagnosis of sulfonamide hypersensitivity reactions by in-vitro "rechallenge" with hydroxylamine metabolites. *Ann. Intern Med.*, 1989, 110: 286-289
20. SCHNYDER B., MAURI-HELLWEG D., ZANNI M.P., BETTENS F., AND PICHLER W.J.: Direct, MHC dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human $\alpha\beta$ T cell clones. *J. Clin. Invest.*, 1997, 100: 136-141.
21. GARDNER P.: Calcium and T lymphocyte activation. *Cell.*, 1989, 59: 15-20.
22. VALITUTTI S., MÜLLER S., CELLA M., PADOVAN E., AND LANZAVECCHIA A.: Serial triggering of many T-cell receptors by a few peptide-MHC complexes. *Nature.*, 1995, 375: 148-151.
23. WYSS-CORAY T., GALLATI H., PRACHT I., LIMAT A., MAURI D., FRUTIG K., AND PICHLER W.J.: Antigen-presenting human T cells and antigen presenting B cells induce a similar cytokine profile in specific T cell clones. *Eur. J. Immunol.*, 1993, 23: 3350-3357.
24. MAURI-HELLWEG D., ZANNI M.P., FREI E., BETTENS F., BRANDER C., AND PICHLER W.J.: Crossreactivity of T cell lines and clones to β -lactam antibiotics. *J. Immunol.*, 1996, 157: 1071-1079.
25. PANINA-BORDIGNON P., TAN A., TERMIJTELEN A., DEMOTZ S., CORRADIN G., AND LANZAVECCHIA A.: Universally immunogenic T cell epitopes: promiscuous binding to human MHC class II and promiscuous recognition by T cells. *Eur. J. Immunol.*, 1989, 19: 2237-2242.
26. PADOVAN E., BAUER T., TONGIO M.M., KARLBACHER H., AND WELTZIEN H.U.: Penicilloyl peptides are recognized as T cell antigenic determinants in penicillin allergy. *Eur. J. Immunol.*, 1997, 27: 1303-1307.
27. CRIBB A.E., AND SPIELBERG S.S.: Sulfamethoxazole is metabolized to the hydroxylamine in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992, 51: 522-526.
28. RIEDER M.J., SHEAR N.H., KANEE A., TANG B.K., AND KALOW W.: Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1991, 49: 13-17.
29. UETRECHT J.: Drug metabolism by leukocytes and its role in drug- induced lupus and other idiosyncratic drug reactions. *Crit. Rev. Toxicol.*, 1990, 20: 213-235.
30. JIANG X., KHURSIGARA G., AND RUBIN R.L.: Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated lymphocytes. *Science.*, 1994, 266: 810-813.
31. ZANNI M.P., S. VON GREYERZ, SCHNYDER B., WENDLAND T., AND PICHLER W.J.: HLA nonrestricted drug recognition by $\alpha\beta$ T cell clones. *Int. Immunol.*, 1998, 10: 507-515.

Pathway of drug recognition by human $\alpha\beta$ T lymphocytes and hypersensitivity reactions

GOFIȚĂ ELIZA, IONICĂ FLORIANA ELVIRA, M. BOJIȚĂ

Abstract

T cell recognition of drugs is explained by the hapten-carrier model, implying covalent binding of chemically reactive drugs to carrier proteins. However, most drugs are nonreactive and their recognition by T cells is unclear. If created T cell clones from allergic individuals specific to sulfamethoxazole, lidocaine (nonreactive drugs), and ceftriaxone (per se reactive β -lactam antibiotic) and compared the increase of intracellular free calcium concentration ($[Ca^{2+}]_i$) and the kinetics of T cell receptor (TCR) downregulation of these clones by drug-specific stimulations. All drugs tested induced an MHC-restricted, dose- and antigen-presenting cell (APC)-dependent TCR downregulation on specific $CD4^+$ and $CD8^+$ T cell clones. Chemically nonreactive drugs produced an immediate and sustained $[Ca^{2+}]_i$ increase and a rapid TCR downregulation, but only when these drugs were added in solution to APC and clone. In contrast, the chemically reactive hapten ceftriaxone added in solution needed > 6 h to induce TCR downregulation. When APC were preincubated with ceftriaxone, a rapid downregulation of the TCR and cytokine secretion was observed, suggesting a stable presentation of a covalently modified peptide. Literature data evidence two distinct pathways of drug presentation to activated specific T cells. The per se reactive ceftriaxone is presented after covalent binding to carrier peptides. Nonreactive drugs can be recognized by specific $\alpha\beta$ T cells via a nonconventional presentation pathway based on a labile binding of the drug to MHC-peptide.

Key words: drug hypersensitivity; TCR downregulation; T lymphocytes

INTERACȚIUNEA VIRUSULUI HEPATITEI C CU SISTEMUL IMUN

N. MIRON, M. AL-NAJDAWI, V. CRISTEA

Catedra de Imunologie clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie
„Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Rezumat

Virusul hepatitei C este un agent patogen cu o răspândire tot mai largă în populație. Dispune de mecanisme complexe de interacțiune cu sistemul imun, pe care îl influențează în sensul reducerii răspunsului util umoral și celular, creșterii activității limfocitelor supresoare, ceea ce determină persistența sa în organism. Mecanismele care permit cronicizarea sunt intricate cu cele care conduc la apariția autoimunității și limfoproliferării, fapt ce permite studierea comună a acestor fenomene. Studiul virusurilor deschide astfel posibilitatea înțelegerii apariției autoimunității și limfoproliferării, boli care în general au etiologia necunoscută.

Cuvinte cheie: virusul hepatitei C, limfotropism, autoimunitate, limfoproliferare

Virusul hepatitei C este unul din virusurile cu răspândirea cea mai largă în populație, fiind responsabil de un procent însemnat din bolile ficatului: 20% din hepatitele acute, 75% din cele cronice, 40% din cirozele hepatice decompensate, 60% din cazurile de carcinom hepatocelular și 50% din indicațiile de transplant hepatic (1). Interacțiunea dintre sistemul imun al gazdei și diferitele molecule, proteine sau acizi nucleici din structura virusului, determină evoluția pe care o va lua infecția în organism: eliminarea virusului, persistența lui în organism pe termen lung (55-80% din cazuri), posibila apariție a carcinomului hepatocelular.

Virusul hepatitei C a fost considerat mult timp ca fiind exclusiv hepatotrop. Se cunosc mecanismele prin care acest patogen manipulează mecanismele de apoptoză a hepatocitelor, prin influențarea activității factorilor de transcriere NF- κ B, AP-1 și a interleukinei 8 (2,3). Menținerea activării acestor factori de transcriere duce la o stare de reactivitate cronică a celulelor hepatice, caracteristică hepatitei cronice. Se împiedică în același timp apoptoza hepatocitelor deoarece are loc o creștere a activității NF- κ B, prin intermediul proteinei de capsidă (4). Acest mecanism poate fi contrar celui inițiat de limfocitele T citotoxice, care induc apoptoza hepatocitară după recunoașterea antigenelor virale prin intermediul MHC-I. Este vorba de mecanismul prin care un limfocit T CD8+, activat după stimularea de către IL-2, leagă prin intermediul CD178 (FasL) molecula CD95 (Fas) de pe suprafața hepatocitelor și induce apoptoza la acest nivel (5). În felul acesta virusul are acțiune contrară sistemului imun și la nivelul activării sau apoptozei celulelor hepatice.

Cercetări mai noi arată că virusul hepatitei C este și limfotrop (6). Această proprietate este responsabilă de manipularea sistemului imun, eludarea mecanismelor de apărare și de cronicizare. Se poate susține astăzi că virusul hepatitei C modifică comportamentul normal al tuturor tipurilor celulare implicate în apărarea antivirală (fig. 1) (7). Acțiunea îndelungată a virusului asupra limfocitelor este responsabilă de supresie

imunitară, asociată în mod paradoxal cu autoimunitate și limfoproliferare. Dintre manifestările extrahepatice ale virusului se citează crioglobulinemia mixtă, sindromul Sjögren-like, prezența factorului reumatoid și a manifestărilor asemănătoare poliartritei reumatoide, producția de autoanticorpi, limfoamele cu celule B (8).

Mecanismele prin care virusul hepatitei C intră în limfocitele periferice sunt în curs de precizare. Recent, proteina de membrană CD81 a fost identificată ca un posibil receptor pentru virus. Ea este exprimată în mod normal la suprafața a numeroase celule, printre care și a limfocitelor B și facilitează infectarea celulelor, cu posibilitatea ulterioară de a induce producția de autoanticorpi și apariția limfoamelor B. CD81 intră în alcătuirea unui complex molecular la suprafața limfocitelor, alături de CD19 și CD21. Acest complex are funcție stimulatorie și există o serie de experimente care au arătat că proteinele de anvelopă virale E2 se leagă de CD81, pe de o parte, iar pe de altă parte această legare duce la scăderea pragului de stimulare necesar pentru activarea limfocitară. Se crează astfel premisele unei activări cronice limfocitare cu consecințele deja descrise (9,10).

Alt receptor candidat pentru internalizarea virusului în celulele sistemului imun este DC-SIGN. Este un receptor specific celulelor dendritice cu structură de lectină de tip C care leagă manoză. Este important deoarece mediază interacțiunea dintre celulele dendritice și limfocitele T naive prin intermediul ICAM-3 și permite deplasarea celulelor dendritice de la locul întâlnirii cu antigenul prin legarea de ICAM-2 (11). Poate fi folosit de patogeni virali sau bacterieni pentru intrarea în interiorul celulelor dendritice sau al celulelor cu care acestea vin în contact. Transportul virusului în organism se face astfel chiar de către celula dendritică care îl „pasează” unui limfocit care exprimă pe suprafața sa receptorul specific, DC-SIGNR.

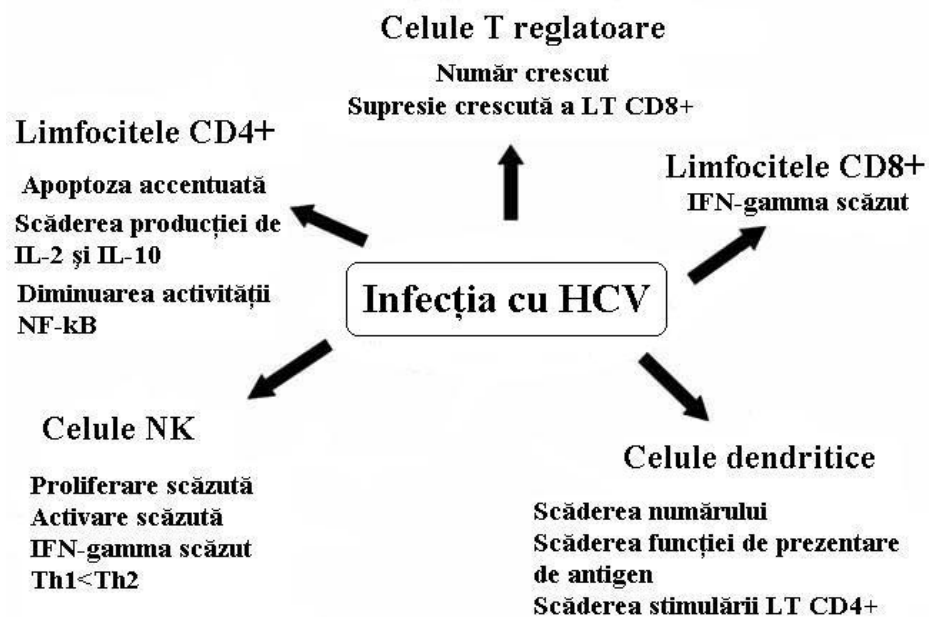


Fig. 1 – Efectele virusului hepatic C asupra populațiilor limfocitare (după Kessel și colaboratorii⁷).

Odată intrat în organism și în celulele hepatice sau limfoide, virusul hepatitei C dispune de mijloace de a contracara răspunsul imun, de a-l reduce sau de a-l face să nu apară. Astfel se explică rata mare de cronicizare, 55-80%, ce conduce la aproximativ 170 milioane de bolnavi de hepatită cronică C în toată lumea. Modalitățile prin care virusul „scapă” sistemului imun sunt reducerea acțiunii interferonului și reducerea activării celulelor implicate în răspunsul imun înăscut sau dobândit.

În mod normal, odată intrat în hepatocit, virusul hepatitei C determină sinteza de interferon α , proteinkinază R, factorii regulatori ai interferonului 1 și 3 și alte gene care s-au dovedit utile în cursul infecției virale (12). Proteina de capsidă a virusului poate însă să determine sinteza aberantă de supresori ai semnalizării citokinice – SOCS-3, care inhibă calea STAT-Jak prin care interferonul își realizează acțiunile. SOCS-3 blochează și acțiunea factorului ISG-3 (IFN-stimulated gene factor 3), moleculă sintetizată în celule sub influența interferonului. Practic, virusul hepatitei C, blochează căile de activare genică subsecvente acțiunii interferonului și astfel îi neutralizează acțiunea (13). Proteina NS5A are o acțiune similară prin blocarea ISG și creșterea sintezei de IL-8. Altă proteină virală, prezentă la nivelul anvelopei – E2 – poate represa activitatea proteinkinazei R. Aceasta este în mod normal stimulată de interferon și blochează acțiunea factorului nuclear de transcriere eIF2 α . Efectele imediate sunt suprimarea sintezei proteice și a evoluției ciclului celular și oprirea sintezei proteinelor virale. E2 poate bloca acțiunea PKR și în felul acesta permite replicarea virală continuă și menținerea hepatocitului în activitate (14).

Influențarea componentelor sistemului imun se realizează diferențiat pentru fiecare tip celular în parte. Celulele dendritice infectate își pierd abilitatea de a prezenta antigenele virale către limfocitele T naive și scad ca număr în sângele circulant (15). Celulele NK sunt afectate ca urmare a aceleiași interacțiuni descrise mai sus între proteina E2 și CD81. Consecutiv scade producția de IFN- γ ca urmare a stimulării acestor celule prin acțiunea IL-12 și IL-15 și scade capacitatea lor de a orienta răspunsul imun al limfocitelor Th0 către fenotipul Th1 (16). Limfocitele de tip CD4+ sunt scăzute ca număr, au o activitate redusă și au tendința la apoptoză. Factorul nuclear de transcripție NF- κ B este inhibat în mod semnificativ. Ca urmare, și răspunsul celular de tip CD8+ este deficitar. Limfocitele T citotoxice au capacitate redusă de proliferare și producere de IFN- γ ca răspuns la întâlnirea cu antigenele virale, ceea ce permite persistența virală. Unele studii arată că subpopulațiile de celule CD8+ nu se maturează complet după ce le este prezentat antigenul prin intermediul MHC, posibil și ca urmare a scăderii secreției de IL-2 și IL-10 de către LT CD4+ (17). În mod surprinzător, limfocitele CD4+ și CD8+ acumulate în leziunile de vasculită indusă la nivelul sistemului nervos de către virusul C sunt active, polarizate către fenotipul Th1 și produc în mod crescut IFN- γ (18).

Proporția celulelor reglatoare, cu funcție de limitare a răspunsului imun este crescută. Aceste celule cu fenotip CD4+CD25+ sunt capabile să suprime răspunsul de tip CD8+ după contactul direct cu limfocitele citotoxice. Limfocitele reglatoare activate excesiv conduc la un răspuns celular pan-T deficitar, care este de altfel observat la pacienții cu hepatită cronică virală C (19).

Studii recente arată că virusurile sunt capabile atât să eludeze sistemul imun, cât și să inducă activitate limfocitară anormală, concretizată în limfoproliferare și autoimunitate. Modalitatea prin care apare autoimunitatea la pacienții infectați cronic cu virusurile hepatitice este legată în primul rând de activitatea limfocitului B. Există studii care arată că limfocitul B nu mai poate fi privit ca o populație omogenă și că se pot distinge subpopulații cu caracteristici diferite și comportament diferit față de diverșii patogeni. Din punct de vedere al autoimunității, limfocitele B sunt segregate în grupe care exprimă sau nu CD81 și CD5. CD5 este un marker de suprafață al limfocitelor care diferențiază acele celule B care în cursul infecției cu virusul hepatitei C vor prolifera.

CD5 este un marker al rezistenței la apoptoză, deoarece prezența lui se corelează cu creșterea activității NF- κ B (20). Prezența CD5 se corelează deasemenea pozitiv cu producția de autoanticorpi de tip factor reumatoid, ANA, anticorpi anticardioplinici (21).

La pacienții care dezvoltă autoimunitate, celulele T reglatoare CD4+CD25+ sunt scăzute semnificativ. Studiile efectuate la pacienții cu crioglobulinemie mixtă arată că acest tip celular este mult redus, deși nu este încă clar în ce mod pot coexista fenomenele de autoimunitate susținute de celule reglatoare reduse, cu cele de cronicizare a infecției cu virusul C și care necesită o creștere a numărului de celule CD4+CD25+ (22).

Unul din mecanismele de apariție a autoimunității care este tot mai bine documentat se referă la mimetismul molecular. Se susține mimetismul molecular ca bază a apariției anticorpilor de tip LKM1 la pacienții infectați cu virusul hepatitei cronice C, unde se demonstrează existența unor secvențe peptidice similare între citocromul CYP2D6, față de care sunt direcționați acești anticorpi și anumite peptide virale (23). Se descriu și alte similitudini de structură proteică care ar putea explica apariția autoimunității. Fragmentele 1035-1054 al miozinei, 698-717 al smoothelinei și 69-88 al vimentinei sunt similare și ele cu anumite peptide virale și conduc la apariția ANA și SMA la pacienții infectați cu HCV (24).

În concluzie, interacțiunea dintre sistemul imun și virusul hepatitei C este una complexă, și poate să explice nu doar depresia imunitară responsabilă de cronicizarea infecției la nivel hepatic, ci și unele manifestări de autoimunitate și limfoproliferare, ca rezultate ale limfotropismului și ale acțiunii cronice a virusului asupra limfocitelor.

Bibliografie

1. BANCILĂ I.: Epidemiologia infecției cu virusul hepatitic C. În: Gheorghe L, Gheorghe C (sub red.): *Actualități în hepatita C*, Celsius, București, 2006, 1-13.
2. KARIN N, LIU ZG, ZANDI E.: AP-1 function and regulation. *Curr Opin Cell Biol* 1997;9:240-246.
3. YOU LR, CHEN CM, LEE YHW.: Hepatitis C virus core protein enhances NF- κ B signal pathway triggering by Lymphotoxin- β receptor ligand and TNF alpha. *J Virol* 1999;73:1672-1681.
4. ZHU N, KHOSHANAN A, SCHNEIDER R, MATSUMOTO M, DENNERT G, WARE C, LAI MM.: Hepatitis C virus core protein binds to the cytoplasmic domain of tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 and enhances TNF-induced apoptosis. *J Virol* 1998;72:3691-3697.
5. CRISTEA V.: Fazele răspunsului imun și cooperarea dintre celulele implicate. În: Cristea V (sub red.), *Imunologie fundamentală*, Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2002, 208-248.
6. ZIGNEGO AL, MACCHIA D, MONTI M, THIERS V, MAZZETTI M, FOSCHI M et al.: Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. *J Hepatol*. 1992;15:382-386.
7. KESSEL A, TOUBI E.: Chronic HCV-related autoimmunity: a consequence of viral persistence and lymphotropism. *Curr Med Chem* 2007;14:547-554.
8. ENG MA, KALLEMUCHIKKAL U, GOREVIC PD. Hepatitis C virus, autoimmunity and lymphoproliferation. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2000;67:120-132.
9. COCQUEREL L, KUO CC, DUBUISSON J, LEVY S.: CD81-dependent binding of hepatitis C virus E1E2 heterodimers. *J Virol* 2003;77:10677-10683.

10. COCQUEREL L, QUINN ER, FLINT M, HADLOCK KG, FOUNG SK, LEVY S.: Recognition of native hepatitis C virus E1E2 heterodimers by a human monoclonal antibody. *J Virol* 2003;77:1604-1609.
11. FENG ZH, WANG QC, NIE QH, JIA ZS, ZHOU YX. DC-SIGN: binding receptor for HCV? *World J Gastroenterol* 2004;10:925-929.
12. BIRON CA.: Initial and innate responses to viral infections - pattern setting in immunity or disease. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:374-381.
13. ALEXANDER WS.: Suppressors of cytokine signalling (SOCS) in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2:410-416.
14. GALE M, BLAKELY CM, KWIECISZEWSKI B, TAN SL, DOSSETT M, TANG NM et al.: Control of PKR protein kinase by hepatitis C virus nonstructural 5A protein: molecular mechanisms of kinase regulation. *Mol Cell Biol* 1998;18:5208-5218.
15. ULSENHEIMER A, TILMAN GERLACH J, JUNG M, GRUENER N, WÄCHTLER M, BACKMUND M et al.: Plasmacytoid dendritic cells in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005;41:643-651.
16. CROTTA S, STILLA A, WACK A, D'ANDREA A, NUTI S, D'ORO U et al.: Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by the major hepatitis C virus envelope protein. *J Exp Med* 2002;195:35-41.
17. LUCAS M, VARGAS-CUERO AL, LAUER GM, BARNES E, WILLBERG CB, SEMMO N et al.: Pervasive influence of hepatitis C virus on the phenotype of antiviral CD8+ T cells. *J Immunol* 2004;172:1744-1753.
18. SAADOUN D, BIECHE I, MAISONOBE T, ASSELAH T, LAURENDEAU I, PIETTE JC et al.: Involvement of chemokines and type 1 cytokines in the pathogenesis of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy. *Arthritis Rheum* 2005;52:2917-2925.
19. BOETTLER T, SPANGENBERG HC, NEUMANN-HAEFELIN C, PANTHER E, URBANI S, FERRARI C et al.: T cells with a CD4+CD25+ regulatory phenotype suppress in vitro proliferation of virus-specific CD8+ T cells during chronic hepatitis C virus infection. *J Virol* 2005;79:7860-7867.
20. TOUBI E, KESSEL A, PERI R, SHMUEL Z, BAMBERGER E, SABO E et al.: Enhanced apoptosis of peripheral CD5-negative B lymphocytes from chronically hepatitis C virus-infected patients: reversal after antiviral treatment. *J Virol* 2004;78:11379-11384.
21. ZUCKERMAN E, SLOBODIN G, KESSEL A, SABO E, YESHURUN D, HALAS K et al.: Peripheral B-cell CD5 expansion and CD81 overexpression and their association with disease severity and autoimmune markers in chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 2002;128:353-358.
22. BOYER O, SAADOUN D, ABRIOL J, DODILLE M, PIETTE JC, CACOUB P et al.: CD4+CD25+ regulatory T-cell deficiency in patients with hepatitis C-mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Blood*. 2004;103:3428-3430.
23. MARCEAU G, LAPIERRE P, BÉLAND K, SOUDEYNS H, ALVAREZ F. LKMI autoantibodies in chronic hepatitis C infection: A case of molecular mimicry? *Hepatology* 2005;42: 675-682.
24. GREGORIO GV, CHOUDHURI K, MA Y, PENSATI P, IORIO R, GRANT P et al.: Mimicry between the hepatitis C virus polyprotein and antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 2003;133:404-413.

The interaction between hepatitis C virus and the immune system

N. MIRON, M. AL-NAJDAWI, V. CRISTEA

Summary

Hepatitis C virus is a pathogen with a wide distribution in the global population. It disposes of many mechanisms which allow it to interact with the immune system, in order to decrease the necessary humoral and cellular immune response and to amplify the activity of regulatory lymphocytes, cells that can generally reduce the activity of the immune system. This way, hepatitis C virus infection can achieve its chronic state in organism. The same mechanisms conducting to persistent infection are also responsible for autoimmunity and lymphoproliferation, allowing a common approach to all these pathologic entities. Studying the viruses introduces us in the understanding of lymphoproliferation and autoimmunity, diseases with unknown etiology till now.

Keywords: hepatitis C virus, lymphotropism, autoimmunity, lymphoproliferation.

INTERFERENȚA ARN SAU CONTROLUL POST TRANSCRIPTIONAL AL EXPRESIEI GENELOR

IOANA BERINDAN NEAGOE, O.BĂLĂCESCU, M. SCAFARU, V.CRISTEA

Catedra de Imunologie clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Rezumat

Celulele tumorale apar ca o consecință a acumulării și selectării de mutații somatice multiple, fiecare contribuind la creșterea, supraviețuirea, invazia și metastazarea tumorilor maligne. Atributele cheie ale fenotipului malign, cum sunt proliferarea necontrolată și imortalitatea celulei, pot uneori fi blocate prin represarea selectivă a oncogenelor dominante prin metode chimice și genetice (beta-catenina în cancerul colorectal, p53 în cancerul mamar). Aceste observații sugerează că producții oncogenelor sau a genelor secundare ce mediază și mențin fenotipul tumoral pot fi identificați prin inhibiția selectivă a fiecărei gene în celulele tumorale derivate. Unele dintre aceste gene pot codifica proteine care pot deveni ținte terapeutice, aceasta alimentând procesul de descoperire de noi agenți antitumorali. ARNinterferența realizată prin siARN (molecule mici de interferență) devine extrem de importantă ca metodă pentru medierea atenuării selective a expresiei genelor și funcționalitatea proteinelor. ARNinterferența reprezintă un mecanism puternic de reprimare a expresiei genelor în care ARN dublu catenar declanșează degradarea ARN omolog. Aplicațiile recente ale ARNi în celulele umane deschid noi perspective în cercetarea oncologică și se așteaptă să aducă cercetătorilor transcriptomica la scară largă. Este previzibil că ARNi va înlocui căile curente utilizate în interferența expresiei genelor și va stimula apariția de noi strategii antitumorale.

Cuvinte cheie: interferența ARN, cancer, siARN, control post transcripțional

Mecanisme de acțiune a ARN interferenței

Controlul postranscripțional al expresiei genelor în tumorile maligne

Una din problemele esențiale ale biologiei tumorale și a celei evolutive o reprezintă identificarea genelor și a mecanismelor celulare care stabilesc și mențin identitatea unei celule. Oricare ar fi tipul unei celule acesta este stabilit într-o manieră înalt reglată în timpul dezvoltării. Proliferarea și apoptoza controlată, reprezintă factori dominanți în arhitectura tisulară a unor structuri celulare definite. Celulele tumorale sunt caracterizate prin defecte ale celulelor normale. Ca o consecință, morfologia țesuturilor normale este pierdută iar proliferarea celulelor tumorale înlocuiește rapid spațiul tisular normal (1). Astfel, în timp ce biologia evolutivă se confruntă cu dobândirea și menținerea funcțiilor normale celulare, cancerul reprezintă rezultatul transformărilor celulare de la normal spre anormal.

Pentru înțelegerea mecanismelor a căror consecință o reprezintă transformarea malignă este imperios necesară cunoașterea proceselor ce asigură dezvoltarea normală (2). Acestea includ șase alterări esențiale în fiziologia celulei care dictează colectiv creșterea malignă: autonomia în căile de semnalizare a creșterii, intensitatea semnalelor de inhibiție a creșterii (anti-creștere), evaziunea de la moartea celulară programată (apoptoza), nelimitarea potențialului replicativ, angiogeneza susținută, și în consecință invazia și metastazarea (1). În mod evident, expresia genelor este alterată în celulele tumorale, multe laboratoare din lume având ca preocupare înțelegerea rolului acestor gene. O serie de studii în biologia moleculară a cancerului și imunopatologia tumorală s-au axat pe relația proteine - oncogene codificatoare pentru acele gene a căror rol este clarificat în tumorile maligne: ciclul celular, menținerea telomerilor, căile de semnalizare apoptotice sau căi de semnalizare care stimulează angiogeneza și metastazarea (3).

Datorită multiplelor gene mutante pe care le prezintă celulele tumorale, identificarea amprentei genetice reprezintă una din problemele esențiale în observarea evoluției bolii maligne și respectiv a validării de noi ținte terapeutice (4). Mai mult, o serie de mutații apar în genele codante, non-codante, și secvențele reglatoare. Genele **ncARN** (small non-coding RNA – ARN non-codante) produc molecule de ARN funcționale mai mult decât proteinele codificatoare. Ele pot avea mărimi de 21 nucleotide pentru marea categorie de **microARN**, până la peste 10.000 nucleotide pentru ARN, cum ar fi Xist care participă în reprimarea globală a expresiei genelor cromosomale X. miARN reprezintă o nouă clasă de ncARN înalt conservată cu funcționalitate cvasinecunoscută până acum, dar care se presupune că are un rol dominant în dezvoltare. Se pune întrebarea, care este rolul acestor mici molecule de ARN? Ele acționează ca represori ai translației și leagă 3'UTR de genele importante în evoluție (5). Una din descoperirile ultimilor ani, de care lumea medicală oncologică va profita în mod deosebit, este definirea și cunoașterea **ARN interferenței** (ARNi) (RNAi - RNA interference). Aceasta a apărut ca o cale importantă de inactivare a genelor într-o serie de organisme. ARNi permite reprimarea de o manieră eficientă și extrem de specifică expresia unei gene. Această tehnică utilizează lanțuri **dublu-catenare de ARN (dsRNA)** specifice genelor pentru a inactiva expresia genelor la nivelul ARN-ului mesager (6).

Cercetările la nivel molecular până în urmă cu câțiva ani, atribuiau ARN-ului un rol relativ neimportant, acela de mesager pasiv, transportor de secvențe genice, asigurând transferul informației genetice a ADN-ului spre platforma celulară producătoare de proteine. Prin principiul ARNi, fragmente mici de ARN blochează ARNm și procesul de translație oprind expresia genei. Efectiv fragmentele de ARN dublu catenar (dsARN), recrutează enzimele corespunzătoare (ribonucleazele) pe ARN-ul purtător de mesaj genetic. ARN-ul mesager este în continuare decupat și marcat pentru a fi distrus, mesajul genetic fiind efectiv redus "la tăcere". Astfel prezența ARN-urilor dublu catenare lungi într-o celulă reprezintă semnalul care duce la intervenția RNazei III (ribonucleaza) denumită Dicer. Această ribonuclează cupează lanțurile dublu-catenare lungi de ARN în fragmente mai mici de ARN dublu-catenare, așa numitele **siARN (short (small) interfering RNA)** cu talie și structură precisă, care au în general 21 – 23 nucleotide (7,8). **siARN**-urile vor recunoaște ARN-ul mesager mono-catenar, etapă urmată de degradare conform secvenței, care duce la atenuarea și modificarea proliferării celulare. Pentru realizarea acestei etape, siARN se asociază cu proteine formând complexul denumit RISC (RNA-induced silencing complex, complex de inducere a inactivării ARN). Acest complex ghidează pe de o parte siARN-ul pentru recunoașterea specifică a ARN-ului mesager țintă și catalizează clivajul acestuia, reacția având loc în citoplasmă.

Începând cu prima publicație a lui Fire și col.(8), ARNi a fost considerat de către comunitatea științifică un debușeu deosebit, devenind imediat o metodă extrem de utilizată pentru testarea funcțiilor genelor la specii din cele mai diverse. Prima publicație descria utilizarea **siARN** pentru inactivarea genelor în celulele umane, folosind metoda chimică de sinteza pentru ARN, care a fost concepută pentru formarea structurilor tipice de **siARN** (9). De atunci (1998) s-au dezvoltat o serie de metode pentru generarea siARN. Printre acestea amintim: **digestia enzimatică a lanțurilor lungi dsARN**, care prezintă avantajul unor costuri scăzute dar poate duce la înactivare încrucișată pentru genele cu secvența înalt omologă (10), **sinteza chimică**, care prezintă avantajul de obținere a unor mari cantități de siARN dar este destul de scumpă (11,12), **transcripția *in vitro*** care prezintă avantajul implicării unor costuri scăzute dar necesită screening pentru molecula efectoră (13), **transcripția *in vitro* a hairpin – buclă în ac de par** – de asemenea cu costuri scăzute și care necesită screening pentru molecula efectoră (13,14). În momentul de față metoda de sintetizare chimică continuă să fie cea mai des utilizată, în ciuda faptului că este cea mai scumpă. Pentru evaluarea eficienței de inactivare a fiecărui siARN ce acoperă ținta ARN mesager, este necesară testarea diferiților siARN pentru a identifica secvența cea mai potrivită. Metoda cea mai puțin costisitoare este cea a digestiei enzimatică pentru procesarea **siARN** din lanțuri dublu catenare lungi de ARN cu RN-ază III purificată *in vitro*. Avantajul acestei metode este eliminarea screeningului pentru moleculele efectoră, deoarece amestecurile de siARN conțin de obicei moleculele potrivite. Mai mult, amorsele se pot comanda o singură dată pentru toate genele de interes. Una din sursele cele mai bune pentru ADNcodant este **German Resource Centre for Genome Research** care conține 32.000 de secvențe unice, verificate de clone ADNc. Producții PCR obținuți cu acești primeri pot fi utilizați direct pentru transcripția *in vitro* urmată de cuplarea dsARN cu RN-aza pentru digestie (16).

Pe măsură ce tehnologia siARN a fost adoptată, ea s-a extins la culturile celulare umane, având evident ca țintă aplicabilitatea terapeutică viitoare în afecțiuni cu morbiditate crescută la nivel mondial, cum este cancerul. Ultimii șase ani au permis dezvoltarea unor studii pe tumorile maligne cu ajutorul ARNi (17). Câteva din genele studiate au fost: (1) cele pentru **cromatină** în carcinoame de colon, hepatocelulare, și de prostată genele inactivate fiind 3A,3B DNMT1,MBD2,EZH2; (2) pentru **apoptoză** în osteosarcoame, cancerul de col uterin, carcinoame colorectale, carcinoamele mamare, și neuroblastoame pentru genele 53BP1, DEDD, caspaza2, Apaf-1 ,p73, fortilin,și MCL1; (3) **ciclu celular** pentru cancerul de colon, osteosarcoame, și celule renale retrovirale transformate cu genele p21, KLF4, CP110, Spy1; (4) **transducerea semnalului** în cancerul de prostată și cancerul de vezică urinară pentru genele p300, SPK1, SPK2; (5) **gene supresoare** în cancerul de colon pentru DIP13 (18).

Una din liniile celulare pe care s-a lucrat în mod intens este HeLa deoarece reprezintă o linie ușor de transfectat și întreținut. Metodele de transfecție utilizate sunt lipofecția, lipidele non-cationice, fosfatul de calciu, și electroporarea. Este deosebit de important a se standardiza fiecare protocol de transfecție în funcție de linia celulară tumorală utilizată atât timp cât eficiența reprimării genei, respectiv a informației genetice, este în directă corelație cu transportul și introducerea siARN în celulă. Analiza funcționalității genelor ar fi fost mult mai dificilă și laborioasă fără tehnologia ARNi. Multe linii celulare prezintă o frecvență de țintire scăzută pentru degradarea genei prin recombinări omoloage (19). ARNi oferă o modalitate efectivă și facilă de determinare a funcționalității genelor în liniile celulare umane. Această tehnologie oferă posibilitatea descifrării căilor genetice care sunt necesare pentru proliferarea necontrolată, supraviețuire, angiogeneză și metastazare. Astfel, gene candidate pot fi investigate ca ținte pentru intervențiile terapeutice (20). O serie de gene care aparțin diferitelor categorii ontologice și diferite proteine au fost reprimite în studiile efectuate până acum. Lista enumerată mai sus va exploda în anii următori iar cunoștințele acumulate vor

rezulta într-o mai bună cunoaștere a creșterii celulelor maligne și implicit vor conduce la noi terapii.

Bibliografie

1. COURT D.L., SAWITZKE J.A., THOMAS L.C. Genetic engineering using homologous recombination. *Annu Rev Genet* 2002; 36:361-88.
2. BAUDIN A., OZIER-KALOGEROPOULOS O., DENOUEL A., LACROUTE F., CULLIN C. A simple and efficient method for direct gene deletion in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucleic Acids Res* 1993; 21:3329-30.
3. SONODA E., MORRISON C., YAMASHITA Y.M., TAKATA M., TAKEDA S. Reverse genetic studies of homologous DNA recombination using the chicken B-lymphocyte line, DT40. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356:111-7.
4. BUERSTEDDE J.M., ARAKAWA H., WATAHIKI A., CARNINCI P.P., HAYASHIZAKI Y.Y., KORN B., et. al. The DT40 web site: sampling and connecting the genes of a B cell line. *Nucleic Acids Res* 2002; 30:230-1.
5. LEDERMANN B. Embryonic stem cells and gene targeting. *Exp Physiol* 2000; 209:603-13.
6. Hannon G.J. RNA interference. *Nature* 2002; 418:244-51.
7. KUSHNER D.M., SILVERMAN R.H. Antisense cancer therapy: the state of the science. *Curr Oncol Rep* 2002; 2:23-30.
8. FIRE A., XU S., MONTGOMERY M.K., KOSTAS S.A., DRIVER S.E., MELLO C.C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391:806-11.
9. GONCZY P., ECHEVERRI C., OEGEMA K., COULSON A., JONES S.J., COPLEY R.R., et. al. Functional genomic analysis of cell division in *C. elegans* using RNAi of genes on chromosome III. *Nature* 2000; 408:325-30.
10. FRASER A.G., KAMATH R.S., ZIPPERLEN P., MARTINEZ-CAMPOS M., SOHRMANN M., AHRINGER J. Functional genomic analysis of *C. elegans* chromosome I by systematic RNA interference. *Nature* 2000; 408:325-30.
11. KAMATH R.S., FRASER A.G., DONG Y., POULIN G., DURBIN R., GOTTA M., et. al. Systematic functional analysis of the *Caenorhabditis elegans* genome using RNAi. *Nature* 2003; 421:231-7
12. LI S, ROSENBERG JE, DONJACOUR AA, BOTCHKINA IL, HOM YK, CUNHA GR, BLACKBURN EH. Rapid Inhibition of Cancer Cell Growth Induced by Lentiviral Delivery and Expression of Mutant-Template Telomerase RNA and Antitelomerase Short-Interfering RNA. *Cancer Res.* 2004 Jul 15;64(14):4833-40.
13. SCHAFFERT N, HOSSBACH M, HEINTZMANN R, ACHSEL T, LUHRMANN R. RNAi knockdown of hPrp31 leads to an accumulation of U4/U6 di-snRNPs in Cajal bodies. *EMBO J.* 2004 Jul 15
14. OKAMURA K, ISHIZUKA A, SIOMI H, SIOMI MC. Distinct roles for Argonaute proteins in small RNA-directed RNA cleavage pathways. *Genes Dev.* 2004 Jul 15;18(14):1655-66. Epub 2004 Jul 01.
15. NI Q, CHEN Z, YAO HP, YANG ZG, LIU KZ, WU LL. Inhibition of human La protein by RNA interference downregulates hepatitis B virus mRNA in 2.2.15 cells. *World J Gastroenterol.* 2004 Jul 15;10(14):2050-4.
16. VENTURA A, MEISSNER A, DILLON CP, MCMANUS M, SHARP PA, VAN PARIJS L, JAENISCH R, JACKS T. Cre-lox-regulated conditional RNA interference from transgenes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jul 13;101(28):10380-5. Epub 2004 Jul 06.
17. FUKAGAWA T, NOGAMI M, YOSHIKAWA M, IKENO M, OKAZAKI T, TAKAMI Y, NAKAYAMA T, OSHIMURA M.: Dicer is essential for formation of the heterochromatin structure in vertebrate cells. *Nat Cell Biol.* 2004 Jul 11
18. GOTTESMAN S. Small RNAs Shed Some Light. *Cell.* 2004 Jul 9;118(1):1-2.

19. STEINMETZ R, WAGONER HA, ZENG P, HAMMOND JR, HANNON TS, MEYERS JL, PESCOVITZ OH. Mechanisms Regulating the Constitutive Activation of the ERK Signaling Pathway in Ovarian Cancer and the Effect of RNAi for ERK1/2 on *Cancer Cell Proliferation*. *Mol Endocrinol*. 2004 Jul 8
20. NOVINA CD, SHARP PA. The RNAi revolution. *Nature*. 2004 Jul 8;430(6996):161-4.

RNA interference or postranscriptional control of gene expression

IOANA BERINDAN NEAGOE, O.BĂLĂCESCU, M. SCAFARU , V.CRISTEA

Abstract

Cancer cells arise through the acquisition and selection of multiple somatic mutations-each contributing to the growth, survival and spread of the cancer. Key attributes of the malignant phenotype, such as unchecked proliferation and cell survival, can often be reversed by the selective diminution of dominant oncogenes by chemical or genetic means (e.g. beta-catenin in colorectal carcinomas;p53 in breast cancer). These observations suggest that the products of oncogenes, or of secondary genes that mediate and maintain tumor phenotypes, might be revealed through the systematic disruption of each and every gene in tumor-derived cells. Some of these genes may encode proteins amenable to therapeutic intervention, thus fueling the cancer drug discovery process. In this regard, RNA interference (RNAi) by small interfering RNAs (siRNA) holds great promise as a tool to mediate the selective attenuation of mammalian gene expression and protein function. RNA interference is a potent mechanism of gene silencing whereby double-stranded RNA triggers the degradation of homologous RNAs. The recent application of RNAi to mammalian cell opens new prospects in cancer research and is expected to bring scientists the long awaited tool to perform large-scale genetics in mammalian cells. It is foreseeable that RNAi is going to supercede current approaches used to interfere with gene expression and stimulate the emergence of novel strategies in carcinogenesis.

Key words: RNA interference, cancer, siRNA, post transcriptional control

MODEL GENERAL DE REALIZARE A UNEI APLICAȚII DE DIAGNOSTIC MEDICAL ASISTAT DE INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ.

¹V. ZDRENGHEA, ²C. PENCIU, ³OANA OSTACE, , ⁴P. KOVACS

¹UMF”Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca; ²Spit.Clinic de Adulți, Cluj-Napoca; ³Spit.Jud.Cluj-Napoca; ⁴S.C.”SOFT EXPRESS” s.r.l.

Rezumat

Articolul face o descriere a moditatilor si etapelor necesare pentru realizarea aplicatiilor bazate pe inteligenta artificiala. Pe langa partea software propriuzisa, care reprezinta aplicatia in sine, e nevoie de o baza de date de antrenament, necesara antrenarii aplicatiei software.

Cuvinte cheie: *inteligenta artificiala, invatare, retea neuronală*

Din punct de vedere al arhitecturii, aplicațiile medicale asistate de inteligența artificială sunt foarte variate.

De-a lungul timpului, acestea au evoluat de la cele mai simple forme până la aplicații complexe devenind tot mai utile și mai ușor de folosit.

Structura și funcționarea rețelelor neuronale

Calculatoarele din zilele noastre sunt tot mai performante și sunt capabile să realizeze stocarea și prelucrarea unui volum mare de informație. Circuitele lor operează în picosecunde și pot realiza calcule matematice, oricât de complicate, fără eroare. Oamenii nu sunt inzeștrați cu asemenea capacități, dar pe de alta parte ei sunt capabili să realizeze anumite sarcini pe care nici un sistem de inteligență artificială, indiferent de calculatorul pe care ar fi implementat, nu le poate nici măcar modela, și cu atât mai puțin realiza, cum ar fi: mersul, vorbirea, raționarea, etc.

Se pare, deci, că structura și modul de funcționare a sistemului nervos, care comandă toate activitățile amintite mai sus, sunt potrivite pentru acțiunile “umane” și nu pentru cele care necesită o mare putere de calcul. De aceea, impunându-se sistemelor de inteligență artificială anumite constrângeri sugerate de structura și funcționarea sistemului nervos, s-ar putea ca ele să fie capabile de performanțe asemănătoare celor ale omului.

Rețelele neuronale artificiale au ca punct principal de inspirație sistemul nervos. Unitatea de organizare a sistemului nervos este neuronul, o celulă care prezintă un număr variabil de dendrite și un axon, prin intermediul cărora se interconectează cu alți neuroni. Dendritele constituie intrările în celula neuronală iar axonul ieșirea. Axonul se ramifică astfel încât informația de la un neuron presinaptic se transmite la mai mulți neuroni postsinaptici.

Totalitatea impulsurilor prezentate la intrarea neuronului îl pot excita astfel încât să genereze un impuls mai departe, spre neuronii cu care este conectat. Trebuie menționat că legăturile între neuroni sunt ponderate și fiecare neuron aplică o transformare asupra impulsului de la intrări, înainte de a-l transmite mai departe.

O rețea neuronală artificială este alcătuită dintr-o mulțime de noduri în care se află neuronii artificiali, elemente de procesare neliniare, care operează în paralel. Prin analogie cu neuronul biologic, un neuron artificial are un anumit număr de intrări și o singură ieșire, care se poate conecta la intrarea mai multor neuroni. Fiecare intrare are asociată o anumită pondere care reprezintă importanța pe care o are impulsul, prezent pe linia respectivă, la activarea neuronului.

Cu toate că asemănarea între sistemul nervos și rețelele neuronale artificiale este relativ mică, rețelele neuronale artificiale prezintă un număr surprinzător de mare de caracteristici ale creierului. De exemplu acestea pot învăța din experiență, genera din anumite exemple altele noi și sintetiza caracteristicile esențiale din intrări ce conțin și date irelevante.

Un mare avantaj al rețelelor neuronale artificiale este că pot descrie o problemă și să o rezolve în același timp prin autoorganizare și nu prin program. Acest proces de autoorganizare are loc pe parcursul unui proces de învățare obținut prin cooperarea unei topologii inițiale, a unor reguli de învățare și a unui număr mare de antrenamente.

Caracteristicile cele mai importante ale rețelelor neuronale artificiale sunt: capacitatea de a învăța, capacitatea de generalizare și capacitatea de sinteză.

Arhitectura unei aplicații de diagnostic medical asistat de inteligență artificială

Din punct de vedere structural, o aplicație de acest gen are în componență o bază de cunoștințe, și un set de inferențe logice care operează cu aceste cunoștințe.

Baza de cunoștințe, poate fi realizată sub forma unei simple baze de date.

Formarea bazei de cunoștințe se poate face fie prin introducerea de date noi de către utilizator fie prin realizarea unor așteptări capabili să caute, să discearnă și să completeze baza de date cu informații corespunzătoare.

Completarea bazei de cunoștințe se poate face atât dinamic, în timp ce aplicația este folosită, cât și static, independent de utilizarea acesteia.

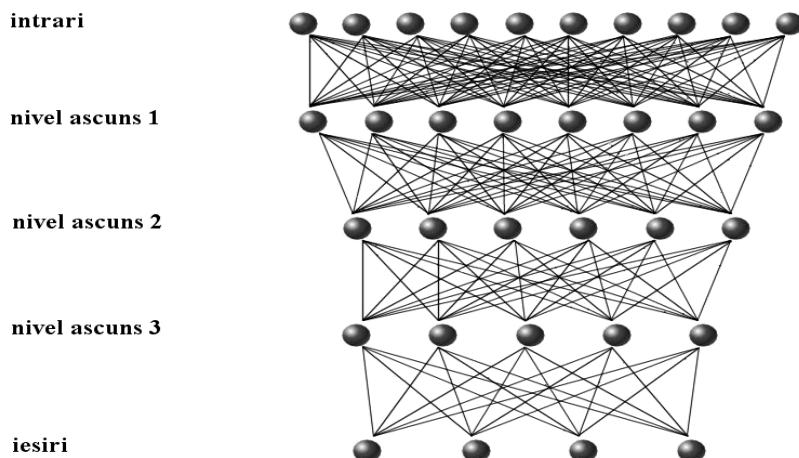
Inferențele logice, care reprezintă de fapt fiziologia rețelei, sunt foarte diverse alcătuind adevărați algoritmi. Studiul algoritmilor ce pot fi aplicați în rețele neuronale reprezintă cheia succesului aplicațiilor de acest tip.

Algoritmul cu cele mai bune rezultate la ora actuală este de tipul Feed-Forward Back Propagation.

O astfel de rețea neuronală este un complex de neuroni artificiali organizați pe nivele între care există *conexiuni ponderale* astfel încât un neuron nu poate fi conectat decât cu neuroni din nivelul imediat superior.

O schemă grafică a unei rețele neuronale cu 3 nivele ascunse se află în imaginea de mai jos:

Reprezentarea grafica a unei rețele neuronale



Intrările constituie datele care sunt introduse în vederea procesării. În cazul unei aplicații medicale, acest set de date poate fi reprezentat de o serie de simptome, semne sau date de laborator.

Aceste date de intrare, sunt procesate în mai multe etape, în cadrul așa numitelor nivele. Deoarece aceste nivele nu au nici o relevanță pentru utilizatorul de rând, ele au fost denumite *nivele ascunse*.

Ieșirile sunt rezultatul procesării datelor de intrare, sau cu alte cuvinte: răspunsul la problemă.

O rețea neuronală pentru a deveni funcțională trebuie să fie învățată. Pentru învățarea rețelei neuronale, este nevoie ca aceasta să fie antrenată. Antrenarea se face cu ajutorul unei baze de cunoștințe.

Învățarea rețelei:

Etapa cea mai importantă în proiectarea și realizarea unei rețele neuronale artificiale de orice tip este învățarea. De reușita acestei etape depind în cea mai mare măsură performanțele rețelei.

Cunoștințele unei rețele neuronale artificiale sunt înglobate în ponderile sale, ponderi care se ajustează în etapa de antrenare.

Se poate trasa o similitudine între valorile ponderilor obținute în urma etapei de învățare în cazul rețelelor neuronale artificiale, și algoritmul principal, în cazul sistemelor implementate prin programarea clasică.

Etapa de învățare este importantă tocmai din acest motiv: pentru că în această etapă, rețeaua "crează" algoritmul care va rezolva problema pentru care a fost proiectat.

Deoarece cel mai util algoritm de învățare este algoritmul cu propagare înapoi, în cele ce urmează se va face o scurtă descriere a modului său de învățare.

Forma generală a algoritmului de propagare înapoi este:

- inițializarea ponderilor rețelelor cu valori mici aleatoare
- prezentarea vectorului de intrare din perechea de antrenament curentă la intrarea rețelei și propagarea fluxului de activare nivel cu nivel până la nivelul de ieșire (pasul forward)
- calculul erorii pe baza ieșirii obținute și a celei dorite și propagarea ei înapoi nivel cu nivel până la intrare, ajustându-se ponderile astfel încât eroarea să scadă (pasul backward)

Pasul forward:

În acest pas se realizează propagarea intrării spre ieșire, nivel cu nivel. Se aplică intrarea din perechea de antrenament la intrarea rețelei. Se calculează valorile net pentru fiecare neuron din primul nivel ca și sume ponderate ale intrărilor în neuronul respectiv.

Valoarea net se transformă în out prin aplicarea funcției de activare pentru fiecare neuron din primul nivel. În continuare, ieșirile neuronilor din primul nivel servesc ca intrări în neuronii nivelului imediat următor. Procesul descris mai sus se repetă nivel cu nivel până se ajunge la nivelul de ieșire și se determină valorile ieșirii rețelei.

Pasul backward:

În acest pas are loc ajustarea propriu-zisă a ponderilor rețelei. Se știe că o pereche de antrenament este formată dintr-un vector intrare și un vector ieșire, care se dorește a fi răspunsul rețelei când i se aplică la intrare vectorul de intrare. Diferența între vectorul de intrare și ieșire reprezintă eroarea rețelei în momentul respectiv. Conform acestei erori, cu ajutorul unor reguli bine stabilite, se ajustează ponderile rețelei nivel, cu nivel astfel încât eroarea să tindă spre zero, adică la aplicarea vectorului intrare din perechea de antrenament, ieșirea obținută să fie cât mai apropiată de vectorul ieșire din perechea de antrenament. Aceasta ajustare a ponderilor se realizează printr-un proces iterativ, adică se aplică secvențial fiecare pereche din setul de antrenament și se reactualizează ponderile, de câte ori este necesar pentru ca eroarea să se situeze sub un

anumit prag maxim. Etapa în care se realizează “vederea” întregului set de perechi de antrenament de către rețea se numește *epocă de antrenament*.

Bibliografie

1. Howard, R. A. (1989). Microrisks for medical decision analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 5:357-370
2. Michalski, R. S., Carbonell, J. G., and Mitchell, T. M., editors (1986). *Machine Learning: An Artificial Intelligence Approach*, volume 2. Morgan Kaufmann, San Mateo, California
3. Todean Gavril, Costeiu Mircea, Giurgiu Mircea: Neuronul artificial, in *Rețele neuronale*, Editura Microinformatica, Cluj-Napoca 1994, pag. 13-16.
4. Stuart Russell, Peter Norvig: What Is AI?, in *Artificial Intelligence a Modern Approach*, Prentice Hall Series in Artificial Intelligence, 2002, part 1, pag.1-4.
5. Stuart Russel, Norvig Peter, *Artificial Intelligence: A Modern Approach*, <http://aima.cs.berkeley.edu/>
6. Coiera Enrico: *Guide to Health Informatics* 2nd Edition. <http://www.coiera.com/bk-pref.htm>

General model of a diagnostic medical application assisted by artificial intelligence

V. ZDRENGHEA, C. PENCIU, OANA OSTACE, P. KOVACS

Summary

This article describes the steps needed for building an Artificial Intelligence application. Such applications have two parts: the first part is the actual software application, and the second part is called “the training database” needed to teach the actual application.

Keywords: Artificial Intelligence, teaching, Neural Network

Cercetare clinică

ROLUL CT ȘI AL VALORILOR DE ATENUARE ÎN STABILIREA ETIOLOGIEI COLECȚIEI PLEURALE

MOTOGNA-KALOKAIRINOS MARIANA, D. KARAKIKLAS

Spitalul General de Stat G. Gennimatas, Atena, Grecia

Rezumat

Am luat în studiu un lot de 102 pacienți cărora le-a fost evidențiată colecție pleurală prin CT. Colecțiile pleurale au fost subîmpărțite în transudate și exudate pe baza criteriilor Light. Am luat în considerare valorile UH măsurate înainte și după administrare de substanță de contrast, atât la nivelul colecției pleurale, cât și la nivelul leziunilor pleurale sau pulmonare asociate. Prezența îngroșării pleurale și a captării substanței de contrast sugerează exudatul, reprezentat în general de infecție sau neoplasm, în timp ce absența îngroșării pleurale și a captării este de obicei observată în colecțiile transudative, reprezentate în principal de insuficiența cardiacă. Îngroșările pleurale nodulare și nodulii pleurali au fost evidențiați în colecțiile maligne. Am concluzionat că există o plajă mare de suprapunere a valorilor în cazul transudatelor și a exudatelor, nefiind astfel recomandată utilizarea valorilor de atenuare pentru distincția transudatelor de exudate.

Cuvinte cheie: colecție pleurală, tomografie computerizată, valori de atenuare

Ipoteza și scopul lucrării

Colecția pleurală este o problemă clinică frecvent întâlnită, dată de multiple cauze, iar aprecierea naturii exudative sau transudative este primul pas ce trebuie făcut în stabilirea etiologiei colecției. Transudatele sunt datorate creșterii presiunii capilare hidrostatice sau a scăderii presiunii coloid-osmotice și sunt în principal cauzate de insuficiența cardiacă congestivă. Exudatele sunt de obicei cauzate de creșterea permeabilității circulației microvasculare datorate în principal proceselor inflamatorii sau neoplazice (1)

Am încercat să stabilesc o corelație între valorile UH măsurate înainte și după administrarea substanței de contrast intravenoase și natura transudativă sau exudativă a colecției pleurale.

Material și metode folosite

Am luat în studiu un lot de 102 pacienți cărora la examinarea CT li s-a evidențiat colecție pleurală. Examinarea a fost efectuată cu un aparat CT Philips Brilliance 16, cu secțiuni la 5 mm și în situațiile unde nu a existat contraindicație, examinarea s-a efectuat înainte și după administrarea intravenoasă de substanță de contrast.

Colecțiile au fost clasificate în transudate și exudate pe baza criteriilor Light. În funcție de etiologie, am împărțit lotul în trei grupe: bolnavi cu insuficiență cardiacă, cu boală malignă și cu boală infecțioasă.

Imaginile CT au fost evaluate în vederea prezenței și extinderii colecției pleurale, a îngroșării pleurale, prezența nodulilor pleurali, precum și a altor modificări

din mediastin sau plămân. De asemenea am luat în considerare valorile atenuărilor înregistrate la nivelul colecției pleurale, precum și la nivelul leziunilor pleurale sau pulmonare asociate, în scopul aprecierii aportului pe care CT îl aduce în diferențierea transudatelor de exudate.

Rezultate

Lotul de 102 pacienți e format din 54 bărbați (52,94%) și 48 femei (47,05%), cu vârste cuprinse între 32 și 92 ani (media de vârstă de 65,6 ani). Din totalul colecțiilor s-a apreciat că 58 au fost exudate (56,86%), iar 44 (43,13%) transudate.

În funcție de etiologie, lotul cuprinde 30 bolnavi cu insuficiență cardiacă, dintre care 20 (66,66%) pacienți au avut colecție cu transudat, 32 pacienți cu infecții, dintre care majoritatea, adică 28 de cazuri (87,5%) erau exudate și 40 pacienți cu boală malignă (incluzând atât tumorile primare, cât și cele secundare), dintre care jumătate au fost exudate și jumătate transudate.

S-au efectuat 68 de examinări la care a fost injectată substanța de contrast, în restul cazurilor înregistrându-se diverse contraindicații.

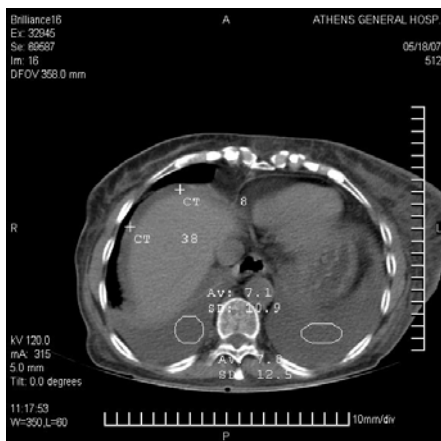


Fig. 1 colecție pleurală bilaterală în insuficiența cardiacă

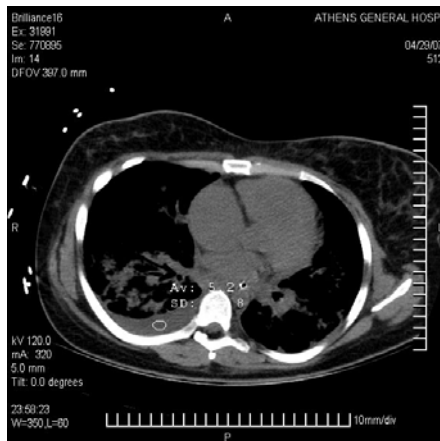


Fig.2 colecție pleurală dreaptă în infecție pulmonară

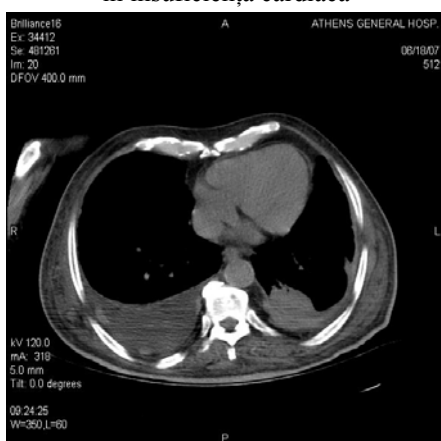


Fig. 3 îngroșări pleurale nodulare evidențiate postcontrast

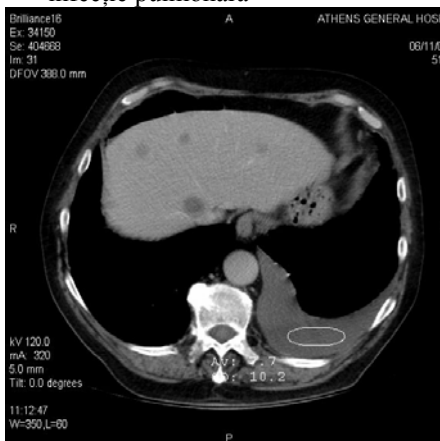


Fig. 4 colecție pleurală stângă în cadrul bolii maligne

Îngroșările pleurale, generalizate și localizate, precum și îngroșările nodulare și nodulii pleurali au fost observate în 38 de cazuri, 26 din grupa infecțiilor (81,25% din

totalul infecțiilor), 17 din grupa bolilor maligne (85% din totalul cazurilor de boală malignă) și doar 4 cazuri din grupa insuficienței cardiace (26,66% din totalul cazurilor cu insuficiență cardiacă). Aproape în exclusivitate 92,30% (24 din cele 26 de cazuri) din cazurile cu îngroșări pleurale din grupa infecțiilor au fost exudate. Pe de altă parte, din totalul de 58 de exudate, 46 (79,31%) au prezentat îngroșare pleurală. Toate cazurile evidențiate cu îngroșare pleurală nodulară sau noduli pleurali au aparținut grupei cu boală malignă.

Valorile medii ale atenuărilor în cazul transudatelor au fost de 11,65 UH (valori oscilând de la 4 UH la 23 UH), în timp ce în cazul exudatelor au fost de 16,34 UH (valori oscilând de la 6 UH la 35 UH). Valorile medii ale UH în grupa infecțiilor, în cazul exudatelor au fost cele mai ridicate, 17,35 UH, cu o plajă a valorilor între 6 UH și 29 UH, în timp ce în cazul transudatelor din grupa insuficienței cardiace media valorilor a fost de 11,75 UH, cu o plajă de valori între 3 UH și 18 UH. Și în grupa bolilor maligne a existat o diferență considerabilă între valorile medii a exudatelor comparativ cu a transudatelor, dar cu suprapunere mare a plajelor de valori, astfel transudatele au avut valoarea medie de 11,3 UH, cu oscilații între 4 UH și 18 UH, iar exudatele au avut o valoare medie de 16 UH, cu oscilații între 6 UH și 35 UH.

Discuția rezultatelor

S-a dovedit că CT oferă un câmp bun de investigare a colecțiilor pleurale, chiar și a celor ce nu au un diagnostic prezumptiv (2). Colecțiile pleurale au de obicei o atenuare apropiată de cea a apei, dar uneori această atenuare poate fi mai mare. Concluziile studiilor citate în literatură în ceea ce privește aportul pe care CT îl are în aprecierea naturii transudative sau exudative a unei colecții pleurale, și mai ales a semnificației valorilor atenuării în aceste cazuri, sunt variate și uneori contradictorii.

Unii autori susțin că valorile UH sunt incapabile să diferențieze transudatele de exudate (3), în timp ce alții susțin că CT poate ajuta la distingerea între transudate și exudate (4). Kennedy a arătat că CT are sensibilitate ridicată pentru plăci pleurale discrete, dar este rar utilă în diferențierea transudatelor, exudatelor și a colecțiilor pleurale chiloase (5).

Studiul de față vine în acord cu Nandalur et al. care au demonstrat că media atenuării la exudate este semnificativ mai mare decât la transudate, dar nu indică folosirea clinică a numerelor CT pentru caracterizarea lichidului pleural, deoarece acuratețea lor este doar moderată. Mai mult, s-a dovedit că există o notabilă suprapunere a valorilor atenuării între transudate și exudate pentru majoritatea colecțiilor (6), fapt demonstrat și de prezentul studiu.

CT este sensibilă în detectarea colecției pleurale, totuși, colecții mici sunt uneori dificil de diferențiat de îngroșările pleurale. Captarea după injectarea substanței de contrast este utilă în separarea colecției de procesele pleurale și pulmonare adiacente, deoarece, comparativ cu lichidul pleural care nu reține substanța de contrast, plămânul și pleura captează substanța de contrast (3,4).

Studiul de față demonstrează că absența îngroșării pleurale și a captării este de obicei observată în colecțiile transudative, în timp ce prezența îngroșării pleurale și a captării substanței de contrast sugerează inflamația, infecția sau neoplasmul (3). Îngroșarea pleurală parietală pe CT cu substanță de contrast aproape întotdeauna indică prezența unui exudat pleural (2,4). Totuși, îngroșarea pleurală și captarea substanței de contrast pot fi de asemenea absente în colecțiile ce însoțesc infecțiile recente sau metastazele (2,3). Evaluarea subiectivă a îngroșării pleurale are o acuratețe ridicată în diagnosticul exudatelor (7). Îngroșările fine și regulate sunt caracteristice tipic fibrozelor, dar pe de altă parte, o pleură normală nu poate exclude o colecție malignă (8).

CT poate ajuta în identificarea afecțiunii benigne sau maligne pleurale, mai mult CT postcontrast având valoare considerabilă la pacienții cu suspecție de colecții pleurale maligne (5,8,9,10,11). Nodulii pleurali multipli și îngroșarea pleurală nodulară

sunt singurele modificări pleurale limitate la colecțiile pleurale maligne (3,4,9), fapt dovedit și în studiul de față.

Concluzii

Valoarea medie a atenuării este mai mare în cazul exudatelor față de cea a transudatelor.

Există o plajă mare de suprapunere a valorilor UH în cazul transudatelor și a exudatelor.

Exudatele se însoțesc în majoritatea lor de îngoșare pleurală.

Îngroșările pleurale nodulare și nodulii pleurali se observă în exclusivitate în colecțiile maligne.

Bibliografie

- 1.KUHLMAN J.E., SINGHA, Complex disease of the pleural space: radiographic and CT evaluation, *Radiographics*, 1997, 17(1), 63-79
- 2.CABRIADA V., ANTONANA J.M., SOBRADILLO V., PASCAL I., GALDIZ J.B., PENA J.M., Usefulness of computerized tomography in the study of pleural effusion with no presumed diagnosis, *Arch Bronconeumol.*, 1997, 33(10), 503-8
- 3.LABABEDE O., AMOROSA J.K., COOMBS B.D., WEBB W.R., KRASNNY R.M., GARG K., Effusion, Pleural, *eMedicine*, 2006
- 4.ARENAS-JIMENEZ J., ALONSO-CHARTERINA S., SANCHEZ-PAYA J., FERNANDEZ-LATORRE F., GIL-SANCHEZ S., LLORET-LLORENS M., Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions, *Eur Radiol.*, 2000, 10(4), 681-90
- 5.KENNEDY L., SAHN S.A., Noninvasive evaluation of the patient with a pleural effusion, *Chest Surg Clin N Am*, 1994, 4(3), 451-65
- 6.NANDALUR K.R., HARDIE A.H., BOLLAMPALLZ S.R., PARMAR J.P., HAGSPIEL K.D., Accuracy of Computed Tomography Attenuation Values in the Characterization of Pleural Fluid. An ROC Study, *Academic Radiology*, 2005, 12, 987-991
- 7.WOLEK R., MASON B.J., REESER P., ZINS J.H., Pleural fluid: accuracy of computed tomography in differentiating exudates from transudates, *Conn Med*, 1998, 62(5), 259-65
- 8.MAFFESSANTI M., BORTOLOTTI P., GROTTI M., Imaging of pleural diseases, *Monaldi Arch Chest Dis.*, 1996, 51(2), 138-44.
- 9.MASKELL N.A., BUTLAND R.J.A., BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults, *Thorax*, 2003, 58, 8
- 10.TRAILL Z.C., DAVIES R.J., GLEESON F.V., Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions, *Clin Radiol*, 2001, 56, 193-6
- 11.AQUINO S.L., WEBB W.R., GUSHIKEN B.J., Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT, *Radiology*, 1994, 192(3), 803-8

The role of Computed Tomography and the attenuation values to characterize a pleural effusion

MOTOGNA-KALOKAIRINOS MARIANA, D. KARAKIKLAS

Abstract

We effectuated a study over a total of 102 patients already diagnosed with pleural effusion based on CT findings. Pleural effusions were sorted in transudates and exudates by applying the Light criteria. UH values were evaluated before and after the administration of contrast enhancement both at the areas of the pleural effusion and at the associated pleural or pulmonar lesions. The presence of pleural thickening and enhancement suggest an exudative effusion represented by infection or neoplasm, while the absence of pleural thickening and enhancement is usually seen in transudative effusions and is represented by heart failure. Nodular pleural thickening and pleural nodules indicate a malignant pleural effusion. We concluded that due to a notable overlap in attenuation values between transudates and exudates, the use of attenuation values to characterize a pleural effusion as exudative or transudative is not recommended.

Key-words: computed tomography, pleural effusion, UH value

FACTORII DE RISC ÎN DIFERITELE SUBTIPURI ETIOPATOGENETICE DE ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ȘI CORELAȚIA LOR CU SEVERITATEA ȘI RĂSUNETUL FUNCȚIONAL AL ACESTOR AFECȚIUNI.

T. Ș. FISCHER¹, ȘTEFANIA KORY-CALOMFIRESCU¹, I. MĂRGINEAN¹, R. CĂMPEAN²

¹Catedra de Neurologie, Facultatea de Medicină, U.M.F Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

² Departamentul de Matematică și Informatică, Facultatea de Farmacie, UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

Rezumat

Lucrarea de față și-a propus ca și obiectiv stabilirea prezenței factorilor de risc în cadrul diverselor subtipuri etiopatogenetice de accident vascular cerebral, precum și eventuala lor corelație cu gravitatea și impactul funcțional al acestor afecțiuni cerebrovasculare.

Lotul studiat a fost format din 100 de pacienți cu accidente vasculare cerebrale selectați aleator. Pentru fiecare pacient din lot s-a stabilit prezența diferiților factori de risc, gravitatea accidentului vascular cerebral (cuantificată cu ajutorul scorului NIHSS) și impactul funcțional al acestei afecțiuni (apreciat prin utilizarea scalei Rankin). Lotul studiat a fost împărțit pe subtipuri etiopatogenetice de accident vascular cerebral folosindu-se criteriile TOAST: macroangiopatie, microangiopatie, cardioembolism și alte cauze.

Hipertensiunea arterială a fost cel mai frecvent factor de risc, dominând categoric în toate subtipurile etiopatogenetice de accident vascular cerebral, urmată fiind de fumat, asociat mai frecvent cu hemoragia intracerebrală și macroangiopatie. Boala coronariană și fibrilația atrială au dominat la subtipul cardioembolic; diabetul zaharat fiind cel mai frecvent întâlnit în cadrul microangiopatiei; iar dislipoproteinemia a fost mai frecventă în cazul hemoragiilor intracerebrale și a microangiopatiei. Vârsta înaintată, fumatul, diabetul zaharat, valorile crescute ale colesterolului total și fibrilația atrială au fost asociate statistic cu o gravitate mai mare a accidentului vascular cerebral.

Cuvinte cheie: *accident vascular cerebral, subtipuri etiopatogenetice, factori de risc, scorul NIHSS, scorul pe scala Rankin*

Introducere

Locul important pe care îl ocupă în prezent accidentele vasculare cerebrale în cadrul patologiei umane reiese din poziția a treia, după bolile cardiace și cancer, pe care se situează în cadrul clasamentului afecțiunilor cu mortalitate și morbiditate crescută din țările dezvoltate și în curs de dezvoltare.(1,2)

Accidentele vasculare cerebrale sunt afecțiuni cu o gravitate crescută, uneori cu prognostic fatal în faza acută; ele solicitând numeroase zile de spitalizare iar restituția funcțională este adesea parțială, determinând o sechelaritate marcată și prelungită, de multe ori definitivă. Totodată tratamentul accidentelor vasculare cerebrale în faza acută este limitat și costisitor, necesitând investigații paraclinice relativ scumpe și frecvent disponibile doar în unele centre medicale, iar eficacitatea terapiei este condiționată de precocitatea aplicării ei, un deziderat adesea greu de realizat.(1,3)

Din argumentele enumerate mai sus rezultă importanța deosebită a profilaxiei primare și secundare a accidentelor vasculare cerebrale, ceea ce implică o bună cunoaștere a factorilor de risc implicați în această patologie.

Lucrarea de față și-a propus ca obiectiv stabilirea prezenței factorilor de risc în cadrul diferitelor subtipuri etiopatogenetice de accident vascular cerebral, precum și stabilirea eventualei lor corelări cu gravitatea și răsunetul funcțional al acestor afecțiuni cerebrovasculare.

Material și metodă

Materialul a constat dintr-un lot de 100 de pacienți internați de urgență cu diagnosticul de accident vascular cerebral în Clinica de Neurologie Cluj, în perioada ianuarie-martie 2006, pacienții fiind introduși în studiu în ordinea internării lor, în baza unui consimțământ informat, această modalitate de alegere a pacienților asigurând caracterul aleatoriu al selecției.

La fiecare pacient din cadrul lotului studiat s-a urmărit decelarea următorilor factori de risc: antecedentele personale de boală vasculară cerebrală, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul, bolile ischemice coronariene, fibrilația atrială, arteriopatia periferică și dislipoproteinemii. În acest scop au fost utilizate date furnizate de examenul clinic (anamneza, examenul obiectiv general și neurologic) și de explorările paraclinice (electrocardiografia, ecografia cardiacă, determinarea fracțiunilor lipidice serice cu interpretarea rezultatelor conform criteriilor „National Cholesterol Education Program” - NCEP (4)).

Pentru a se evalua gravitatea accidentului vascular cerebral în faza acută fiecărui pacient i s-a calculat scorul „National Institute of Health Stroke Scale” (NIHSS) în primele 24 ore de la debutul simptomelor (5,6); iar pentru a se vedea impactul funcțional al bolii asupra pacientului s-a calculat scorul pe scala Rankin la 7 zile de la debutul acestei afecțiuni.(7)

Lotul de pacienți studiat a fost împărțit din punct de vedere al tipului etiopatogenetic de accident vascular cerebral în cinci subloturi. Primul sublot a cuprins accidentele vasculare cerebrale hemoragice (sublotul A); iar următoarele patru subloturi au fost reprezentate de subtipurile etiopatogenetice de accidente vasculare cerebrale ischemice, clasificate conform criteriilor „The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST) în: accident vascular cerebral datorat macroangiopatiei (sublotul B), microangiopatiei (sublotul C), cardioembolismului (sublotul D) și altor cauze(sublotul E).(8)

Datele astfel obținute au fost prelucrate statistic prin metode nonparametrice, întrucât variabilele considerate sunt calitative ordinale. S-au utilizat: a). o metodă de analiză a variației ANOVA cu un factor (testul Mann-Whitney) pentru a compara valorile medii ale scorurilor NIHSS și Rankin între cele cinci subloturi de pacienți amintite mai sus, și b). testul Spearman pentru a stabili eventuale corelații neparametrice între prezența factorilor de risc evaluați, scorul NIHSS și scorul pe scala Rankin, la nivelul întregului lot de 100 pacienți luați în studiu.

Rezultate

Prin împărțirea lotului de pacienți studiat în funcție de mecanismul de producere al accidentului vascular cerebral (conform criteriilor TOAST) au rezultat următoarele cinci subploturi:

- subplotul A (7 pacienți cu accident vascular cerebral hemoragic),
- subplotul B (66 pacienți cu macroangiopatie),
- subplotul C (17 pacienți cu microangiopatie),
- subplotul D (9 pacienți cu cardioembolism)
- subplotul E (format dintr-un singur pacient cu accident vascular cerebral ischemic secundar unei disecții de arteră carotidă internă diagnosticată prin examinare duplex carotidiană).

Datele statistice demografice descriptive și prezența factorilor de risc vascular la nivelul celor cinci subploturi de pacienți amintite mai sus sunt redate în tabelul 1.

Tabelul 1. Datele statistice demografice descriptive și prezența factorilor de risc la cele cinci subploturi de pacienți din cadrul studiului.

		Sublotul A AVC hemoragic		Sublotul B macroangiopatie		Sublotul C microangiopatie		Sublotul D cardioembolism		Sublotul E alte cauze	
Număr pacienți		7		66		17		9		1	
Vârsta (medie,SD)		63.86 (13.13)		71.2 (10.62)		66.29 (8.88)		69.78 (7.59)		33	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sex	Femei	4	57.1	34	51.5	10	58.8	5	55.6	1	-
	Bărbați	3	42.9	32	48.5	7	41.2	4	44.4	-	-
Antecedentele vasc. cerebrale		1	14.3	26	39.4	7	41.2	2	22.2	0	-
Hipertensiune		5	71.4	61	92	14	82.35	9	100	0	-
Diabet zaharat		0	0	17	25.7	6	35.3	2	22.2	0	-
Fumat		3	42.8	28	42.4	6	35.3	3	33.3	1	-
Boală coronariană		1	14.3	30	45.5	4	23.5	6	66.7	0	-
Fibrilație atrială		0	0	6	9	0	0	8	88.9	0	-
Arteriopatie periferică		0	0	4	6	2	11.8	0	0	0	-
Dislipoproteinemie		4	57.1	24	36.4	8	47	1	11.1	0	-

În tabelul 2 sunt redate valorile medii ale scorurilor NIHSS și Rankin la cele cinci subloturi de pacienți. Sub tabel sunt reproduse rezultatele (doar cele semnificative statistic) ale comparației între aceste valori prin utilizarea analizei ANOVA (Mann-Whitney); subplotul E (un singur pacient) nu este inclus.

Tabelul 2. Valorile medii ale scorurilor NIHSS și Rankin la cele cinci subloturi de pacienți.

	Sublotul A AVC hemoragic	Sublotul B macroangio- patie	Sublotul C micro- angiopatie	Sublotul D cardioem- bolism	Sublotul E alte cauze
Număr pacienți	7	66	17	9	1
Scorul NIHSS (media, SD)	10 (5.13)	7.60 (4.75)	4.70 (2.46)	8 (3.16)	8
Scala Rankin (media, SD)	4.28 (1.60)	3.06 (1.45)	2.41 (1.22)	3.11(1.45)	4

Analiza ANOVA NIHSS*

Sublotul A-B: $p=0.214 > 0.05$
Sublotul A-C: $p=0.005 < 0.05$
 Sublotul A-D: $p=0.606 > 0.05$
Sublotul B-C: $p=0.007 < 0.05$
 Sublotul B-D: $p=0.093 > 0.05$
Sublotul C-D: $p=0.013 < 0.05$

Rankin*

Sublotul A-B: $p=0.056 > 0.05$
Sublotul A-C: $p=0.019 < 0.05$
 Sublotul A-D: $p=0.174 > 0.05$
 Sublotul B-C: $p=0.120 > 0.05$
 Sublotul B-D: $p=0.907 > 0.05$
 Sublotul C-D: $p=0.263 > 0.05$

* comparațiile care au diferit semnificativ statistic (valoarea $p < 0.05$) sunt redată îngroșat

Aplicând testul neparametric Spearman pentru a se evalua eventuala corelație între factorii de risc și scorurile NIHSS și Rankin la nivelul întregului lot de 100 de pacienți studiați s-au obținut următoarele rezultate semnificative statistic:

Vârsta pacienților - scor NIHSS: $\rho=0.240$ (pentru $p=0.016 < 0.05$)

Vârsta pacienților - scor Rankin: $\rho=0.199$ (pentru $p=0.047 < 0.05$)

Diabetul zaharat - scor NIHSS: $\rho=0.360$ (pentru $p=0.038 < 0.05$)

Fumatul - scor NIHSS: $\rho=0.576$ (pentru $p=0.027 < 0.05$)

Fibrilația atrială – scor NIHSS: $\rho=0.247$ (pentru $p=0.013 < 0.05$)

Colesterol total – scor NIHSS: $\rho=0.477$ (pentru $p=0.013 < 0.05$).

Deasemenea testul Spearman a arătat, așa cum era de așteptat, o corelație statistic semnificativă între prezența hipertensiunii arteriale și prezența bolilor coronariene ($\rho=0.256$ pentru $p=0.010 < 0.05$).

Discuții

Analizând lotul studiat din punctul de vedere al mecanismului etiopatogenetic de producere a accidentului vascular cerebral, se remarcă prevalența scăzută a accidentului vascular cerebral hemoragic comparativ cu datele reieșite din alte studii recente: 14.7% în Italia (9), 10.85% în Franța (10), și 18.9% în China (11). Constatările noastre sunt apropiate de cele comunicate într-un studiu recent elvețian care au arătat o incidență a hemoragiei cerebrale de 8%(12).

Vârsta medie cea mai ridicată a fost în cazul macroangiopatiei (71.2 ani), urmată de cardioembolism (69.78), apoi microangiopatie (66.2 ani), datele fiind ușor diferite față de cele publicate du un studiu francez recent: macroangiopatie: 65 ani, microangiopatie: 68 ani și cardioembolism: 73 ani.(13) Vârste medii asemănătoare cu ale studiului francez au relevat analiza German Stroke Data Bank (14) și un studiu elvețian recent (15). Pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic au avut o vârstă medie mai tânără, 63.86 ani, asemănătoare cu cea a pacienților dintr-un studiu american recent:63.5 ani.(16)

În lotul evaluat a predominat sexul feminin la toate cele cinci subtipuri etiopatogenetice, constatare diferită de cele rezultate din majoritatea studiilor recente care dau o predominanță a sexului masculin (10, 11, 12, 13, 14, 16), asemănătoare însă cu cea consemnată într-un studiu elvețian (15).

În ceea ce privește incidența factorilor de risc în cadrul diferitelor subtipuri etiopatogenetice de accident vascular cerebral, datele noastre (tabelul I) au fost în general asemănătoare cu cele rezultate din studiile recente efectuate în străinătate și citate în această lucrare.(13, 14, 16, 17, 18) Astfel hipertensiunea arterială a avut incidența cea mai mare în cazul cardioembolismului, fiind întâlnită la toți acești pacienți, urmată de macroangiopatie, microangiopatie și hemoragia intracerebrală. Diabetul zaharat a fost cel mai frecvent întâlnit în cadrul microangiopatiei, urmată de macroangiopatie și cardioembolism, el fiind absent la pacienții din lot cu accident vascular cerebral hemoragic. Fumatul a avut incidența cea mai mare la pacienții cu hemoragie intracerebrală și macroangiopatie, urmate de microangiopatie și cardioembolism.

Fibrilația atrială și boala coronariană au avut o dominanță netă la pacienții cu cardioembolism, boală coronariană fiind relativ frecventă și în cadrul macroangiopatiei și a microangiopatiei, datele noastre fiind asemănătoare cu cele rezultate dintr-un studiu german (19) și japonez (20). Antecedentele vasculare cerebrale, precum și arteriopatia periferică, au fost cel mai frecvent întâlnite în cazul microangiopatiei. Dislipoproteinemiile au avut incidența cea mai mare în cazul hemoragiei intracerebrale (fapt diferit față de studiile străine citate în această lucrare – 11,12,13), urmată de microangiopatie, apoi macroangiopatie și cel mai rar fiind prezente în cadrul cardioembolismului.

În ceea ce privește scorul NIHSS mediu, valoarea cea mai ridicată a fost în cazul accidentelor vasculare cerebrale hemoragice, urmate de cardioembolism, macroangiopatie, microangiopatia înregistrând scorul cel mai mic. Analizând statistic aceste diferențe, gravitatea accidentului vascular cerebral prin mecanism microangiopatic a fost statistic semnificativ mai redusă comparativ cu mecanismele macroangiopatic, cardioembolic și hemoragic; fără însă ca între ultimele trei tipuri etiopatogenetice menționate să existe diferențe semnificative statistic.

Scala Rankin la 7 zile de la debut a înregistrat valorile cele mai mari (adică sechelaritatea cea mai severă post accident vascular cerebral) tot în cazul accidentelor vasculare cerebrale hemoragice, urmate de cardioembolism, apoi macroangiopatie, scorul cel mai mic l-a avut microangiopatia. Comparația statistică a datelor a arătat un scor Rankin semnificativ statistic mai mic în cazul microangiopatiei comparativ cu accidentul vascular cerebral hemoragic; între celelalte mecanisme de producere a accidentului vascular cerebral nu au fost diferențe semnificative statistic în ceea ce privește media scorurilor pe scala Rankin.

Pentru ambele scoruri (NIHSS și Rankin) datele au fost asemănătoare cu cele din literatura de specialitate recentă, care indică o gravitate mai mare și un prognostic mai sever a hemoragiei intracerebrale și a cardioembolismului comparativ cu macroangiopatia și mai ales microangiopatia.

La nivelul întregului lot studiat vârsta mai înaintată s-a corelat cu o gravitate mai mare a accidentului vascular cerebral în faza acută și cu un prognostic mai prost. Dintre factorii de risc colesterolul total crescut, diabetul zaharat, fumatul și prezența fibrilației atriale s-au corelat cu o gravitate mai mare a accidentului vascular cerebral în faza acută.

Se remarcă deasemenea corelația statistică a hipertensiunii arteriale cu bolile coronariene.

Concluzii

Incidența factorilor de risc în cadrul diferitelor subtipuri etiopatogenetice ale accidentului vascular cerebral la lotul nostru de pacienți a fost asemănătoare cu cea descrisă în alte studii recente. Gravitatea cea mai mare și recuperarea cea mai proastă a fost prezentă în cazul accidentelor vasculare cerebrale hemoragice, urmate în ordine de cardioembolism, macroangiopatie și microangiopatie.

Vârsta mai înaintată a pacienților s-a corelat statistic cu o gravitate accentuată și un impact funcțional crescut pentru accidentele vasculare cerebrale; deasemenea colesterolul total crescut, diabetul zaharat și fumatul au fost și ele asociate statistic cu o gravitate mai mare a acestor afecțiuni cerebrovasculare.

Bibliografie

1. ROPPER A.H., BROWN R.H.: Adams and Victor's *Principles of Neurology*, Eighth Edition, McGraw-Hill, 2005, 660-700
2. CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC): Declining prevalence of no known major risk factors for heart disease and stroke among adults-United States, 1991-2001, *MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2004, 53(1):4-7
3. PETER M. ROTHWELL: Incidence, Risk factors and Prognosis of Stroke and TIA's: The Need for High-Quality, Large-Scale Epidemiological Studies and Meta-Analyses, *Cerebrovascular Diseases*, 2003, 16(Suppl. 3):2-10
4. SMITH E.E., ABDULLAH A.R., AMIRFARZAN H., SCHWAMM L.H.: Serum lipid profile on admission for ischemic stroke: failure to meet National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII) guidelines, *Neurology*, 2007, 68(9):660-5
5. JOSEPHSON S.A., HILLS N. K., JOHNSTON S.C.: NIH Stroke Scale Reliability in Ratings from a Large Sample of Clinicians, *Cerebrovascular Diseases*, 2006, 22(5-6): 389- 395
6. RICHARDSON J., MURRAY D., HOUSE C.K., LOWENKOPF T.: Successful implementation of the National Institutes of Health Stroke Scale on a stroke/neurovascular unit, *The Journal of Neuroscience Nursing*, 2006, 38(4 Suppl):309-15

7. ERIKSSON M., APPELROS P., NORRVING B., TERENT A., STEGMAYR B.: Assessment of Functional Outcome in a National Quality Register for Acute Stroke. Can Simple Self-Reported Items Be Transformed Into the modified Rankin Scale?, *Stroke*, 2007, 38(4):1384-86
8. PINTO A., TUTTOLOMONDO A., DI RAIMONDO D., FERNANDEZ P., LICATA G.: Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification, *International Angiology*, 2006, 25(3):261-7
9. TOSO V., CAROLEI A., GENSINI G. F., CIMMINIELLO C., MICIELI G., TONI D., ZANINELLI A., BIGNAMINI A. A., and on behalf of the SIRIO study investigators: The Stroke in Italy and Related Impact on Outcome (SIRIO) study: design and baseline data, *Neurological Sciences*, 2006, 27(3):263-7
10. BENATRU I., ROUAUD O., DURIER J., CONTEGAL F., COUVREUR G., BEJOT Y., OSSEBY G.V., BEN SALEM D., RICOLFI F., MOREAU T., GIROUD M.: Stable Stroke Incidence Rates but Improved Case-Fatality in Dijon, France, From 1985 to 2004, *Stroke*, 2006, 37(7):1674-1679
11. LIU X., WENTAO G.X., RENLIANG W., YIN Z.Q., ZHU W.: Subtypes and One-Year Survival of First-Ever Stroke in Chinese Patients: The Nanjing Stroke Registry, *Cerebrovascular Diseases*, 2006, 22(2-3):130-136
12. CARRERA E., MAEDER-INGVAR M., ROSSETTI A. O., DEVUYST G., BOGOUSSLAVSKI J.: Trends in Risk Factors, Patterns and Causes in Hospitalized Strokes over 25 Years: The Lausanne Stroke Registry, *Cerebrovascular Diseases*, 2007, 24(1):97-103
13. ARMIN J. GRAU, WEIMAR CH., BUGGLE F., HEINRICH A., GOERTLER M., NEUMAIER S., GLAHN J., TOBIAS BRANDT, WERNER HACKE, HANS CH. DIENER: Risk factors, Outcome and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke – The German Stroke Data Bank, *Stroke*, 2001, 32(11):2559-2566
14. FISCHER U., ARNOLD M., NEDELTCHEV K., SCHOENENBERGER R.A., KAPPELER L., HÖLLINGER P., SCHROTH G., BALLINARI P., MATTLE H.P.: Impact of comorbidity on ischemic stroke outcome; *Acta Neurologica Scandinavica*, 2006, 113:108-113
15. MOONIS M., KANE K., SCHWIDERSKI U., SANDAGE B.W., FISCHER M.: HMG-coA reductase inhibitors improve acute ischemic stroke outcome; *Stroke*, 2005, 36(6):1298-1300
16. AMARENCO P., LABREUCHE J., ELBAZ A., TOUBOUL P.-J., DRISS F., JAILLARD A., BRUCKERT E., for the GENIC investigators: Blood Lipids in Brain Infarction Subtypes, *Cerebrovascular Diseases*, 2006, 22(2-3):101-8
17. NEDELTCHEV K., FISCHER U., ARNOLD M., BALLINARI P., HAEFELI T., KAPPLER L., BREKENFELD C., REMONDA L., SCHROTH G., MATTLE H.P.: Long-Term Effect of Intra-Arterial Thrombolysis in Stroke, *Stroke*, 2006, 37(12):3002-3007
18. MALEK A., HOFFMANN M.: Intracranial Hemorrhage. Low Thirty Day Mortality by Medical Management in 307 Patients, *Neurology*, 2006, 66(5) Suppl 2: A157
19. RITTER M.A., POEPLAU T., SCHAEFER A., KLOSKA S. P., DZIEWAS R., RINGELSTEIN E.B., W. HEINDEL, NABAVI D. G.: CT Angiography in Acute Stroke – Does It Provide Additional Information on Occurrence of Infarction and Functional Outcome after 3 Months?, *Cerebrovascular Diseases*, 2006, 22(5-6):362-367
20. KIMURA K., MINEMATSU K., YAMAGUCHI T., for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC): Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15 831 patients with acute ischaemic stroke, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2005, 76(5):679-683

Risk factors and their impact on severity and outcome in stroke subtypes

T. Ș. FISCHER, ȘTEFANIA KORY-CALOMFIRESCU, I. MĂRGINEAN, R. CĂMPEAN

Abstract

The aim of the present study was to assess the presence of risk factors in different stroke subtypes and their impact on severity and outcome of stroke. By 100 patients with stroke data were collected about vascular risk factors, stroke severity (using NIHSS score) and outcome (using Rankin scale). Patients were classified according to TOAST criteria in five groups: cerebral hemorrhage, macroangiopathy, microangiopathy, cardioembolism and other. The correlation between risk factors and stroke scores (NIHSS and Rankin) using nonparametric Spearman test was analyzed.

Hypertension and smoking was the most frequent risk factors, more then in other studies. Macroangiopathy was corellated with hypertension and smoking, microangiopathy with hypertension, diabetes and dyslipidemia, cardioembolic stroke with atrial fibrillation, hemorrhagic stroke with hypertension, smoking and dyslipidemia.

Spearman nonparametric test have showed a correlation between age, smoking diabetes, atrial fibrillation, high cholesterol level and stroke severity, high age was also weak correlated with poor stroke outcome.

Key words: stroke subtypes, risk factors, NIHSS score, Rankin score

SINDROAME GENETICE CU DISMORFISM CRANIO-FACIAL ÎN OBSERVAȚIA CENTRULUI DE PATOLOGIE GENETICĂ CLUJ

MIRELA CRIȘAN , PAULA GRIGORESCU-SIDO

Clinica Pediatrie I "Axente Iancu" – Cluj -Napoca

Rezumat

Dismorfismul cranio-facial reprezintă un marker somatic principal în detectarea a numeroase sindroame genetice. Au fost luați în studiu 241 copii, cu dismorfism cranio-facial . Diagnosticul bolii s-a precizat prin coroborarea datelor obținute la examenul clini cu rezultatele examinărilor paraclinice , citogenetice și consultarea programelor genetice : possum, omim, permițând încadrarea în următoarele categorii : boli monogenice (105 pacienti); boli cromozomiale (104 pacienti) ; anomalii structurale multiple : holoprozencefalie, secvențe, anomalii ale unui câmp comun de dezvoltare sau asocieri (13 pacienti); sindroame de contiguitate genică (11 pacienti) și alte sindroame genetice (8 pacienti) reprezentând : 43,56 %; 43,15 %; 5,40 %; 4,56 % și respectiv 3,32 % Implicațiile medicale, psihologice și sociale ale nașterii unui copil dismorf atestă rolul important al profilaxiei în familiile cu risc .

Cuvinte cheie: *dismorfism cranio-facial ,marker fenotipic ,sindroame genetice*

Introducere

Dismorfismul cranio-facial reprezintă un ansamblu complex de anomalii structurale minore și majore, care alcătuiesc un fenotip particular . Acesta poate constitui fie numai o trăsătură fenotipică caracteristică membrilor unei familii , fie un marker genetic principal în detectarea a numeroase sindroame genetice ,constituindu-se ca “ trăsătură pivot” în descrierea acestora .(1,2,3)

Având în vedere multitudinea sindroamelor cu dismorfism cranio- facial , complexitatea clinică, patogenetică și citogenetică, o clasificare a acestora este dificilă. Se menționează însă că cele mai multe sindroame dismorfice au cauze genetice : aberații cromozomiale numerice sau structurale ,autosomale sau gonosomale, deleții , microdeleții sau mutații genice . (1)

În studiul de față ne-am propus ca obiectiv precizarea structurii acestei patologii în Centrul de Patologie Genetică Cluj .

Material și metodă

Materialul a fost reprezentat de 241 copii , 132 fete și 109 băieți cu vârste cuprinse între 3 luni și 18 ani , care prezentau dismorfism cranio – facial .

Metoda de lucru a cuprins : anamneza și examenul clinic complet cu consemnarea tuturor anomaliilor structurale majore și minore ; fotografierea copilului frontal și din profil , de la o distanță de aproximativ 1,5 m , cu flashul direct frontal; examinări necesare încadrării etio-patogenetice: citogenetice (Testul Barr, cariograma bandata) , enzimatică și moleculare , bio-umorale ; examinări imagistice și utilizarea programelor POSSUM , OMIM (baze de anomalii grupate în sindroame „ cartografiate “ computerizat) (4,5,6)

Rezultate

Rezultatele obținute , au conturat un spectru larg de boli genetice ,grupate în ordinea descrescătoare a frecvenței , astfel: boli monogenice (105 pacienti); boli cromozomiale (104 pacienti); anomalii structurale multiple : holoproencefalie, secvențe, anomalii ale unui câmp comun de dezvoltare sau asocieri (13 pacienti); sindroame de contiguitate genică (11 pacienti) și alte sindroame genetice (8 pacienti), reprezentând : 43,56 %; 43,15 %; 5,39% ; 4,56% și respectiv 3,32% din lot (Fig 1)

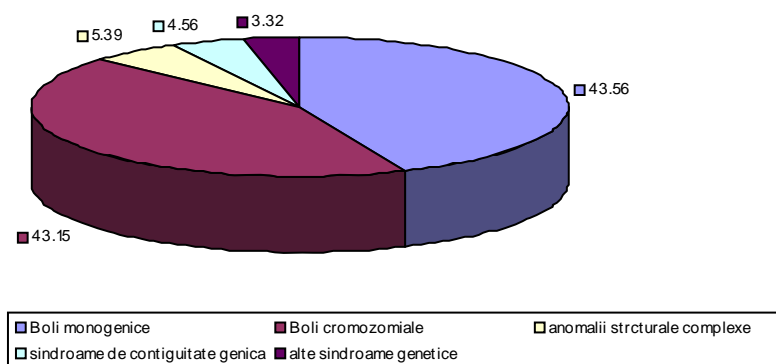


Fig.1 . Categoriile de boli genetice diagnosticate la pacienții cu dismorfism cranio – facial

Bolile diagnosticate și numărul de pacienți incluși în fiecare dintre acestea sunt prezentate în tabelul I

Tabel I

Boliile genetice diagnosticate

	Categorii de boli genetice			Nr. pac. n	% din grup
I	Boli monogenice	Displazii osoase	Acondroplazie	16	6,63%
			Discondroplazie	10	4,14%
			Displazie cleido-craniană	3	1,24%
		Osteogeneza imperfectă	Tip I (Lobstein) ,II,IV	10	4,15 %
		Sindroame cu craniostenoză	Sindrom Crouzon	6	2,49%
			Sindrom Apert	4	1,65%
		Boli lizozomale	MPZ tip I	2	0,82%
			MPZ tip II	2	0,82%
			MPZ tip IIIB	4	1,65%
			MPZ tip IV	1	0,41%
			MPZ tip VII	1	0,41%
			Neurolipidoze	2	0,82%
			Gangliozidoza GM1	2	0,82%
		Alte sindroame monogenice	Sindrom Noonan	10	4,15%
			Sindromul artrogripozei distale	2	0,83%
			Sindrom Laron	1	0,42%
			Sindrom Ehlers-Danlos	2	0,83%
			Sindrom Ellis van Creveld	2	0,83%
			Sindrom Marfan	9	3,73%
			Sindromul blefarofimozei familiale	1	0,41%
			Sindrom Treachers- Collins	1	0,41%
			Sindrom Mc Cune -Albright	4	1,65%
			Sindrom Sturge -Weber	2	0,82%
			Sindrom Laurence Bardet-Moon-Biedl	8	3,31%
		TOTAL		105	43,56 %
II	Boli cromozomiale	Autosomale	Trisomie 21	64	26,55 %
			Trisomie 18	1	0,42 %
			Trisomie 13	2	0,82 %
		Gonosomale	Sdr Turner	37	15,35 %
		TOTAL		104	43,15 %
III	Anomalii structurale multiple	Holoprocencefalie		4	1,66 %
		Secvențe	Displazie fronto-nazală	1	0,41%
			Pierre- Robin	1	0,41%
		Anomalii ale unui câmp de dezvoltare	Sindrom Goldenhar –Gorlin	6	2,49 %
		Asociații	VACTERL	1	0,41%
		TOTAL		13	5,39 %
IV	Sdr de contiguitate genică		Sdr Prader -Willi	4	1,65
			Sindrom Angelman	1	0,41
			Sindrom Velo-cardio-facial	4	1,65
			Sindrom Williams	1	0,41
			Sindrom Wiedemann –Becwith	1	0,41
		TOTAL		11	4,56%
V	Alte sindroame genetice		Sindrom Cornelia de Lange	2	0,82
			Sindrom Melnich-Needles	1	0,41
			Sindrom Seckel	1	0,41
			Sindrom Coffin-Syris	1	0,41
			Hallerman – Streiff	2	0,82
			Russel Silver	1	0,41
		TOTAL		8	3,32

La mulți pacienți , dismorfismul cranio – facial este caracteristic sugerând diagnosticul de boală . Exemplificăm cu dismorfismul cranio – facial din : trisomia 21 (fig 2) ,sindromul Crouzon(fig 3), MPZ tip1(fig 4),sindrom Williams(fig 5) , sindrom Cornelia de Lange (fig 6) și sindrom Seckel(fig 7):



Fig .2 N.P, 9 luni , Dgs :Trisomie 21, liberă, omogenă



Fig 3. I.C, 12 ani, Dgs : Sdr. Crouzon



Fig .4 R și V.P, 6 și 8 ani, Dgs: MPZ tip1

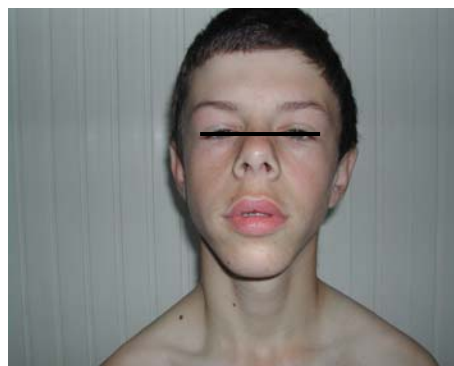


Fig.5 P.A, 12 ani ,Dgs: Sdr.Williams



Fig .6 M.M, 1 an, Dgs :Sdr Cornelia de Lange



Fig .7 A.O ,16ani, Dgs :Sdr.Seckel

Discuții

Observația pacienților cu boli monogenice diagnosticate în serviciul nostru a arătat ca acestea reprezintă o categorie importantă în cadrul sindroamelor genetice atât prin număr, cât și prin consecințele metabolice cu repercusiuni asupra morbidității

și mortalității la copii . Sindroamele menționate s-au caracterizat prin dismorfism cranio-facial , modificări scheletice , retard statural sau nanism , anomalii viscerale sau visceromegalie , hirsutism , retard mental ușor/sever , fiecărei boli corespunzându-i anumite caracteristici care o individualizează , după cum se menționează și în literatura de specialitate (6,7,8) . Anomaliile structurale cranio- faciale au fost prezente , în unele boli monogenice, încă de la naștere (sindroamele cu craniostenoză, sindromul Treachers–Collins , sindromul Noonan), în altele (osteo-displaziile osoase , bolile lizozomale , sindromul McCune-Albright) au apărut gradat în cursul primelor luni sau ani de viață. Diagnosticul s-a precizat pe baza datelor clinice , radiologice și imagistice , la care , în bolile lizozomale s-a adăugat diagnosticul enzimatic specific .

Dintre cele mai frecvente sindroame asociate cu anomalii structurale cranio - faciale s-au desprins bolile cromozomiale numerice autosomale (trisomie 21,18 și 13) și gonosomale (sindrom Turner). Dismorfismul cranio-facial caracteristic , evocator așa cum se precizează (9,10), pentru diagnostic s-a asociat cu sindrom malformativ , retard de dezvoltare somatic, psiho-intelectual și pubertar. Diagnosticul s-a precizat prin cariogramă , gravitatea tabloului clinic fiind în strânsă legătură cu modificările genetice constatate și severitatea malformațiilor viscerale prezentate .

Diagnosticul anomaliilor structurale multiple s-a precizat în baza fenotipului patognomonic fiecărui entități în parte , descris în literatura de specialitate (6,8,11), permițând includerea acestor pacienți în următoarele categorii : holoprozencefalie , secvențe (displazie fronto-nazală,sindrom Pierre- Robin), anomalii ale unui câmp comun de dezvoltare sau asocieri. Pacienții cu holoprozencefalie au prezentat , dintre formele clinice descrise (12): cebocefalie (cu hipotelorism , nas aplatizat, cu narină unică) și agenezie premaxilară (cu hipotelorism , nas mic aplatizat, cheiloschizis cu agenezia premaxilară) .Clinic s-au manifestat prin dismorfismul cranio–facial cunoscut, tulburări neurologice importante (sindrom convulsiv, nistagmus) crize de apnee , decesul survenind precoce în primele luni de viață .

Pavilionul auricular deformat , hipoplazic sau chiar absent, prezența de apendici preauriculari unici sau multipli situați între tragus și comisura bucală , ulterior asimetria facială au reprezentat , după cum se menționează în literatura de specialitate (13) markeri fenotipici caracteristici sindromului Goldenhar–Gorlin.S-au asociat anomalii cardiace ,vertebrale , genito-urinare ,anomalii ale SNC(spina bifidă) , hipoacuzie și retard mental .

Constatarea unui spectru de anomalii asociate nerandomizate la un pacient a orientat diagnosticul spre asociere VACTERL: hipoplazia radiusului , anomalie Klieppel-Feil , DSV, rinichi în potcoavă . Dismorfismul cranio-facial a constat în : baze frontale ,fontanele largi, pavilioane auriculare grosiere.

S-a observat, deasemenea, că expresivitatea clinică în sindroamele de contiguitate genică este variabilă, de la manifestări clinice inaparente , la un tablou clinic complex constând în dismorfism cranio-facial caracteristic: microcefalie, hipertelorism, gene lungi și întoarse , piramidă nazală proeminentă, narine orientate anterior, macrostomie, protruzia limbii, trăsături considerate caracteristice sindromului Angelman (14,15) sau frunte proeminentă, țesut celular perioritar în exces, strabism, iris stelat, reginua malară lărgită, obraji plini, buze proeminente, piramida nazală aplatizată, menton proeminent elemente specifice în sindromul Williams (16) . S-au asociat o serie de manifestări clinice severe : anomalii structurale viscerale, tulburări neurologice , retard mental sau tulburări metabolice . În absența disponibilității (în momentul actual) efectuării diagnosticului specific (FISH), încadrarea într-un anumit sindrom s-a bazat pe tabloul clinic .

Constatarea unor combinații specifice de semne și simptome , conturând un fenotip „ recunoscut clinic” , utilizarea programelor POSSUM (8) și OMIM (6) a permis încadrarea a opt dintre pacienți în alte sindroame genetice : sindrom Cornelia de Lange (fig 6) cu fenotipul caracteristic , asociind dismorfism cranio- facial (brahicefalie, sprâncene groase , synophris, gene lungi, încurbate, baza nasului

deprimată, narinele orientate anterior, filtrum lung, buza superioară subțire, comisurile bucale coborâte); modificări cutanate (hirsutism, tegumente marmorate cu cianoză periorală) și sindrom convulsiv; sindrom Seckel (fig 7) caracterizat prin: microcefalie, frunte hipoplazică, globi oculari mari, fante palpebrale cu orientare antimongoloidă, piramidă nazală proeminentă, micrognație, pavilioane auriculare jos înserate și nanismul (talia finală situându-se sub - 5DS), elemente considerate constante în tabloul clinic (17); sindrom Melnich-Needles la care anomaliile cranio-faciale (facies mic, exoftalmie, hipertelorism, obraji proeminenți) s-au asociat cu anomaliile scheletale și sindrom Hallermann-Streiff individualizat prin brahicefalie, microftalmie, hipoplazie malara, piramida nazală mică, subțire, ascuțită prin hipoplazia cartilagiilor nazale, micrognație, hipotrihoză în special la nivelul scalpului, sprâncenelor și genelor, retard mental, fiind realizat tabloul clinic specific descris în literatura de specialitate (18)

Nașterea unui copil dismorf implică numeroase probleme medicale, psihologice și sociale atât pentru pacient cât și pentru familie, susținând importanța profilaxiei apariției unor alte cazuri în familie prin sfat genetic. Acesta este posibil de acordat în bolile monogenice, în care poate fi calculat riscul de recurență și în bolile cromozomiale, în care a devenit posibil și în țara noastră, diagnosticul prenatal. Cum cele două categorii de boli au deținut o pondere de 43,56% și respectiv 43,15% în studiul de față, reiese că sfatul genetic este posibil a fi acordat în marea majoritate (86,71%) a familiilor pacienților evaluați.

Concluzii

1) Sindroamele genetice însoțite de dismorfism cranio-facial s-au încadrat în ordinea descrescătoare a frecvenței – în următoarele categorii: boli monogenice (43,56%); boli cromozomiale (43,15%); anomalii structurale multiple: holoproencefalie, secvențe, anomalii ale unui câmp comun de dezvoltare sau asocieri (5,39%); sindroame de contiguitate genică (4,56%) și alte sindroame genetice (3,32%)

2) Faptul că în bolile monogenice se poate calcula riscul de recurență la descendenți iar în cele cromozomiale se poate stabili diagnosticul prenatal, (43,5% și respectiv 43,1% în lotul studiat) susține importanța cunoașterii și diagnosticării precoce a acestora, în vederea acordării sfatului genetic adecvat.

Bibliografie

1. AASE JM. : "Dysmorphologic diagnosis for the pediatric practitioner." *Pediatr Clin North Am.* 1992 Feb;39(1):135-56
2. GRIGORESCU-SIDO P. : "Tratat elementar de Pediatrie" ed. Casa Cartii de Stiinta, 2000, vol 4 :13- 137.
3. PINSKY L : "Minor Congenital Anomalies: Organizations, Recommendations, and Prefatory Comments on Individual Submissions by Workshop Members", *Prevention of Physical and mental Congenital Defects*, Part C, p 39- 44, 1995
4. HUNTER AG : "Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs." *CMAJ.* 2002 Aug 20;167(4):367-72.
5. STEFANESCU D.T, CALIN G.A, STEFANESCU FC : "Genetica Medicala .Progrese Recente", Ed Tehnica 1998, 48-80
6. OMIM- Online Mendelian Inheritance in Man [http:// www.ncbi.nih.gov](http://www.ncbi.nih.gov)
7. ORPHANET -www.orphaned.infobiogen.fr
8. POSSUM - WWW.possum.net.au
9. BELL R, RANKIN "Down's syndrome: occurrence and outcome in the north of England, 1985-99." *J Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003, ian;17(1):33-9.,

10. MATTHEWS AL.:” Chromosomal abnormalities: trisomy 18, trisomy 13, deletions, and microdeletions. “*J Perinat Neonatal Nurs.*1999, Sept;13(2):59-75;
11. HERSH JH, ANGLE B, FOX TL, BARTH RF, BENDON RW, GOWANS G. Developmental field defects: coming together of associations and sequences during blastogenesis. *Am J Med Genet.* 2002Jul 15;110(4):320-3.
12. ANDREA I GROPMAN,MAXIMILIAM MUENKE : “*Holoprosencephaly .Management of genetic Syndromes .ed Wiley-Liss .Inc 2005 : 291- 308*
13. MILLER TD, METRY D. “Multiple accessory tragi as a clue to the diagnosis of the oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) syndrome “*J Am Acad Dermatol.* 2004;50(2 Suppl):S11-3. Medline
14. CAMPOS CASTELLO J :” Angelman syndrome “ *Orphaned Encyclopedia .sept 2004*
15. VOGELS A, FRYNS JP :” The Prader-Willi syndrome and the Angelman syndrome “ *.Genet Couns.* 2002;13(4):385-96.
16. DONNAI D, KARMILOFF-SMITH A. “Williams syndrome: from genotype through to the cognitive phenotype : *Am J Med Genet.* 2000, 197(2):164-71 ;
17. FAIVRE L, LE MERRER M, LYONNET S, PLAUCHU H, DAGONEAU N, CAMPOS-XAVIER AB, ATTIA-SOBOL J, VERLOES A, MUNNICH A, CORMIER-DAIRE V.” Clinical and genetic heterogeneity of Seckel syndrome.” *Am J Med Genet.* Nov 1;112(4):379-83.2002
18. ORPHANET -www.orphaned.infobiogen.fr “Osteodysplasty, Melnick-Needles type “Orphanet number. ORPHA2484

Genetic syndromes with cranio - facial dysmorphic features, recorded at the Center of Genetic Diseases Cluj

MIRELA CRIȘAN, PAULA GRIGORESCU-SIDO

Abstract

Cranio - facial dysmorphism represents a main somatic marker in the diagnosis of many genetic syndromes. There were assessed 241 children with dysmorphic features. Diagnosis was based upon associated clinical data obtained by physical examination and the results of paraclinical examinations, cytogenetic assays and consulted genetic programs: POSSUM, OMIM. By these means, cases were included in the following categories: monogenic diseases (105 patients), chromosomopathies (104 patients), multiple structural anomalies: holoprosencephalia, sequences, anomalies of one field of development, or associated conditions (13 patients), genetic contiguity syndromes (11 patients) and other genetic syndromes, representing 43.56%, 43.15%, 5.39%, 4.56% and 3,32%, respectively. Medical, psychological and social implications of the birth of a dysmorphic child sustain the importance of prophylaxis in risk families.

Keywords : cranio - facial dysmorphism, phenotypic marker, genetic syndromes

EVALUAREA CRITERIILOR CLINICE ȘI BIO-UMORALE ÎN DIAGNOSTICUL HEPATITEI CRONICE VIRALE B LA COPIL

CRISTINA SKORKA¹, RODICA MANASIA², C. LAZĂR²,
PAULA GRIGORESCU-SIDO²

¹Spitalul Orășenesc „Dr. Valer Russu” Luduș

²Catedra Pediatrie I - U.M.F. „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Rezumat

Autorii au evaluat criteriile diagnostice la un lot de 90 copii cu hepatită cronică virală B sau B+C. Pacienții au fost grupați, în baza leziunilor histologice, în trei loturi: lotul I (27 pacienți cu hepatită cronică minimală), lotul II (29 pacienți cu hepatită cronică ușoară) și lotul III (34 pacienți cu hepatită cronică moderată). Debutul prin hepatită acută a fost prezent la 3,33% din cazuri, la restul pacienților debutul fiind insidios și simptomatologia inconstantă și nespecifică. Simptomele au fost prezente la un procent de 53,33% dintre aceștia, fiind reprezentate de asocieri variate între simptome dispeptice, dureri abdominale nesistematizate și un sindrom asteno-adinamic, fără diferențe semnificative statistic în funcție de severitatea leziunilor histopatologice. Dintre semnele clinice digestive cea mai importantă a fost hepatomegalia prezentă la toți pacienții, la 25,25% dintre aceștia asociindu-se și splenomegalia. A dominat hepatomegalia ușoară în toate cele trei loturi dar a existat o frecvență statistic semnificativ mai mare a hepatomegaliei moderate la pacienții din lotul III. Principala modificare funcțional-biochimică a fost prezența sindromului de hepatocitoliză la 76,66% dintre pacienți cu o valoare medie a TGP de 126,64±124 ui/l (VN=40 ui/l), analiza statistică evidențiind o valoare statistic semnificativ mai mare la lotul cu leziuni histologice moderate față de lotul cu leziuni histologice minime. 85,55% dintre copiii cu hepatită cronică virală B au prezentat AgHbe pozitiv, 66,23% dintre aceștia având valori ale transaminazelor ≥ 2 VN. Valoarea maximă a frecvenței pacienților cu Ag Hbe pozitiv și a celor cu hepatocitoliză a fost înregistrată la pacienții cu hepatită cronică moderată (97,05% și respectiv 29,87%).

Cuvinte cheie: hepatită cronică virală B, diagnostic, copil

Introducere

Infecția virală cu virus hepatitic B (VHB) reprezintă cea mai frecventă cauză a hepatitelor cronice la copil. România face parte din zona cu endemicitate medie pentru această infecție (6-8% în populația generală), hepatita cronică virală B fiind considerată o problemă de sănătate publică (1).

Este justificat de aceea interesul mare al medicilor pentru depistarea infecției și pentru monitorizarea susținută a acestor pacienți cu scopul surprinderii momentului cel mai indicat pentru inițierea unui tratament antiviral, în vederea eradicării infecției cu VHB.

Scopul studiului

Studiul de față își propune evaluarea criteriilor diagnostice clinice și funcțional-biochimice la un lot de copii diagnosticați cu hepatită cronică virală B în Clinica Pediatrie I Cluj.

Material și metodă

Au fost incluși în studiu 90 pacienți, la care, în perioada 1987-2005 în Clinica Pediatrie I Cluj s-a stabilit diagnosticul de hepatită cronică virală B sau B+C.

Metoda de lucru a constat în : a) înregistrarea datelor anamnestice privind istoricul bolii; b) examenul clinic complet; c) evaluare funcțională hepatică prin teste uzuale: determinarea concentrației serice a transaminazei glutamic-piruvică (TGP) (prin metoda kinetică), a pseudocolinesterazei serice (che) (prin metoda Btc/kinetică), a bilirubinei totale (BT) și a fracțiunilor sale (prin metoda diazo), a gama glutamintranspeptidazei (γ GT) (prin metoda carboxi/kinetică), a proteinelor totale (prin metoda colorimetrică – reacția biuretului), electroforeza proteinelor serice; evaluare hematologică periferică completă cu calcularea indicilor eritrocitari; d) examen ultrasonografic hepato-splenic și a axului spleno-portal; e) determinarea (prin metoda imun-enzimatică ELISA) a markerilor serologici ai virusului hepatitic B (HBV): AgHBs, AC anti HBs, Ac anti HBc, Ag Hbe, AC anti Hbe; evaluarea unei posibile asocieri a infecției cu virus hepatitic C (HCV) prin determinarea AC anti HCV iar pentru un număr de 65 de pacienți și evaluarea asocierii infecției cu virus hepatitic D (HDV) prin determinarea AC anti HDV; f) examen histopatologic hepatic (efectuat pe fragment hepatic obținut prin puncție biopsie hepatică transprietă-hepatică) cu evaluarea separat a leziunilor necro-inflamatorii și a fibrozei utilizând scorul Knodell (2). Pentru leziunile necroinflamatorii s-a calculat indicele de activitate histologică (HAI) pe baza căruia s-au delimitat patru forme de gravitate: hepatita cronică minimală (HAI = 1-3), hepatita cronică ușoară (HAI= 4-8), hepatita cronică moderată (HAI= 9-12) și hepatita cronică severă (13-18). Fibroza a fost cuantificată în patru stadii: fibroză ușoară (scor 1), fibroză moderată (scor 2), fibroză severă (scor 3), ciroză (scor 4).

Dintre cei 90 pacienți luați în studiu, 3 pacienți au prezentat asociat o glomerulonefrită persistentă secundară infecției cu VHB (GNP).

Structurarea lotului a fost realizată pe baza indicelui de activitate necroinflamatorie iar rezultatele au fost prelucrate statistic cu ajutorul testului ANOVA, χ^2 și Fisher.

Rezultate

Vârsta medie (în ani) la stabilirea diagnosticului a fost de $7,24 \pm 4,24$ ani (cu limite de la 1 an la 18,25 ani). Lotul a inclus 59 băieți și 31 fete (raport M/F= 1,9/1).

În funcție de HAI cei 90 de pacienți au fost grupați în trei loturi:

* lot I = hepatită cronică minimală = 27 pacienți (30%)

* lot II = hepatită cronică ușoară = 29 pacienți (32,22%)

* lot III = hepatită cronică moderată = 34 pacienți (37,77%)

Cei 56 pacienți cu hepatită cronică minimală sau ușoară au reprezentat 62,22% din lotul evaluat.

Scorul pentru fibroză în cele trei loturi a fost variabil, cu o medie de 1,05 ; 1,91 respectiv 2,19.

Structura etiologică și încadrarea în faza evolutivă (pe baza prezenței sau absenței AgHBe ca și marker de replicare virală) sunt prezentate în tabelul nr.I.

Tabel nr I.

Structura etiologică și încadrarea în faza evolutivă a pacienților din cele trei loturi

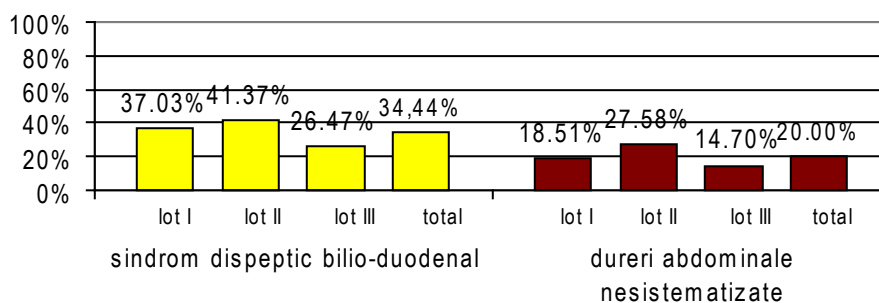
	Lot I		Lot II		Lot III		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
VHB	25	92,59	29	100,00	34	100,00	88	97,77
VHB + VHC	2	7,40					2	2,22
AgHBe pozitiv	21	77,77	23	79,31	33	97,05	77	85,55
AgHBe negativ / Ac anti Hbe pozitiv	6	22,22	6	20,68	1	2,94	13	14,44

Debutul prin hepatită acută cu VHB a fost prezent la 3 pacienți din lot (3,33%).

Prezența unei simptomatologii sugestive pentru afectarea hepatică a fost decelată la 48 de pacienți (53,33% din lotul studiat), și a constat în asocieri variate între simptome digestive și extradigestive. Pentru ceilalți 42 de pacienți (46,66% din lot) motivele investigării hepatice au fost determinate fie de modificări la examenul obiectiv, fie modificări ale unor parametrii biochimici, decelate cu ocazia unor examene de bilanț sau pentru diverse afecțiuni intercurrente.

Manifestările digestive și extradigestive prezente la pacienții simptomatici din fiecare lot sunt prezentate în figura 1 A și B iar modificările obiective decelate prin examen clinic la întregul lot de copii sunt prezentate în figura 2 A și B.

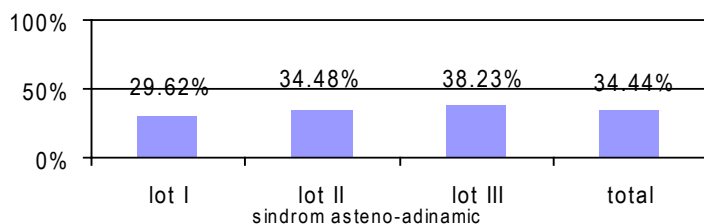
A) Simptome digestive



Sindrom dispeptic: $\chi^2(I, II) = 0,11 \rightarrow p > 0,05$; $\chi^2(I, III) = 0,78 \rightarrow p > 0,05$; $\chi^2(II, III) = 1,57 \rightarrow p > 0,05$;

Dureri abdominale : $\chi^2(I, II) = 0,64 \rightarrow p > 0,05$; Fisher (I, III) $\rightarrow p > 0,05$; $\chi^2(II, III) = 1,59 \rightarrow p > 0,05$

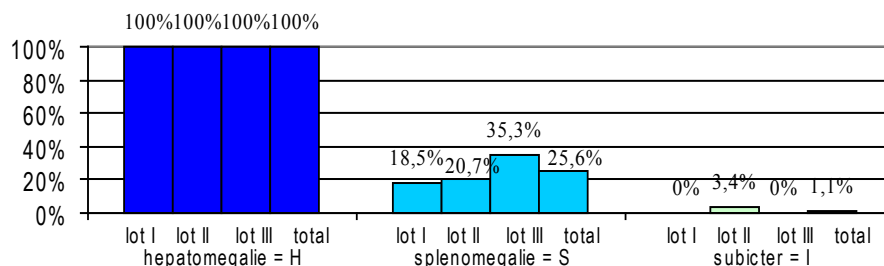
B) Simptome extradigestive



Chi² (I, II)= 0,15 ► p > 0,05; Chi² (I, III)= 0,49 ► p > 0,05; Chi² (II, III)= 0,10 ► p > 0,05 ;

Fig.1. Simptome prezente la pacienții cu hepatită cronică virală B (n= 48)

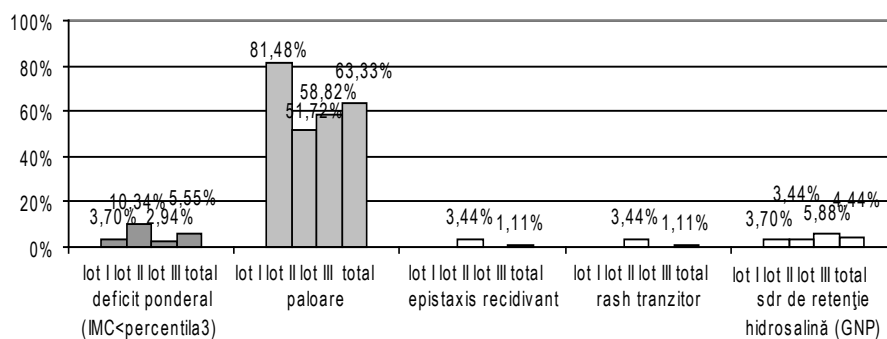
A) Semne digestive



S : Chi² (I, II)= 0,04 ► p > 0,05; Chi² (I, III)= 2,11 ► p > 0,05; Chi² (II, III)= 1,64 ► p > 0,05 ;

I : Fisher (I, II) ► p > 0,05; Fisher (II, III) ► p > 0,05 ;

B) Semne extradigestive



deficit ponderal Fisher (I, II) ► p > 0,05; Fisher (I, III) ► p > 0,05; Fisher (II, III) ► p > 0,05;

paloare: Chi² (I, II)= 5,52 ► p > 0,05; Chi² (I, III)= 3,6 ► p > 0,05; Chi² (II, III)= 0,32 ► p > 0,05 ;

epistaxis: Fisher (I, II) ► p > 0,05; Fisher (II, III) ► p > 0,05 ;

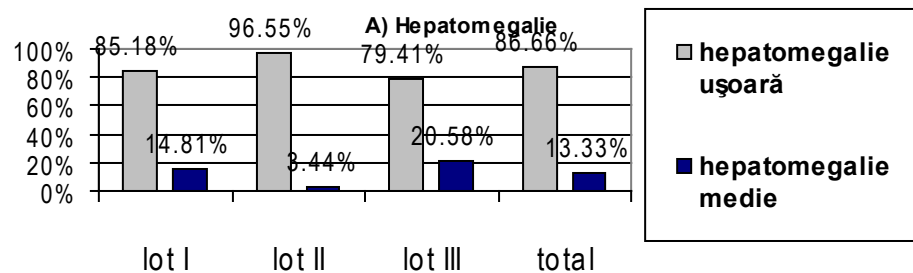
rash: Fisher (I, II) ► p > 0,05; Fisher (II, III) ► p > 0,05 ;

sdr. retenție hidro-salină: Fischer (I, II) ► p > 0,05; Fischer (I, III) ► p > 0,05; Fischer (II, III) ► p > 0,05 ;

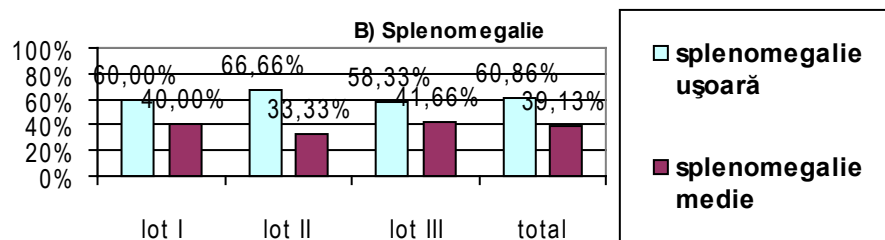
Fig.2. Semne clinice prezente la pacienții cu hepatită cronică virală B (n=90)

Raportând hepatomegalia (dimensiuni exprimate în cm sub rebordul costal pe linia medio-claviculară dreaptă) la dimensiunile fiziologice în funcție de vârsta pacienților s-au delimitat trei grade de severitate: ușoară (1-3 cm), medie (3-5 cm) și severă (peste 5 cm). Splenomegalia (dimensiuni exprimate în cm sub rebordul costal pe linia medio-claviculară stângă) a fost de asemenea încadrată ca și ușoară (≤ 2 cm), medie (2-5 cm) și severă (> 5 cm).

Distribuția diferitelor grade de severitate a visceromegaliei la cele trei loturi este prezentată în figura 3 A și B.



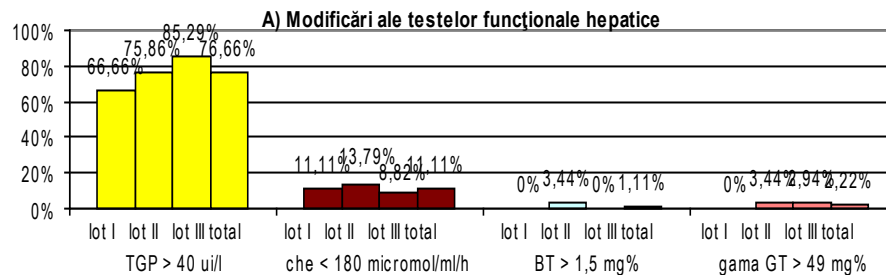
Fischer (I , II) ► $p > 0,05$; Fischer (I , III) ► $p > 0,05$; Fisher (II , III) ► $p < 0,05$;



Fisher (I , II) ► $p > 0,05$; Fisher (I , III) ► $p > 0,05$; Fisher (II , III) ► $p > 0,05$;

Fig.3. Distribuția gradelor de severitate ale visceromegaliei la pacienții cu hepatită cronică virală B

Investigarea celor mai reprezentativi parametrii biochimici din cadrul fiecărui sindrom fiziopatologic hepatic clasic și rezultatele evaluării hematologice sunt prezentate în figura 4 A și B.

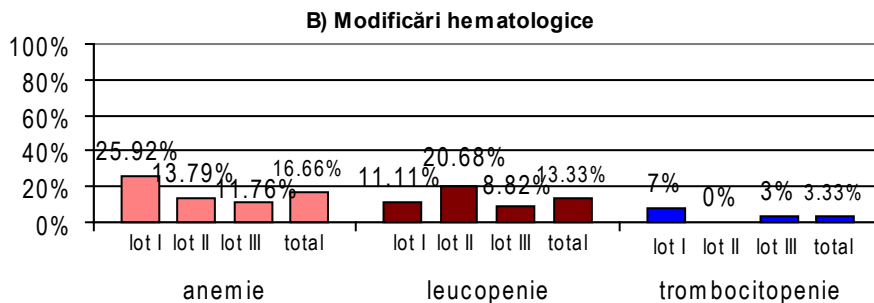


TGP: Chi^2 (I , II) = 0,58 ► $p > 0,05$; Chi^2 (I , III) = 2,95 ► $p > 0,05$; Chi^2 (II , III) = 0,9 ► $p > 0,05$;

Che : Fisher (I , II) ► $p > 0,05$; Fisher (I , III) ► $p > 0,05$; Fisher (II , III) ► $p > 0,05$;

BT : Fisher (I , II) ► $p > 0,05$; Fisher (II , III) ► $p > 0,05$;

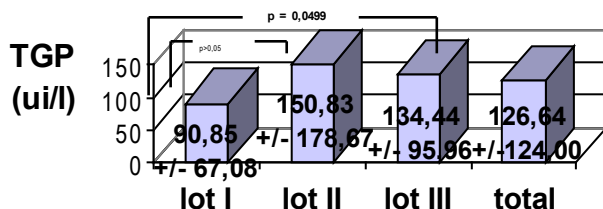
Gama GT: Fisher (I , II) ► $p > 0,05$; Fisher (I , III) ► $p > 0,05$; Fisher (II , III) ► $p > 0,05$;



anemie : Chi 2 (I, II)= 1,30 ► p > 0,05; Fisher (I, III) ► p >0,05; Fisher (II, III) ► p >0,05 ;
 leucopenie :Fisher (I, II) ► p > 0,05; Fisher (I, III) ► p >0,05; Fisher (II, III) ► p >0,05 ;
 trombocitopenie :Fisher (I, II) ► p > 0,05; Fisher (I, III) ► p >0,05; Fisher (II, III) ► p >0,05 ;

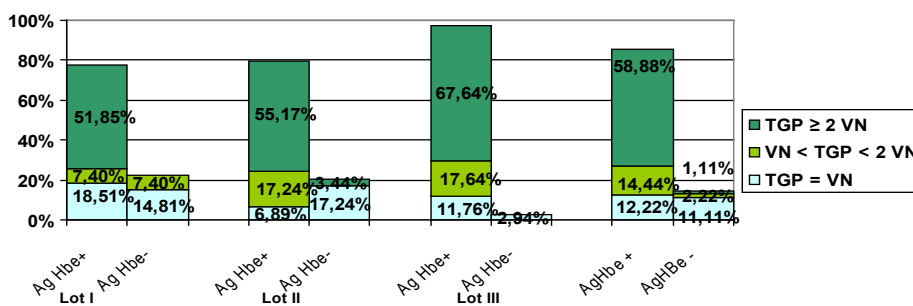
Fig. 4. Modificări ale testelor funcționale hepatice și ale celor hematologice la pacienții cu hepatită cronică virală B

Valoarea medie a TGP la cele trei loturi este prezentată în figura 5 iar distribuția pacienților în funcție de valoarea TGP și de prezența / absența AgHbe în figura 6.



ANOVA (I,II,III) p= 0,1758 (> 0,05); ANOVA (I,II) p= 0,1070(> 0,05); ANOVA (I,III) p= 0,0499

Fig. 5. Valorile medii ale TGP în funcție de gradul leziunilor necroinflamatorii.



AgHbe + , TGP ≥ 2 VN : chi 2 (I, II) =0,04 ► p > 0,05; chi 2 (I, III) =0,05 ► p > 0,05; chi 2 (II, III) =0 ► p > 0,05;

Lot I: Fisher TGP ≥ 2 VN (AgHBe +, AgHBe -) ► p < 0,05

Lot II: Fisher TGP ≥ 2 VN (AgHBe +, AgHBe -) ► p < 0,05

Lot III: Fisher TGP ≥ 2 VN (AgHBe +, AgHBe -) ► p > 0,05

Total : chi2 TGP ≥ 2 VN (AgHBe +, AgHBe -)= 17,32 ► p < 0,00005

Fig. 6. Distribuția pacienților în funcție de valorile TGP și prezența sau absența AgHbe

Din cei 77 pacienți cu AgHBe pozitiv (tabel I) 51 pacienți (66,23%) au prezentat TGP \geq VN, distribuția pe loturi fiind următoarea: lot I -14 pacienți (18,18%), lot II -14 pacienți (18,18%) și lot III. - 23 pacienți (29,87%) .

Discuții

Date din literatură arată dominanța la vârsta copilăriei a formelor de hepatită cronică virală B cu leziuni histologice minime și ușoare, formele moderate/severe fiind estimate la 1/3 din cazuri (3-8). Rezultatele studiului nostru sunt concordante cu aceste observații, formele de hepatită cronică cu leziuni minime și ușoare reprezentând 62,22 % din lot iar formele moderate 38% .

Procentul mare de pacienți (85,55%) evidențiat de studiul nostru, la care infecția virală se află în stare replicativă (tabel I) este de asemenea concordant cu datele din literatură fiind foarte probabil consecința evoluției naturale a infecției contractate la vârstă mică (8-11).

Procentul mic de debut prin hepatită acută (3,33%)este susținut și de alte observații citate în studii la copii, în contrast cu evoluția naturală a infecției cronice cu VHB la vârsta adultă (10, 12) .

Hepatita cronică virală B la copil are în general o evoluție silențioasă, aspect menționat de numeroase studii (5,10,13-15), debutul fiind de regulă insidios, iar simptomatologia inconstantă și puțin specifică. În studiul de față simptomele au fost prezente la un procent de 53,33% din cazuri situat sub cel maxim de 77% semnalat în literatura de specialitate (10) fiind reprezentate de asocieri variate între simptome dispeptice (inapetență, apetit capricios, sațietate precoce, balonări, grețuri și/sau vărsături), dureri abdominale nesistematizate , astenie și oboseală la efort. Nu am constatat diferențe semnificative statistic legate de prezența diverselor simptome și severitatea leziunilor necroinflamatorii (figura 1 A și B), rezultate concordante cu ale altor studii (16-19).

Semnele clinice (digestive și extradigestive) au fost prezente însă, izolate sau asociate la toți pacienții (figura 2 A și B). În cadrul semnelor digestive cea mai importantă a fost hepatomegalia prezentă la toți cei 90 pacienți reprezentând uneori singurul indiciu clinic de boală, date concordante cu alte observații din literatură(3,19-22). Splenomegalia s-a asociat la 23 dintre pacienți reprezentând un procent de 25,25% din lot. Procentul de pacienți cu splenomegalie crește progresiv de la 18,51% în lotul I la 20,67% în lotul II și 36,25% în lotul III, dar nu există diferențe semnificative statistic în funcție de gradul leziunilor histopatologice (figura 2A) . Din punct de vedere al severității domină hepatomegalia ușoară prezentă în procente apropiate la lotul cu leziuni histologice minime și ușoare (85,18% respectiv 96,55%) dar în procent semnificativ mai scăzut la lotul cu leziuni histologice moderate (79,41%), la care se evidențiază un procent mai mare de pacienți cu hepatomegalie moderată (20,58%) (figura 3A). În ceea ce privește splenomegalia a predominat forma ușoară:60%, 66,66% și 58,33% în lotul I, II și respectiv III, fără a se evidenția diferențe statistic semnificative (figura 3B).

Dezvoltarea somatică a pacienților luați în studiu a fost corespunzătoare vârstei și sexului la aproximativ 95% dintre aceștia, așa cum remarcă și alți autori (23,24). La 5 pacienți (5,55% din cazuri) s-a evidențiat un deficit ponderal dar nu s-a constatat o legătură între prezența acestuia și severitatea leziunilor necroinflamatorii (figura 2B).

Examinările funcțional-biochimice efectuate pentru evaluarea hepatică au evidențiat, ca principală modificare, prezența sindromului de hepatocitoliză la 76,66% dintre pacienți (figura 4A); alte studii consemnează la copil procente de 52% (25), 51,9% (24).

Valoarea medie a TGP la lotul studiat a fost de 126,64 +/- 124 ui/l reprezentând

de peste 3x VN pentru metoda utilizată (VN a TGP 40 ui/l). Analiza statistică în funcție de gradul leziunilor necroinflamatorii a arătat o diferență semnificativă statistic între valoarea medie a TGP la pacienții cu leziuni necroinflamatorii moderate (134,44 +/- 95,97) și valoarea medie a TGP la pacienții cu leziuni minime (90,85 +/- 67,08) (figura 5), observație menționată și de alte studii (5,26).

Consecință a evoluției naturale a infecției cu VHB dobândite la vârstă mică (8-11) peste 50% din pacienții fiecărui lot prezintă valori ale TGP crescute ≥ 2 VN asociate cu prezența AgHBe. Procentul crește progresiv de la 51,85% în lotul cu leziuni minime la 55,17% și respectiv 67,64% în lotul cu leziuni ușoare și moderate, dar nu există diferențe semnificative statistic în funcție de gradul leziunilor necroinflamatorii (figura 6). 66,23% dintre pacienții cu AgHBe pozitiv evaluați în acest studiu au prezentat un nivel crescut al transaminazelor ≥ 2 VN (câte 18,18% în lotul I și II și 29,87% în lotul III).

Dintre cei 13 pacienți care au realizat seconversia în sistemul „e” se individualizează 1 caz cu valori crescute ale TGP peste 2xVN (figura 6), la care se ridică suspiciunea unei tulpini mutante. În etapa respectivă de studiu nu s-a beneficiat însă de disponibilitatea de a doza ADN VHB, pentru confirmarea acestei suspiciuni.

Paloarea a fost prezentă clinic la 57 pacienți reprezentând 63,33 % din cazuri (figura 2B), dar, doar la 15 pacienți (16,66% din lot) s-a confirmat prezența anemiei (figura 4B). Prezența unei leucopenii ușoare sau a unei trombocitopenii ușoare (figura 4B) a fost prezentă la un procent redus de cazuri (13,33% respectiv 3,33% din cazuri) modificările hematologice prezentate fiind interpretate în contextul unui deficit de acid folic.

Concluzii

Copiii cu hepatită cronică evaluați au prezentat leziuni histopatologice minime și ușoare în procent de 62,2% și moderate în procent de 37,7%

Nu a existat concordanță între simptomatologia bolii și gradul activității necroinflamatorii.

Modificarea obiectivă principală a fost reprezentată de hepatomegalie ușoară sau moderată la toți pacienții., splenomegalia (ușoară sau moderată) fiind prezentă la numai 25 %, dintre pacienți.

Principala modificare funcțional-biochimică a fost prezența sindromului de hepatocitoliză, a cărui severitate a fost concordantă cu leziunile histopatologice.

Prezența AgHBe, marker de evolutivitate a bolii a fost semnificativ statistic mai mare la grupul pacienților cu hepatită cronică moderată comparativ cu grupul celor cu hepatită cronică ușoară (97% vs.29,8%).

Bibliografie

- 1 MOLNAR G.B., POPA S., JEBELEANU L., DAMIAN C. Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu virusurile hepatitelor în anamneza epidemiologică a populației. *Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia*, 1994, 39 (3-4), 141-150;
- 2 ISHAK K, DESMET VJ, MACSWEEN M, SCHEUER PJ et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Of Hepatology*.1995, 22:696-9;
- 3 ZHANG HF, YANG XJ, ZHU SS, ZHAO JM, ZHANG TH, XU ZQ, CHEN DW, WANG SS, CHEN JM. Pathological changes and clinical manifestations of 1020 children with liver diseases confirmed by biopsy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.*2004;3(3):395-8
- 4 ROMER H, ESSENFELD- YAHR E, TORRES P, YAMIN Y, GOMEZ M. Clinical and histopathological evolution of active chronic hepatitis. *GEN*.1997 Jan-Mar;31(3):143-7;

- 5 BOSCH C, BECKER M, ROTTHAUWE HW, FODISCH HJ. Chronic viral hepatitis B in childhood. I. Clinical, biochemical and histological results. *Eur J Pediatr.* 1980 Dec;135(2):169-73;
- 6 RUIZ-MORENO M. Chronic hepatitis B in children. Natural history and treatment. *J Hepatol.* 1993;17 Suppl 3:S64-6;
- 7 CONJEEVARAM HS DI BISCEGLIE AM. Management of chronic viral hepatitis in children. *J Pediatr gastroenterol Nutr.* 1995 May;20(4):365-75;
- 8 CHANG MH. Natural history of hepatitis B virus infection in children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 May;15 Suppl:E16-9.
- 9 YUEN MF, LAI CL. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 May;15 Suppl:E20-4;
- 10 BORTOLOTTI F, CADROBBI P, CRIVELLARO C, BERTAGGIA A, ALBERTI A, REALDI G. Chronic hepatitis type B in childhood: longitudinal study of 35 cases. *Gut.* 1981 Jun;22(6):499-504;
- 11 GRIGORESCU -SIDO P, CREȚ V, MANASIA R , LAZĂR C, JEBELEANU L, MOLNAR G.B, BUCERZAN S, BADIU R. Tratatamentul cu interferon în hepatita cronică virală B la copil. *Noutatea Pediatrică Prahoveană* 1999;II,1(3):17-21;
- 12 LAZĂR C. Hepatita cronică virală B la copil în: *Infecția persistentă cu virus hepatitic B la copil.* Casa Cărții de Știință ,Cluj, 2005: 27-88;
- 13 INOIATOVA FI, KADYROV BA, ABDUMADZHIDOVA SHU, INOGAMOVA GZ, AKHMEDOVA AKH, VALIEVA NK. Characteristics of chronic viral hepatitis B in children of various ages. *Lik Sprava.* 2002;(2):68-72;
- 14 MAGGIORE G, MARZANI D, DE GIACOMO C, SESSA F, CIVARDI G, SCOTTA MS. Chronic HB virus hepatitis in children. A study of 29 cases. *Sem Hop.* 1984 may 3; 60(19):1349-52 ;
- 15 BARTOLOTTI F. Chronic viral hepatitis in childhood. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1996 jul;10(2):185-206;
- 16 JUSZCZYK J. Clinical course and consequences of hepatitis b infection. *Vaccine* .2000 feb 18;18 Suppl 1:S23-5;
- 17 CHANG MH. Chronic viral hepatitis. *Indian J Pediatr.* 1995 nov-dec; 62(6):673-9;
- 18 CODONER P, BRINES J, BERNARD O ,HADCHOUEL M, ALAGILLE D, SCOTTO J. Serum DNA of hepatitis B virus in children with chronic infection. *An Esp Pediatr.* 1986 Feb;24(2): 98-104;
- 19 UCHAIKIN VF, CHEREDNICHENKO TV, CHAPLYGINA GV , KONEY VA, POVALIKHINA AE, GUSEEVA NA, MOLEVA TP. Treatment and outcome of chronic hepatitis B in children. *Eksp Klin gastroenterol.* 2002; (5):54-8, 127-8;
- 20 GRIGORESCU -SIDO P. Hepatitele cronice virale în: *Tratat elementar de pediatrie*, vol.III. Casa Cărții de Știință , Cluj, 1997:293-312;
- 21 MIU N. Hepatita cronică cu virus hepatitic B și B+C: diagnostic pozitiv în: *Hepatitele cronice ale copilului, progrese în diagnostic și tratament.* Casa Cărții de Știință, Cluj, 1999:52-73;
- 22 VARGAS V, ESTEBAN R. Hepatitis B: Clinical manifestations. Diagnosis and management. *Tim Top Med* 2001:1-12;
- 23 KUP J,, WOZNAKOWSKA-GESICKA T., WIRNIEWSKA-LIGIER M., KUBACKI J. Evaluation of the somatic development in children with chronic virus hepatitis. *Pol Merkuriusz Lek.* 2005, 18(108):637-41;
- 24 MORARU E. Tablou clinic. Tablou biologic, histologic și paraclinic în: *Hepatita cronică la copil.* Editura Polirom, Iași, 1999:190-264;
- 25 BOXALL EH, SIRA J, STANDISH RA , DAVIES P, SLEIGHT E, DHILLON AP, SCHEUER PJ, KELLY DA. Natural history of hepatitis B in perinatally infected carriers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 Sep;89(5):F456-60;

26 HEO JH, HEO J, KWON DS, MOON JH, KIM GH, KANG DH, SONG GA, CHO M, YANG US. Relationship between serum HBV DNA levels and liver histology in chronic hepatitis B. *Korean J Gastroenterol.* 2003 Sep;42(3):220-5;

Assessment of clinical and biochemical diagnostic criteria of chronic viral hepatitis B in children

CRISTINA SKORKA, RODICA MANASIA, C. LAZĂR, PAULA GRIGORESCU-SIDO

Abstract

The authors assess diagnostic criteria in a group of 90 children with chronic B or B+C viral hepatitis. Patients were divided, according to histological criteria, in 3 groups: group I (27 patients with minimal chronic hepatitis); group II (29 patients with mild chronic hepatitis) and group III (34 patients with moderate chronic hepatitis). Onset by acute hepatitis was recorded in 3,33% of the cases, in the other patients onset was insidious with inconstant and nonspecific symptoms. Symptoms were present in 53,33% of these patients, consisting in variable associations between dyspeptic symptoms, nonsystematic abdominal pain and astheno-adimamic syndrome, without statistically significant differences according to severity of histological lesions. Among digestive symptoms, the most important was hepatomegaly in all patients, in 25,25% of the cases associated splenomegaly was also recorded. Mild hepatomegaly was prevalent in all three study groups, but there was a statistically significant higher incidence of moderate hepatomegaly in patients from group III. The main biochemical finding consisted in hepatocytolysis syndrome in 76,66% of the patients, with a mean value of TGP of 126.6+/- 124 ui/L (NV = 40 ui/L), statistical analysis revealing a significantly higher level in the group with moderate histological changes comparatively with the group with mild histological findings. 85,55% of the children with chronic viral hepatitis B were AgHBe positive, 66,23% out of these patients having aminotransferase level ≥ 2 NV. Maximum values of the frequency of AgHBs positive patients and patients with hepatocytolysis were recorded in patients with moderate chronic hepatitis (97,05% and 29,8%, respectively).

Key words: Chronic viral hepatitis B, diagnostic, child

SENSIBILITATEA FAȚA DE ANTIBIOTICE LA BACTERII IZOLATE DIN INFECTII URINARE

BOBOȘ CECILIA¹, SPÂNU ILEANA², MARCU CORNELIA DANIELA²,
TEREC DOINA²

¹ Catedra de Microbiologie, Uiversitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu-Hațieganu” Cluj-Napoca

² Centrul de Diagnostic și Tratament, Cluj-Napoca

Rezumat

A fost testată testată sensibilitatea față de antibiotice pentru 417 tulpini bacteriene izolate din infecții urinare (anul 2005 - august 2006) de la subiecți cu vârstă cuprinsă între 18 și 85 ani (75% femei și 25% bărbați), 51,1% tulpini identificate ca fiind Escherichia coli, 20,9% specii de Proteus (mai ales Proteus mirabilis), 11,3% specii de Klebsiella, 11,3% Staphylococcus aureus și 5,5% specii de Pseudomonas.

Pentru tulpinile de Escherichia coli antibiograma evidențiază la tulpinile testate o sensibilitate crescută la Nitrofurantoin (89,6%), Quinolone, și Cefalosporine de generația III. O rezistență crescută s-a înregistrat față de Ampicilină și la Trimetoprim-Sulfametoxazol. Tulpinile de Proteus și Klebsiella au prezentat o sensibilitate mai mare față de Fluoroquinolone și Cefalosporine de generația III. Peste 60% din tulpinile de Proteus au fost rezistente la Nitrofurantoin, iar tulpinile de Klebsiella au prezentat o rezistență crescută față de Trimetoprim-Sulfametoxazol. Toate tulpinile de Staphylococcus aureus, au fost sensibile la Nitrofurantoin, Sulbactam-Ampicilină, Cefoperazonă și aproximativ 60% din tulpini au fost sensibile la Fluoroquinolone; peste 40% tulpini sensibile la Gentamycin. Tulpinile de Pseudomonas au prezentat o sensibilitate crescută față de Colistin (68,5%), Ceftazidim (52,1%), Amikacin (43,4%) și peste 30% sensibilitate față de Gentamycin și Imipenem. O tulpină de E. coli și o tulpină de Klebsiella au prezentat beta lactamază cu spectru extins (BLSE). S-au evidențiat asocieri între enterobacterii, între Pseudomonas spp. cu enterobacterii sau cu S. aureus, între S. aureus și Candida, multe izolate de la pacienți cu infecții urinare repetate și instituționalizați.

Cuvinte cheie: *infecții urinare, enterobacterii, S. aureus, Pseudomonas spp., sensibilitate la antibiotice, BLSE.*

Introducere

Infecțiile tractului urinar (ITU) sunt frecvent întâlnite atât în ambulator, cât și ca infecții nosocomiale. Deseori sunt urmate de episoade recurente, care cresc riscul instalării unor leziuni renale de durată. Răspândirea uropatogenilor rezistenți la antibiotice constituie un alt aspect clinic de mare importanță, impunând o monitorizare continuă a acestora.

Lucrarea prezintă analizează rezultatele privind sensibilitatea față de antibiotice a unor bacterii izolate de la subiecți cu ITU, în perioada 01.01.2005 – 30.08.2006.

Material și metodă

Au fost izolate 417 tulpini bacteriene de la pacienți cu UTI, având vârsta cuprinsă între 18-85 ani, probele fiind analizate în ambulator, la laboratorul de Bacteriologie al Centrului de Diagnostic și Tratament (CDT), Cluj-Napoca.

Recoltarea urinei s-a făcut prin metoda jetului întrerupt (din jetul mijlociu) și s-a însămânțat cu ansa calibrată cu diametrul interior de 5 mm (volumul de urina încărcat de o ansă reprezentând 0,01 ml) pe mediile CLED (cistină-lactoză-deficient în electroliți) și Levin. Aprecierea bacteriuriei cantitative a constat în determinarea: Număr de germeni/ml = număr de colonii dezvoltate x 100, și s-a considerat semnificativ pentru diagnostic prezența unui nr. de 100.000 bacterii/ml. Speciile bacteriene au fost identificate după aspectul coloniilor pe medii și prin teste biochimice.

Sensibilitatea la antibiotice s-a determinat prin metoda difuzimetrică standard: conform standardelor CLSI/NCCLS, cu microcomprimate de la firma Bioanalyse: Nitrofurantoin (F), Acid nalidixic (NA), Colistin (CT), Norfloxacin (NOR), Ofloxacin (OFX), Ampicilină (AM), Amoxicilină-Acid clavulanic (AMC), Sulbactam-Ampicilină (SAM), Trimetoprim-Sulfametoxazol (SXT), Cefotaxim (CAZ), Cefoperazonă (CEP), Cefuroxim (CXM). Tulpinile de *Pseudomonas* și *Staphylococcus aureus* au fost testate la Gentamicin (CN), iar cele de *Pseudomonas* și la Imipenem (IPM).

Rezultate și discuții

Din cele 417 tulpini bacteriene, 75% au fost izolate de la femei și 25% de la bărbați.

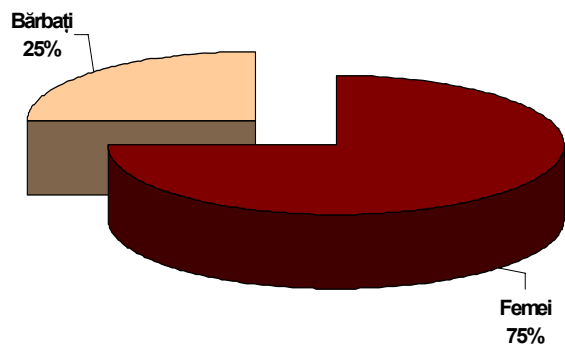


Fig.1. Repartizarea tulpinilor bacteriene în funcție de sexul subiecților

Frecvența crescută a ITU la femei este determinată în primul rând de factorii anatomici favorizanți: uretra mai scurtă, deschiderea ei în perineu în vecinătatea teritoriului ce poate fi contaminat cu bacterii intestinale. Pe de altă parte, la femeile în vârstă, odată cu instalarea menopauzei carența estrogenică determină modificări ale mucoasei uretrale, care devine mai atrofică, mai fragilă și mai permeabilă, iar unele probleme urodinamice ale vârstei (defecte de eliminare, insuficiență sfincteriană, etc.) măresc șansa contractării ITU.

Din totalul de 417 tulpini bacteriene 213 (51,1%) au fost identificate ca *Escherichia coli*, 87 (20,9%) *Proteus* (mai ales *P. mirabilis*), 47 (11,3%) au fost specii de *Klebsiella*, 47 (11,3%) *Staphylococcus aureus* și 23 (5,5%) specii de *Pseudomonas*.

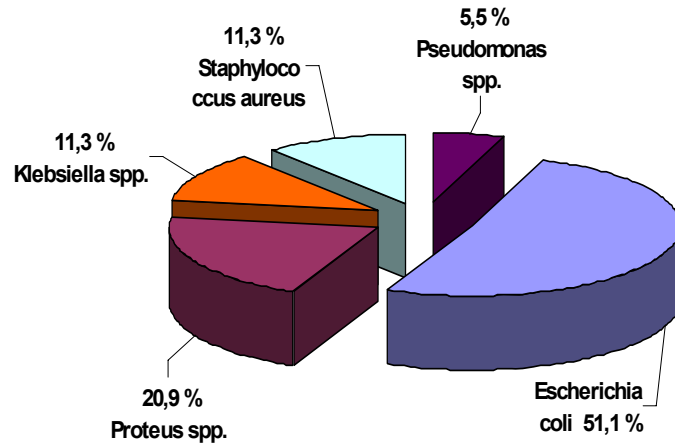


Fig. 2. Speciile bacteriene izolate din ITU

Escherichia coli, se situează pe primul loc în etiologia ITU, mai ales a infecțiilor necomplicate. În infecțiile complicate, ca și la cei cateterizați, frecvența izolării *Escherichia coli* scade, crescând proporția de bacterii Gram negativ, non - *Escherichia coli* și de bacterii Gram pozitiv (1,2,3). În cazul celor 213 tulpini de *Escherichia coli* antibiograma relevă o sensibilitate crescută față de Nitrofurantoin (89,6%), peste 50% tulpini sensibile la quinolone și peste 40% sensibilitate la Cefoperazonă. Procente mari de tulpini sunt rezistente la Ampicilină și Trimetoprim-Sulfametoxazol. Din cele 9 tulpini testate la Amikacin, 7 au fost sensibile.

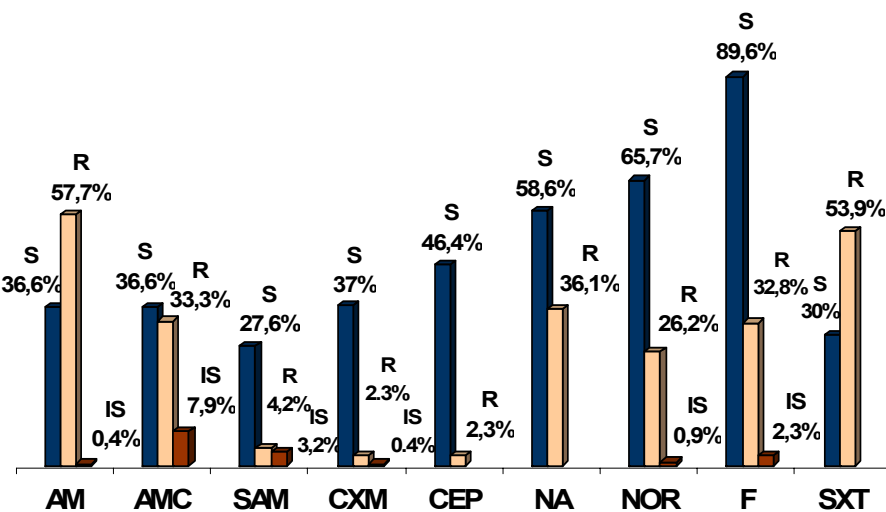


Fig. 3. Sensibilitatea față de antibiotice a tulpinilor de *E. coli*

Pentru tulpinile genului *Proteus* se remarcă peste 60% tulpini rezistente la Nitrofurantoin, respectiv o sensibilitate de peste 40% la quinolone (NA, NOR) și la Ceftazidim. Au fost testate la Amikacin 20 tulpni, iar 14 au fost sensibile.

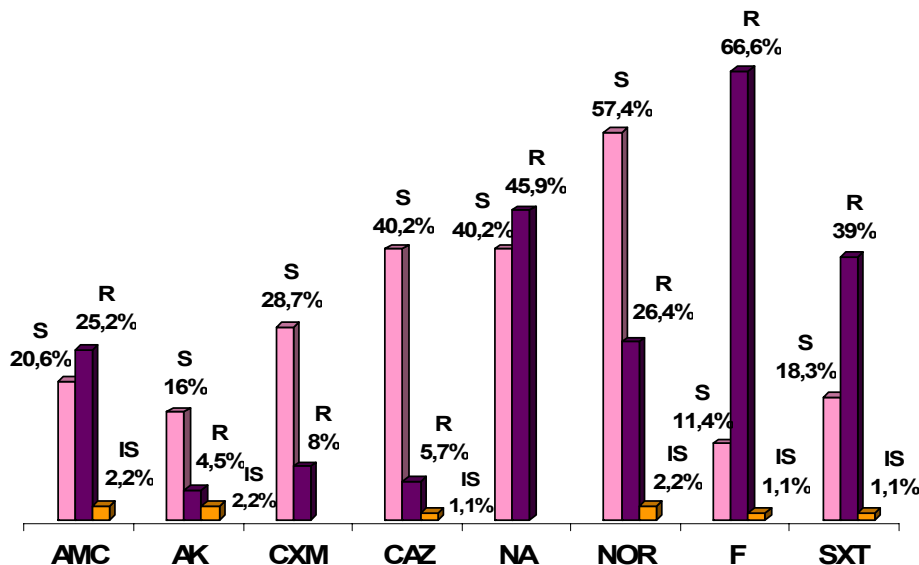


Fig.. 4. Sensibilitatea față de antibiotice a tulpinilor din genul *Proteus*

Tulpinile din genul *Klebsiella* au o sensibilitate de peste 60% față de Nitrofurantoin, Colistin, Norflxacin și peste 40% față de cefalosporine. Două tulpini au fost testate la Amikacin și au fost sensibile la acest antibiotic.

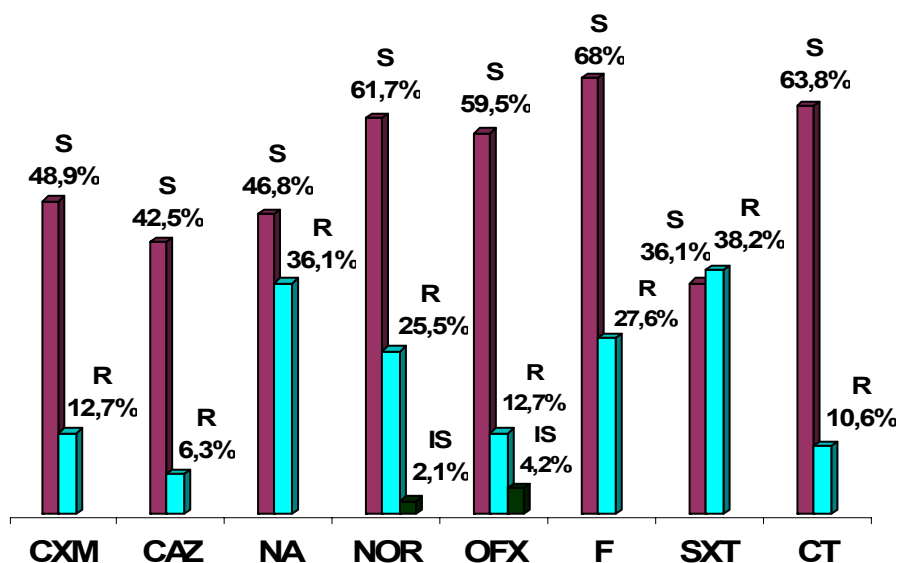


Fig. 5. Sensibilitatea față de antibiotice a tulpinilor din genul *Klebsiella*

Toate tulpinile de *Staphylococcus aureus* testate au fost sensibile față de Nitrofurantoin și față de unele beta-lactamine (Cefoperazonă, Sulbactam-Ampicilină), aproximativ 60% tulpini sunt sensibile la fluoroquinolone, iar 44,7% sensibile la Gentamicin.

Tabel 1.

Antibiotice testate	Număr de tulpini de <i>S. aureus</i> testate		
	Sensibile	Rezistente	Intermediar sensibile
F (Nitrofurantoin)	41	-	-
CEP (Cefoperazonă)	10	-	-
SAM (Sulbactam-Ampicilină)	14	-	-
NOR (Norfloxacin)	28	9	3
OFX (Ofloxacin)	29	4	-
CN (Gentamycin)	21	7	1

Tulpinile de *Pseudomonas* au o sensibilitate de 68,5% pentru Colistin, 52,1% pentru Ceftazidim, peste 40% sensibilitate pentru Amikacin și peste 30% față de Imipenem și Gentamycin.

Tabel 2.

Antibiotice testate	Număr de tulpini de <i>Pseudomonas</i> testate		
	Sensibile	Rezistente	Intermediar sensibile
CT (Colistin)	16	2	-
CAZ (Ceftazidim)	12	3	3
AK (Amikacin)	10	-	1
CN (Gentamycin)	8	4	1
IPM (Imipenem)	7	1	-

O tulpină de *Escherichia coli* și una de *Klebsiella pneumoniae* au prezentat beta-lactamază cu spectru extins (BLSE).

La 13 subiecți cu ITU repetate și instituționalizați au fost izolate asocieri de bacterii: asocieri între diferite specii de enterobacterii, între enterobacterii și *Pseudomonas aeruginosa* sau între enterobacterii și *Staphylococcus aureus*. Astfel de bacterii au fost de obicei multirezistente la antibiotice.

Studii efectuate în Spania pe un mare număr de tulpini din ITU relevă că 1/3 din tulpinile de *Escherichia coli* erau rezistente la Trimetoprim-Sulfametoxazol și circa 1/4 erau rezistente la Ciprofloxacina, cele mai active antibiotice fiind aminoglicozidele, cefalosporinele de generația III și Fosfomicina (4,5). Într-un alt studiu au fost găsite peste 90% tulpini de *Escherichia coli* sensibile la quinolone, ceftazidim și fosfomicină (6). Tulpinile de *Escherichia coli* izolate din ITU în Asia s-au dovedit 100% sensibile la carbapenemi, iar peste 90% sensibile la cefalosporine de generația IV, la beta-lactamine asociate cu inhibitori de beta-lactamaze și la Amikacin. Aceleași antibiotice s-au dovedit active și asupra tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* (7). Autorii japonezi observă că în ultimii ani scade sensibilitatea *Escherichia coli* la quinolone, mai ales în cazul tulpinilor izolate din ITU complicate, o foarte bună acțiune antibacteriană având în aceste cazuri carbapenemii (8,9). Cu excepția panipenem, carbapenemii acționează bine și asupra *Pseudomonas aeruginosa*, a enterococilor și asupra *Staphylococcus aureus* (cu excepția tulpinilor MRSA) (9). În Japonia, speciile de *Klebsiella* au fost sensibile îndeosebi la cefalosporinele de generația IV și la carbapenemi (3,10). La subiecții cu cateterizări de durată, ITU sunt produse de bacterii care produc biofilme, cum este *Pseudomonas aeruginosa*, cu risc crescut de complicații renale și de urosepsie. Astfel de bacterii sunt greu de eradicat, necesitând tratamente parenterale cu carbapenemi, cefalosporine de generația III și IV, beta-lactamine asociate cu inhibitori de beta-lactamaze sau aminoglicozide (11). În infecții cu *Pseudomonas aeruginosa* unii autori recomandă revenirea la tratamentul cu Colistin (12).

Autorii japonezi consideră că problemele importante în ITU în momentul de față ar fi creșterea frecvenței bacililor Gram negativ producători de BLSE, rezistența la fluorquinolone a acestora și implicarea frecventă a enterococilor cu multirezistență la antibiotice (13). Fosfomicina și Nitrofurantoinul sunt considerate de unii autori ca opțiune prioritară în cistitele necomplicate pentru a reduce utilizarea quinolonelor și a frâna astfel răspândirea rezistenței la aceste antibiotice (14).

Este necesară o supraveghere continuă a tendinței evolutive a fenomenului de rezistență la antibiotice în scopul unei mai bune orientări a tratamentului în ITU.

Concluzii

- a) A fost testată sensibilitatea față de antibiotice pentru 417 tulpini bacteriene izolate din ITU.
- b) 75% tulpini au fost izolate din ITU de la femei și 25% din ITU de la bărbați.
- c) 51,1% tulpini au fost identificate ca *Escherichia coli*, 20,9% au fost specii de *Proteus*, restul tulpinilor făcând parte din genul *Klebsiella*, *Pseudomonas* și 11,3% fiind *Staphylococcus aureus*.
- d) O mare parte a tulpinilor de *Escherichia coli* au fost sensibile la Nitrofurantoin, quinolone, Cefoperazonă și rezistente la Ampicilină și Trimetoprim-Sulfametoxazol.
- e) Peste 60% tulpini de *Proteus* au fost rezistente la Nitrofurantoin și peste 40% au fost sensibile la quinolone, iar tulpinile de *Klebsiella* au fost sensibile în procente ridicate față de Nitrofurantoin, Colistin, fluoroquinolone. Tulpinile de *Pseudomonas* au fost sensibile la Colistin în 68,5 % din cazuri.
- f) De la subiecții cu ITU repetate și instituționalizați au fost izolate asocieri de bacterii.

Bibliografie

1. ACKERMANN R.J., MONROE P.W., Bacteriemic urinary tract infection in older people, *J.Am. Geriatr.*, 1996, 44(8):927-933.
2. FARRELL D.J., MARRISSEY I., DE RUBEIS D., et al. , A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection, *J. Infect.*, 2003, 46(2):94-100.
3. KUMAMOTO Y., TSUKAMOTO T., MATSUKAWA M., et al., Comparative studies on activities of antimicrobial agents against causative organisms isolated from patients with urinary tract infections, *Jpn.J.Antibiot.*, 2005, 58(6):544-556.
4. ALONSO K., FERNANDEZ-ARANGUIZ A., COLOM K., et al., Profile of bacterial isolates and antimicrobial susceptibility: multicenter study using a one-day cut-off, *Esp. Quimioter.*, 2000, 13(4):384-393.
5. DAZA R., GUTIERREZ J., PIEDROLA G., Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections, *Int.J. Antimicrob.Agents.*, 2001, 18(3):211-215.
6. GOLDSTEIN F.W., Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2000, 19(2):112-117.
7. TURNIDGE J., BELL J., BIEDENBACH D.J., JONES R.N., Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolated in the Asia-Western Pacific Region, *Int.J. Antimicrob.Agents.*, 2002, 20(1):10-17.
8. KUMAMOTO Y., TSUKAMOTO T., WATANABE K., et al., Comparative studies on activities of antimicrobial agents against causative organisms isolated from patients with urinary tract infections, *Jpn., J., Antibiot.*, 2003, 56(6):584-673.

9. MATSUMOTO T., MURATANI T., Newer carbapenems for urinary tract infections, *Int.J.Antimicrob.Agents.*, 2004, 24, Suppl.1:S35-38.
10. NAKAMURA T., KOMATSU M., Susceptibility of ESBL –producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to various antibacterial agents, *Jpn., J., Antibiot.*, 2005, 58(1):1-10.
11. CARSON C., NABER K.G., Role of fluoroquinolone in the treatment of serious bacterial urinary tract infections, *Drugs.*, 2004, 64(12):1359-1373.
12. LINDEN P.K., KUSNE S., COLEY K., et al., Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin.Infect.Dis.*, 2003, 1, 37(11):154-160.
13. YSHIKAWA K., HAYAKAWA S., MIYAKAWA S, et al., Survey of the susceptibility of urinary isolates to antibacterial agents in 2003, *J.Infect.Chemother.*, 2005, 11(1):44-47.
14. HORCAJADA J.P., FARIÑAS M.C., Involvement of bacterial resistances in community-acquired urinary infections, *Enferm Infect.Microbiol Clin.*, 2005, 23:1-3.

Aspects concerning the sensitivity to antibiotics of the bacteria isolated from patients with urinary tract infections

CECILIA BOBOȘ, CORNELIA DANIELA MARCU, ILEANA SPÂNU, DOINA TERC

Summary

The sensitivity to antibiotics was tested in 417 bacterial strains isolated from patients with urinary infections (2005 – August 2006) and the age of the patients was between 18 and 85 years (75% females and 25% males). The identified strains were *E. coli* (51.1%), *Proteus* spp. (20.9%) (especially *P. mirabilis*), *Klebsiella* spp. (11.3%), *Staphylococcus aureus* (11.3%) and *Pseudomonas* spp. (5.5%).

In the *E. coli* strains the antibiogram revealed an increased sensitivity to nitrofurantoin (89.6%), quinolones and third generation cephalosporins. An increased resistance was noted to ampicillin and trimethoprim-sulphamethoxazole. The *Proteus* and *Klebsiella* strains showed a higher sensitivity to fluoroquinolones and third generation cephalosporins. Over 60% of the *Proteus* strains were resistant to nitrofurantoin and *Klebsiella* strains showed a high resistance to trimethoprim-sulphamethoxazole. The strains of *S. aureus* were sensitive to nitrofurantoin, sulbactam-ampicillin, cefoperazone, and about 60% to fluoroquinolones; over 40% of the strains were sensitive to Gentamycine. The strains of *Pseudomonas* presented an increased sensitivity to colistin (68.5%), ceftazidime (52.1%), amikacin (43.4%) and over 30% of the strains were sensitive to gentamycine and imipenem.

One strain of *E. coli* and one strain of *Klebsiella* presented an extended spectrum beta-lactamase (ESBL). Associations were noted between Enterobacteriaceae, between *Pseudomonas* spp. with Enterobacteriaceae or with *S. aureus*, between *S. aureus* and *Candida*, many of these being isolated from patients with repeated urinary tract infections and institutionalized.

Key words: urinary infections, Enterobacteriaceae, *S. aureus*, *Pseudomonas* spp., sensitivity to antibiotics, ESBL.

APORTUL TOMOGRAFIEI COMPUTERIZATE ÎN DIAGNOSTICUL NODULILOR PULMONARI SOLITARI

DANA ALEXANDRESCU

Universitatea "Transilvania" Braşov, Facultatea de Medicină

Rezumat

Nodulul pulmonar solitar este o apariție radiologică comună care poate fi un cancer pulmonar, în special la persoanele cu predispoziție. Scopul acestei lucrări a fost stabilirea rolului examenului computertomografic în decelarea etiologiei maligne sau benigne a nodulului pulmonar solitar, prin analiza unui grup de criterii morfologice prestabilite, asociate unor condiții clinice și biologice. În acest studiu am inclus 87 de cazuri cu noduli pulmonari solitari, toate investigate CT, apoi excizate. Caracteristicile morfologice CT incluzând densitatea, structura, afectarea pleurală și bronșică, aspectul conturului și al marginilor, prezența calcificărilor, a semnelor convergenței vaselor sau a semnelor haloului sunt instrumente utile în încercarea de a diferenția nodulii maligni de cei benigni, orientând clinicianul spre o anumită conduită terapeutică, fără a recurge la mijloace invazive de diagnostic.

Cuvinte cheie: noduli pulmonari solitari (NPS), examen computertomografic

Introducere

Scopul acestei cercetări a fost de a restrânge numărul ipotezelor diagnostice și de a stabili cu cât mai mare acuratețe, pe baza corelațiilor clinice, anatomopatologice, radiologice clasice și CT, un îndreptar de diagnostic al nodulului pulmonar solitar (NPS), în vederea adoptării celei mai corecte decizii terapeutice. Se poate sublinia că, între radiologia convențională și examenul CT există numeroase diferențe, investigarea CT fiind o metodă mult superioară ca sensibilitate și precizie. (1,2,3,4,5) Ea descoperă leziuni invizibile radiografic și radiosopic chiar în condițiile utilizării unor aparate radiologice digitale, prin eliminarea suprapunerilor putându-se vizualiza un NPS situat în zone dificil accesibile (retrocardiac, în apropierea diafragmelor, în zonele apicale etc.). Criteriile CT utilizate pentru analiză au fost: 1) densitatea (intensitatea): solidă, lichidă, mixtă, negativă; 2) Structura generală a nodulului în funcție de aspectul densitometric: structură omogenă sau neomogenă cu menționarea cauzelor; 3) Prezența calcificărilor 4) Aspectul conturilor: nete sau infiltrative; 5) Conformația marginilor: neregulate, rotunjite, lobulate; 6) Relația cu pleura în cazul nodulilor pulmonari situați periferic, subpleural: infiltrație sau refracție pleurală; 7) Relația cu unul sau mai multe traiecte bronșice, în general situate periferic: existența bronhogramei aeriice, a bronhiilor stenozate, amputate, dilatate, dezvoltare intrabronșică; 8) Semnul convergenței vaselor; 9) Semnul haloului. (6,7,8,9,10).

Pacienți și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de 87 cazuri, cu noduli pulmonari solitari, internate în perioada 1 ianuarie 2001 - 1 octombrie 2006, toate investigate CT și diagnosticate histopatologic în urma exerezei chirurgicale. Pacienții cu sau fără

simptomatologie respiratorie, diagnosticați prin examen radiologic convențional cu o opacitate nodulară cu dimensiuni mai mici sau egale cu 3 cm, au fost examinați CT în etapa următoare, în Departamentul de Imagistică al Institutului de Pneumologie „Marius Nasta”, rămânând în studiu doar cei la care NPS identificat radiografic, s-a confirmat CT. Prezența altor modificări de finețe, invizibile radiologic (micronoduli sateliți leziunii principale sau leziuni micronodulare pulmonare bilaterale) au condus la excluderea din studiu. Selecția s-a făcut ținând cont de definiția clasică radiologică a NPS, adaptată examenului CT: o leziune pulmonară unică, de formă variabilă (în general rotundă sau ovalară, dar uneori neîncadrabilă într-o formă geometrică), cu un diametru maxim mai mic sau egal cu 3 cm, măsurat pe secțiunile efectuate pe fereastra de plămân, neasociată cu adenopatii (confluente sau nu, indiferent de localizarea lor) sau alte leziuni în parenchimul pulmonar sau pleurale. Incluziunea în studiu s-a făcut numai după acordarea consimțământului informat. Aparatul CT utilizat a fost de tipul General Electric Medical Systems Sytec Sinergy+, cu achiziție de tip spiral.

Analiza fiecărui caz s-a făcut prin urmărirea criteriilor CT prezentate. Scopul analizei a fost de a aprecia contribuția parametrului CT luat individual la diagnosticul de malignitate sau benignitate prin calcularea sensibilității, specificității, valorii predictive pozitive, valorii predictive negative, a ratei de probabilitate pozitivă și negativă, a acurateții diagnostice. S-a trasat diagrama ROC (Receiver Operating Characteristic) și s-a măsurat AUC (area under curve - aria de sub curbă) ca o măsură a calității metodei. Aprecierea valorii AOC s-a făcut după scara: 0,5-0,6 foarte slabă; 0,6-0,75 slabă; 0,75-0,9 bună; 0,9-0,97 foarte bună și 0,97-1,00 excelentă.

Din cei 87 de pacienți: 41 au fost bărbați și 46 femei, cu o vârstă cuprinsă între 14-73 ani (cu media de 43,5 ani); 47 (54,02%) au fost simptomatici, restul de 40 (45,97%) fiind depistați cu totul întâmplător (Fig. 1).

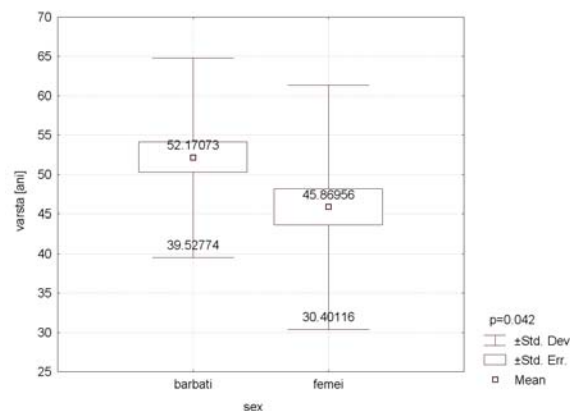


Fig. 1 - Variabilitatea vârstei pacienților cu NPS funcție de sex

Raportat la numărul total de cazuri luate în studiu tusea a fost prezentă la 46 de pacienți (52,87%), expectorația fiind prezentă în 30 de cazuri (34,48%) iar hemoptizia doar în 11 cazuri (12,64%). Dispneea a fost întâlnită doar în 13 cazuri, reprezentând 14,94% din lotul studiat, în procent semnificativ mai mic față de tuse.

Legat de manifestările generale, acestea au fost prezente la un număr de 30 de pacienți (34,48%), febra în 5 cazuri (5,74%), scădere în greutate la 8 pacienți (9,19%), transpirații în 8 cazuri (9,19%), astenie în 14 cazuri (16,09%), durere toracică în 20 cazuri (22,98%).

Rezultate

Densitatea (intensitatea): 48 de cazuri au prezentat densități solide (55,17%) și 39 de cazuri densități mixte (44,82%). Parametrii statistici calculați pentru această

caracteristică CT au fost: sensibilitatea (0.897), specificitatea (0.621), valoarea predictivă pozitivă (0.542), valoarea predictivă negativă (0.923), acuratețea diagnostică (0.712), AUC (0.759) cu $p=0.001$, $\chi^2(18.874)$ cu $p<0.001$.

Structura poate fi clasificată în omogenă și neomogenă. Din lotul studiat 42 de cazuri au fost „omogene” (48.27%) și 45 de cazuri „neomogene” (51.72%). Parametrii statistici calculați pentru această caracteristică CT au fost: sensibilitatea (0.724), specificitatea (0.638), valoarea predictivă pozitivă (0.500), valoarea predictivă negativă (0.822), acuratețea diagnostică (0.666), AUC (0.681) cu $p=0.001$, $\chi^2(8.752)$ cu $p=0.004$.

Contur: poate fi clasificat în infiltrativ sau net. 34 de cazuri au prezentat contur infiltrativ și un număr semnificativ mai mare 53, contur net. Parametrii statistici calculați pentru această caracteristică CT au fost: sensibilitatea (0.897), specificitatea (0.862), valoarea predictivă pozitivă (0.765), valoarea predictivă negativă (0.943), acuratețea diagnostică (0.873), AUC (0.879) cu $p=0.001$, $\chi^2(43.603)$ cu $p<0.0001$.

Margini: acest criteriu definește forma limitelor NPS față de parenchimul pulmonar. Există 3 tipuri de margini: neregulate, lobulate, rotunjite. În lotul studiat 43 de NPS au prezentat margini neregulate, 5 margini lobulate și 39 de cazuri margini rotunjite. Parametrii statistici calculați pentru această caracteristică CT au fost: sensibilitatea (0.931), specificitatea (0.637), valoarea predictivă pozitivă (0.562), valoarea predictivă negativă (0.949), acuratețea diagnostică (0.873), AUC (0.782) cu $p=0.0001$.

Relația nodulului cu pleura: acest criteriu se ia în considerare la nodulii cu situație periferică, subpleurală și constă în infiltrație sau retracție. În lotul nostru 10 cazuri au prezentat infiltrație, 29 de cazuri retracție și în 48 de cazuri nu a existat afectare pleurală. Pleura a fost afectată deci într-un procent de 44.82%. Parametrii statistici calculați pentru această caracteristică CT au fost: sensibilitatea (0.897), specificitatea (0.776), valoarea predictivă pozitivă (0.667), valoarea predictivă negativă (0.938), acuratețea diagnostică (0.816), AUC (0.836) cu $p=0.0001$, $\chi^2(32.677)$ cu $p<0.0001$.

Relația cu bronhiile: în lotul studiat 9 cazuri au prezentat bronhogramă aerică, 16 cazuri bronhii stenozate, 2 cazuri bronhii amputate, 15 cazuri bronhii dilatate, 3 cazuri deviere de traiect bronșic, 2 cazuri cu dezvoltare intrabronșică, 40 de cazuri fără afectare bronșică. Parametrii statistici calculați pentru această caracteristică CT au fost: sensibilitatea (0.931), specificitatea (0.690), valoarea predictivă pozitivă (0.600), valoarea predictivă negativă (0.952), acuratețea diagnostică (0.770), AUC (0.810) cu $p=0.0001$, $\chi^2(27.395)$ cu $p<0.0001$.

Calcificările: reprezintă prezența calciului în structura NPS. Sunt destul de rare. Din cele 87 de cazuri 31 de cazuri au prezentat calcificări, 18 cazuri fiind maligne și 13 cazuri fiind benigne. Parametrii statistici calculați pentru această caracteristică CT au fost: sensibilitatea (0.621), specificitatea (0.776), valoarea predictivă pozitivă (0.581), valoarea predictivă negativă (0.804), acuratețea diagnostică (0.724), AUC (0.698) cu $p=0.0014$, $\chi^2(11.583)$ cu $p=0.001$.

Semnul convergenței vaselor: este reprezentat de direcționarea micilor vase adiacente NPS către leziune. Este alt criteriu important, conform căruia pacienții au fost împărțiți în mai multe categorii. A fost prezent la 21 de pacienți, reprezentând 24.13% din numărul total de cazuri. Majoritatea au fost de etiologie malignă 18 cazuri și numai în 3 cazuri de etiologie benignă. Parametrii statistici calculați pentru această caracteristică CT au fost: sensibilitatea (0.621), specificitatea (0.948), valoarea predictivă pozitivă (0.857), valoarea predictivă negativă (0.833), acuratețea diagnostică (0.839), AUC (0.784) cu $p=0.0001$, $\chi^2(31.142)$ cu $p<0.0001$.

Semnul haloului: se definește prin existența unei infiltrații perilezionale cu aspect de sticlă mată, care delimitează NPS în întregime sau parțial. 20 de cazuri au prezentat această caracteristică din care 16 maligne și 4 benigne. Parametrii statistici calculați pentru această caracteristică CT au fost: sensibilitatea (0.552), specificitatea (0.931), valoarea predictivă pozitivă (0.800), valoarea predictivă negativă (0.806), acuratețea diagnostică (0.804), AUC (0.741) cu $p=0.0001$, $\chi^2(22.797)$ cu $p<0.0001$.

Discuții

1. Pentru „densitate” valoarea AUC de 0.759, cu un $p=0.0001$ caracterizează utilizarea acestui parametru ca fiind „bună” în caracterizarea NPS, confirmând din punct de vedere statistic, rezultatele obținute în care caracterul „solid” este mai frecvent întâlnit la tumorile maligne decât cele benigne.

2. Pentru „structură” valoarea AUC de 0.681, cu un $p=0.0041$ caracterizează utilizarea acestui parametru ca fiind „bună” în caracterizarea NPS, confirmând din punct de vedere statistic, rezultatele obținute în care caracterul „omogen” este mai frecvent întâlnit la tumorile maligne decât cele benigne.

3. Pentru „contur” valoarea AUC de 0.879, cu un $p=0.0001$ caracterizează utilizarea acestui parametru ca fiind „bună” în caracterizarea NPS, confirmând din punct de vedere statistic, rezultatele obținute în care conturul „infiltrativ” este mai frecvent întâlnit la tumorile maligne decât cele benigne.

4. Pentru „marginii” valoarea AUC de 0.782, cu un $p=0.0001$ caracterizează utilizarea acestui parametru ca fiind „bună” în caracterizarea NPS, confirmând din punct de vedere statistic, rezultatele obținute în care marginile „neregulate” sunt mai frecvent întâlnite la tumorile maligne iar cele „rotunjite” la cele benigne.

5. Pentru „relația nodulului cu pleura” valoarea AUC de 0.836, cu un $p=0.0001$ caracterizează utilizarea acestui parametru ca fiind „bună” în caracterizarea NPS, confirmând din punct de vedere statistic, rezultatele obținute în care afectarea pleurală de tip „infiltrație sau retracție” este mai frecvent întâlnită la tumorile maligne decât cele benigne.

6. Pentru „relația nodulului cu bronhiile” valoarea AUC de 0.810, cu un $p=0.0001$ caracterizează utilizarea acestui parametru ca fiind „bună” în caracterizarea NPS, confirmând din punct de vedere statistic, rezultatele obținute în care prezența afectării bronșice este mai frecvent întâlnită la tumorile maligne decât cele benigne.

7. Pentru „calcificări” valoarea AUC de 0.698, cu un $p=0.0014$ caracterizează utilizarea acestui parametru ca fiind „slabă” în caracterizarea NPS, confirmând din punct de vedere statistic, rezultatele obținute în care prezența calcificărilor este mai frecvent întâlnită la tumorile maligne decât cele benigne. Contribuția acestui parametru în diagnosticul de malignitate al NPS este slabă, nefiind suficientă doar prezența calcificărilor cât și tipul acestora, asociate altor caracteristici CT.

8. Pentru „semnul convergenței vaselor” valoarea AUC de 0.784, cu un $p=0.0001$ caracterizează utilizarea acestui parametru ca fiind „bună” în caracterizarea NPS, confirmând din punct de vedere statistic, rezultatele obținute în care prezența semnului „convergenței vaselor” este mai frecvent întâlnită la tumorile maligne decât cele benigne.

9. Pentru „semnul haloului” valoarea AUC de 0.741, cu un $p=0.0001$ caracterizează utilizarea acestui parametru ca fiind „slabă” în caracterizarea NPS, confirmând din punct de vedere statistic, rezultatele obținute în care prezența semnului haloului este mai frecvent întâlnită la tumorile maligne decât cele benigne. Contribuția acestui parametru în diagnosticul de malignitate al NPS este slabă, nefiind suficientă doar prezența acestuia ci și asocierea altor caracteristici CT.

Concluzii

1. Caracteristicile morfologice CT incluzând densitatea, structura, afectarea pleurală și bronșică, aspectul conturului și al marginilor, prezența calcificărilor, a semnului convergenței vaselor sau a semnului haloului sunt instrumente utile în încercarea de a diferenția nodulii maligni de cei benigni, orientând clinicianul spre o anumită conduită terapeutică, fără a recurge la mijloace invazive de diagnostic.

2. Pentru fiecare parametru luat în discuție s-a trasat diagrama ROC și s-a măsurat AUC ca o măsură a calității metodei (CT). Toți parametrii analizați individual

au avut o contribuție clasificată ca „bună” cu două excepții.” prezența calcificărilor” și „prezența semnelor haloului”-contribuția acestor parametri în diagnosticul de malignitate al NPS este slabă, fiind necesară asocierea altor caracteristici comutertomografice.

Bibliografie

1. ALBERG AJ, SAMET JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*, 2003; 123 (Suppl): 21S–49S.
2. SWENSEN SJ, JETT JR, HARTMAN TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*. 2005 Apr; 235(1):259–65. Epub 2005 Feb 4
3. PASTORINO U, BELLOMI M, LANDONI C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet*. 2003; 362(9384):593–7.
4. SWENSEN SJ, JETT JR, HARTMAN TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology*. 2003; 226(3):756–61.
5. CRESTANELLO JA, ALLEN MS, JETT JR, CASSIVI SD, NICHOLS FC III, et al. Thoracic surgical operations in patients enrolled in a computed tomographic screening trial. *J Thorac Cardiovas Surg*. 2004; 128:254–259.
6. SHAH SK, McNITT-GRAY MF, ROGERS SR, et al. Computer Aided Characterization of the Solitary Pulmonary Nodule Using Volumetric and Contrast Enhancement Features. *Acad Radiol*. 2005 Oct; 12(10):1310–9.
7. DODD LE, WAGNER RF, ARMATO SG, et al. Assessment methodologies and statistical issues for computer-aided diagnosis of lung nodules in computed tomography: contemporary research topics relevant to the Lung Image Database Consortium. *Acad Radiol*. 2004; 11:462–475
8. LEE K.S., YI C.A., JEONG S.Y., JEONG, Y. J., KIM S., CHUN M. J., KIM H. Y., KIM Y. K., AND LEE K. H. Solid or Partly Solid Solitary Pulmonary Nodules: Their Characterization Using Contrast Wash-In and Morphologic Features at Helical CT. *Chest*, May 1, 2007; 131(5): 1516 - 1525.
9. JEONG, Y. J. , YI, C. A. AND LEE K. S. Solitary Pulmonary Nodules: Detection, Characterization, and Guidance for Further Diagnostic Workup and Treatment *Am. J. Roentgenol.*, January 1, 2007; 188(1): 57 - 68.
10. TRAVIS W. D, GARG K., FRANKLI W. A., WISTUBA I. I., B. SABLOFF B., NOGUCHI M., KAKINUMA, ZAKOWSKI R M., GINSBERG M., PADERA R., JACOBSON F., JOHNSON B. E., HIRSCH F., BRAMBILLA E., FLIEDER D. B., GEISINGER K. R., THUNNISEN F., KERR K., YANKELEVITZ D., FRANKS T. J., GALVIN J. R., HENDERSON D. W., NICHOLSON A. G., HASLETON P. S., ROGGLI V., TSAO M.-S., CAPPUZZO F., AND VAZQUEZ M.: Evolving Concepts in the Pathology and Computed Tomography Imaging of Lung Adenocarcinoma and Bronchioloalveolar Carcinoma *J. Clin. Oncol.*, May 10, 2005; 23(14): 3279 - 3287.

Contribution of computed tomography in solitary pulmonary nodules diagnosis

DANA ALEXANDRESCU

Summary

The solitary nodule is a commonly encountered radiologic finding that might represent lung cancer, particularly in individuals at high risk. The purpose of this study was to establish the role of computed tomography in benign or malignant diagnosis of solitary pulmonary nodule, using an analysis of morphological characteristics associated with clinical or biological conditions. In this study we included 87 cases with solitary pulmonary nodules all investigated and operated. CT morphological characteristics including density, structure, relations with pleura or bronchi, contour and edge, calcifications, feeding vessel sign or halo sign may be helpful in the attempt to differentiate malignant from benign nodules, without invasive methods.

Key words: solitary pulmonary nodules, computed tomography

RELEVANȚA TULBURĂRILOR AUTOIMUNE TIROIDIENE ÎN CANCERUL MAMAR OPERAT ȘI IRADIAT

A. OLARIU¹, G. HAZI², GH. DRAGOTOIU², I. DUNCEA², L.
GOZARIU²

¹Centrul de Radio și Chimioterapie, Institutul Oncologic Timișoara

²Clinica de Endocrinologie UMF Cluj-Napoca

Rezumat

Distiroidiile în cadrul unor boli metabolice grave ca și cancerul mamar, pot influența evoluția bolii de bază. Relația între cancerul mamar și distiroidie fiind controversată, ne-am propus studiul interrelației posibile între cancerul mamar și tiroiditele autoimune.

Au fost luate în studiu un număr de 80 bolnave cu cancer mamar operat și iradiat, comparativ cu un lot martor tot de 80 persoane. Comparativ cu lotul martor la care s-au găsit numai în 10% a cazurilor anticorpii antitiroperoxidază pozitivi, la bolnavele cu cancer mamar, cifra a atins 44%.

S-a cercetat de asemenea relația posibilă la bolnavele cu cancer mamar a prezenței receptorilor estrogenici din tumora mamară (ER) și prezența anticorpilor. Dintre cele 80 de bolnave au avut ER pozitiv în 53 cazuri, iar în 27 negative. Dintre cazurile cu ER pozitivi 20 au avut ATPO pozitiv, iar cele cu ER negativ au avut ATPO pozitiv în 13 cazuri. Diferența între cele două grupe nu a fost semnificativă.

În concluzie, studiul prezent aduce dovezi că anticorpii tiroidieni sunt semnificativi crescuți la bolnavele cu cancer mamar operat și iradiat. Acest fenomen este independent de prezența sau absența receptorilor estrogenici în tumora mamară.

Cuvinte cheie: cancer mamar, anticorpi antitiroperoxidază, receptori estrogenici

Introducere

Relația între disfuncția tiroidiană și cancerul mamar este controversată. Relația între cancerul mamar și bolile tiroidiene a fost semnalată în numeroase studii epidemiologice (1, 2, 3). Au apărut în special lucrări care au semnalat o incidență mare între cancerul mamar și tiroidita Hashimoto cu hipotiroidism (4, 5), fenomen neconfirmat de alții (6, 7). De asemenea, a fost observat și hipertiroidismul în cancerul mamar (8).

Majoritatea studiilor au avut caracter retrospectiv efectuate la bolnave înainte de operație și tratament, cu diverse criterii de diagnostic pentru aprecierea funcției tiroidiene de care trebuie ținut seama în motivarea discrepanțelor întâlnite.

Studiul nostru a urmărit aprecierea relevanței tulburărilor tiroidiene autoimune la bolnave cu cancer mamar operat de cel puțin un an și la care s-a efectuat tratament radioterapic și chimioterapic în dozele prescrise la Centrul de Radio- și Chimioterapie al Institutului Oncologic din Timișoara, precum și relația posibilă în prezența receptorilor estrogenici din tumora mamară și prezența ATPO.

Materiale și metode

Seria noastră de studiu a cuprins 80 de paciente alese aleatoriu, fără suferință endocrino-metabolică și 80 de paciente cu cancer mamar diagnosticate histologic și operate, apoi tratate cu Rx terapie și chimioterapie cu Tamoxifen.

La data investigațiilor bolnavele aveau o vechime a bolii de 1 – 7 ani de la debut cu confirmare histopatologică, vârsta medie a lotului martor a fost de 41 ani, cu vârste extreme între 37 și 76 ani.

În 80% a cazurilor au fost prezente metastaze axilare care au fost îndepărtate, fără metastaze viscerale, osoase sau pulmonare. Toate pacientele trăiesc în zona Banatului – o zonă în general considerată cu un aport suficient de iod. Din punct de vedere clinic tiroidian nu au prezentat semne majore de suferință, dar prezența gușei a fost semnalată la 7 paciente.

La toate pacientele și la lotul martor s-au efectuat dozări de TSH, FT₄ și ATPO (anticorpi antiperoxidază).

Dozările imunohistochimice pentru receptori de estrogeni (ER) au fost făcute în toate cazurile operate, dintre care RE au fost pozitivi în 53 cazuri, iar în 27 au fost negativi. ER au fost determinați prin metoda imunocitochimică din țesuturi mamare canceroase înghețate. Imunohistochimia s-a efectuat după procedura lui King utilizând anticorpi antimonoclonali ER.

Prezența sau absența receptorilor ER a fost al doilea criteriu de împărțire a lotului cu cancer mamar, în vederea urmăririi funcției tiroidiene și prezența ATPO la cele două loturi formate. Anticorpii ATPO au fost determinați prin metoda enzimatică Elisa, valorile mai mari de 35 U/l au fost considerate pozitive.

Rezultate

Distribuția numerică a cazurilor cu ATPO pozitiv a relevat o frecvență semnificativ mai mare la pacientele cu cancer mamar decât la lotul martor. Dintre cele 80 de bolnave cu cancer mamar la 35 anticorpii antitiroperoxidază au fost pozitivi, reprezentând un procent de 44. La lotul martor format din 80 persoane numai în 8 cazuri au fost depistați anticorpii antitiroidieni pozitivi, reprezentând un procent de 10%.

În tabelul 1 sunt prezentate datele numerice și semnificația lor statistică.

Tabel 1: Distribuția numerică a cazurilor cu ATPO pozitiv la lotul martor și cel cu cancer mamar

Grup	Nr. total	ATPO pozitiv	Procent
Control	80	8	10
CC mamar	80	35	44*

* p-diferență statistic semnificativă = 0,01

Pe figura 1 sunt prezentate procentele comparative ale prezenței ATPO la lotul de control și cel cu cancer mamar operat și iradiat.

În ceea ce privește frecvența anticorpilor antitiroidieni în cancerul mamar cu receptori estrogeni pozitivi și grupul cu RE negativi, rezultatele sunt prezentate în tabelul 2 și figura 2.

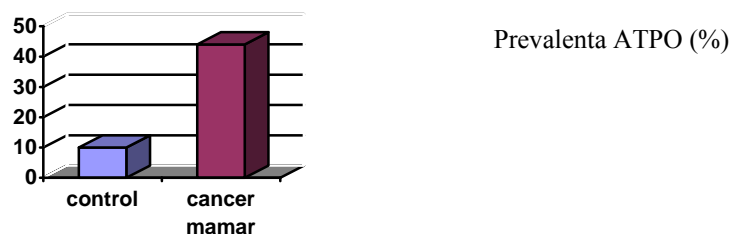


Fig. 1: Distribuția anticorpilor antitiroperoxidază la paciente cu cancer mamar (n = 80) și un grup de control (n = 80)

Tabel 2: Prezența numerică și procentuală de ATPO în cancerul mamar, a cazurilor cu ER pozitiv și negativ

Grup	Nr. total	ATPO pozitiv	Procent
RE pozitiv	53	20	38
RE negativ	27	13	48

Procentul între grupele cu RE pozitiv și RE negativ a fost nesemnificativ ($p=0,8$).

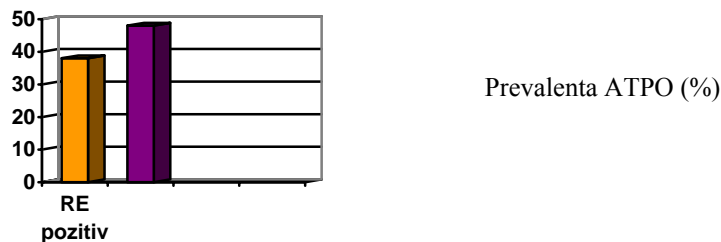


Fig. 2: Frecvența comparativă a ATPO pozitiv la grupele cu ER pozitiv și ER negativ

Între cele două grupe valorile sunt apropiate, procentul fiind de 38% la cei cu RE prezent și de 48% la cei cu RE negativi.

Discuții

Relația între cancerul mamar și bolile tiroidiene a rămas o problemă deschisă, deși s-au adus multiple argumente de corelație posibilă între cele două boli. Studiile privind profilul funcției tiroidiene și prezența anticorpilor antitiroidieni au cunoscut mai multe etape de cercetare. Deși studiile au fost minuțios efectuate este de remarcat faptul că în cadrul unor cercetări mai vechi, hormonii au fost dozați în totalitate, evidențindu-se valori normale (9, 10), reduse (3) sau crescute (12). Explicația constă în faptul că majoritatea studiilor au avut caracter retrospectiv, în faze diferite de evoluție a cancerului mamar, sau au fost supuse diferitelor proceduri terapeutice.

Dozarea mai recentă a hormonilor tiroidieni liberi a confirmat această patologie tiroidiană diversă (13, 14). Valorile crescute de ATPO la femei cu cancer mamar indică clar prezența unui proces autoimun tiroidian, care poate fi legat de cancerul mamar. Chemoterapia, dar mai ales Rx terapia frecvent utilizată în cancerul mamar poate induce

un factor citotoxic tiroidian drept sursă a interrelației patogenice între cancerul mamar și bolile autoimune tiroidiene.

Faptul că toate bolnavele urmărite în prezenta lucrare au fost luate în studiu după efectuarea unui tratament citolitic al tumorii mamare, poate fi un argument pentru susținerea interrelației patogenice posibile semnalate anterior (15) și confirmate recent.

Semnalarea bolii tiroidiene autoimune cu frecvență mai mare în unele familii, indică de asemenea posibilitatea unor modificări genetice în care boli nontiroidiene se pot asocia cu bolile autoimune tiroidiene. Frecvența crescută a ATPO la bolnavele urmărite de noi sugerează o prevalență a anticorpilor citotoxici în malignitatea mamară.

Receptorii estrogenici din tumora mamară se consideră un substrat important la nivelul celular al hormonilor sexoizi, ei fiind inductori posibili ai evoluției tumorii. Rezultatele noastre exclud o relație directă între ATPO circulanți și expresia receptorilor estrogenici în țesutul malign mamar.

În acest sens distiroidiile produse de apariția unor modificări ale nivelului hormonilor tiroidieni circulanți în cancerul mamar trebuie luate în considerare. Doze fiziologice de T_3 accelerează semnificativ creșterea liniilor celulare mamare stimulate de estrogeni. Excesul de hormoni tiroidieni poate fi considerat ca element negativ în evoluția oncogenă mamară, dar nu este exclusă nici cealaltă variantă când scăderea nivelului de T_3 cauzată în special de procese autoimune ar putea influența pozitiv evoluția naturală postiradiere și citostatice a cancerului mamar operat. Aceasta poate avea importanță majoră prognostică în evoluția cancerului mamar (16).

Care este explicația asocierii prezenței anticorpilor antitiroperoxidază tiroidiană cu cancerul mamar? Așa cum a reieșit și din datele prezentate, în primul rând studiul a fost efectuat la bolnave cu cancer mamar care ulterior operației au fost iradiate și tratate cu citostatice. Apariția ATPO ar fi primul semn al unei tiroidite cronice consecutive iradierii și care declanșează o reacție autoimună (20). De asemenea poate fi expresia mecanismului autoimun indus de însăși tumora mamară dacă a fost iradiată anterior intervenției chirurgicale. Hipotiroidismul în special depistat după o perioadă mai lungă după iradiere, a fost descris de numeroși autori după iradierea gâtului sau a zonei cervicale (21, 22, 23). Incidența cumulativă a hipotiroidismului a ajuns la 50% după 20 ani de la iradiere (22, 24). S-ar putea astfel sugera că femeile având cancer mamar tratate cu radioterapie singură sau în asociere cu chimioterapie au nevoie de teste de rutină tiroidiene. Nu se poate exclude de asemenea nici o posibilă combinație genetică pentru hipotiroidism și cancerul mamar (25). Argumente pentru asocierea hipotiroidismului cauzat de apariția unei tiroidite Hashimoto cu cancerul mamar au fost aduse în discuție recent într-un studiu prospectiv convingător (26).

Concluzii

Studiul prezent aduce dovezi că frecvența apariției anticorpilor tiroidieni este semnificativ crescută la bolnavele cu cancer mamar operat și iradiat, față de martori. Creșterea este independentă de prezența sau absența receptorilor de estrogeni în tumorile mamare operate.

Bibliografie

1. MYHILL J, REEVE TS, HALES JB. – “Thyroid function in breast cancer”, *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1966, 51, 290-300.
2. GOLDMAN MB – “Thyroid diseases and breast cancer”, *Epidemiol. Rev*, 1990, 12, 16-28.
3. GOLDMAN MB, MONSON RR, MALOOF F. – “Cancer mortality in women with thyroid disease”, *Cancer Res*, 1990, 50, 2283-2285.

4. SMYTH PPA, SHERING SG, KILBANE MT, MURRAY MJ, MCDERMOT EWN, SMITH DF – „Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume and outcome in breast carcinoma”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83, 2711-2716.
5. GIUSTARINI E, PINCHERA A, FIERABRACCI P, RONCELLA M, FUSTAINO L, MAMMOLI C, GIANI C. – „Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery”, *Eur J Endocrinol*, 2006, 154, 645-649.
6. MARUCHI N, ANNEGERS JF, KURLAND LT. – “Hashimoto’s thyroiditis and breast cancer”, *Mayo Clin Proc*, 1976, 51, 263-265.
7. SIMON MS, TANG MT, BERNSTEIN L. – „Do thyroid disorders increase the risk of breast cancer”, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11, 1574-1578.
8. SHERING SG, ZBAR AP, MORIARTY M, MCDERMOTT EWM, O’HIGGINS NJ, SMITH PPA – „Thyroid disorders and breast cancer”, *Eur J Cancer Prev*, 1996, 5, 504-506..
9. RASMUSSEN B, RASMUSSEN UF, HEGEDUS L, PERRILD H, BECK K, HOIER MADSEN M. – “ Thyroid function in patients with breast cancer”, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol*, 1987, 23, 553-556.
10. ADAMOPOULUS DA, VASSILAROS S, KAPOLLA N, PAPADIAMANTIS J, GEORGIAPODIS F, MICHALAKIS A. – “ Thyroid disease in patient with benign and malignant mastopathy”, *Cancer*, 1986, 57, 125-128.
11. CRISTOFANILLI M, YAMAMURA Y, WAN-KAU S, BEVERSE T, STROM S. – „Thyroid hormone and breast carcinoma”, *Cancer*, 2005, vol 103, no.6, 1122-1128.
12. LEMMARIE M, BAUGNET-MAHIEU L. – “Thyroid function in women with breast cancer”, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol*, 1986, 22, 301-307.
13. SARAIVA PP, FIGUEIREDO NB, PADOVANNI CR, BRENTANI MM, NOGUEIRA CR. – “Profile and thyroid hormones in breast cancer patients”, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2005, 38, 761-765.
14. TURKEN O, NARLN Y, DEMLRBASS S, ONDE ME, SAYAN O, KANDEMIR EG, YAYACL M, OZTURK A. – “Breast cancer in association with thyroid disorders”, *Breast Cancer Research*, 2003, 5, R110-R113.
15. GIANNI C, FIERABRACCI P, BONACCI R, GIGIOTTI A, CAMPANI D, De NEGRI F, CECHETTI D, MARTINO E, PINCHERA A. – “Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy”, *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*, 1996, vol. 81, no.3, 990-994.
16. FIORE E, GIANNI C, GIUSTARINI E, MULLER I, MAMMOLI C, CAMPANI M, RONCELLA M, FUSTAINO L, PINCHERA A. – “Prognostic value of anti-thyroperoxidase antibodies in high malignancy degree breast cancer”, *Endocrine Abstracts*, 2007, vol. 14, at 9th European Congress of Endocrinology, Budapest, Hungary.
17. STRIEDER TGA, PRIMMEL MF, TIJSEEN JGP, EUDERT E, WIERSINGA WM. – “Risk factors and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease”, *Clin. Endocrinol*, 2003, 59, 396-401.
18. MANYCH B. – “Schilddrüsen Funktionen zeigen vielfältige Interaktionen mit Stoffwechsel“, *Endocrinologie Informationen*, 2007, 1, 31.
19. SILVA JM, DOMINGUEZ G, GONZALES SANCHO JM, GARCIA JM, SILVA J, GARCIA-ANDRACHE C, NAVARRO A, MUNOZ A, BONILLA F. – “Expression of thyroid hormone receptor/*erbA* genes is altered in human breast cancer”, *Oncogene*, 2002, 21, 4307-4316.
20. PACINI F, VORONTSOVA T, MOLINARO E, KUCHINSKAYA E, AGATE L, SHAVROVA E, ASTACHOVA L, CHIOVATO L, PINCHERA A. – “Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout”, *Lancet*, 1998, 352, 763-766.

21. BRUNING P, BONFRER J, JONG-BAKKER M, NOOYEN W, BRUGERS M – “Primary hypothyroidism in breast cancer patients with irradiated supraclavicular lymph nodes”, *Br. J. Cancer*, 1985, 51, 659-663.
22. HANCOCK SL, COX RS, MCDOUGALL IR. – “Thyroid diseases after treatment of Hodgkin’s disease”, *N. Engl. J. med*, 1991, 325, 599-605.
23. TURNER SL, TIVER KW, BOYAGES SC. – “Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer”, *Intern J Radiat Oncol Phys*, 1995, 31, 427-429.
24. PEERBOOM PF, HASSINK EA, MELKERT R, DEWIT L, NOOIJEN WJ, BRUNING PF. – “Thyroid function 10-18 years after mantle field irradiation for Hodgkin’s disease”, *Eur. J. Cancer*, 1992, 28A, 1716-1718.
25. SMYTH PPA – “The thyroid and breast cancer: a significant association?”, *Ann Med*, 1997, 29, 1989-1991.
26. KUIJIPENS JLP, NYKLIKTEK I, LOUWMAN MWJ, WEETMAN TAP, POP VJM, COEBERGH JW. – “Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women”, *Thyroid*, 2005, vol 15, no. 11, 1253-1259.

Relevance of autoimmune thyroid disorders in breast cancer after surgery and irradiation

A. OLARIU, G. HAZI, GH. DRAGOTOIU, I. DUNCEA, L. GOZARIU

Summary

The relationship between breast cancer and thyroid dysfunction is controversial. The aim of the present study was to evaluate the possible interrelationship between breast cancer and the thyroid autoimmunity and to the estrogen receptor of primary breast tumor.

The prevalence of thyroperoxidase antibody was higher (44%) in breast cancer patients than in controls (10%).

In both groups of patients with estrogen receptor (ER) positive and negative the presence of ATPO was approximately equal. So, no relationship was found among ER status and the serum thyroid antibodies.

The present study provides evidence that the overall prevalence of thyroid autoimmune disorders account to a large extent in patients after surgery and irradiation. The present finding calls attention to the usefulness of screening for thyroid disease in any patient postoperatively.

TRATAMENTUL FRACTURILOR STERNALE

B. POPOVICI, ANGELA GOIA

Secția de Chirurgie Toracică, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello” Cluj Napoca

Rezumat

Fractura sternală este considerată o leziune benignă, de interes redus, deși prezintă o incidență crescută în traumatologia toracică. Ca urmare nu există protocoale de tratament bazate pe recomandări de nivel 1 sau 2, ci doar studii observaționale. Studiul își propune o evaluare a 62 de pacienți cu fracturi sternale tratați în perioada 1997 – 2004, pe baza unui protocol terapeutic, în vederea aprecierii validității acestuia. Studiul observă că din punct de vedere al opțiunilor terapeutice pacienții se împart în trei grupe: cu tratament ambulator, cu tratament conservativ în spital și cu osteosinteză sternală. Rezultatele obținute au fost foarte bune și validează protocolul terapeutic, dar ridică problema dacă acest protocol nu poate fi simplificat și eficientizat în sensul tratării a cât mai mulți pacienți în regim ambulator și a restrângerii indicațiilor osteosintezei în favoarea tratamentului conservativ.

Cuvinte cheie: fractură sternală, osteosinteză sternală

Introducere

Fractura sternală izolată este considerată o patologie benignă, care nu ridică probleme deosebite de tratament [1], [2]. Ca urmare există puține studii asupra ei, majoritatea observaționale sau prezentări de caz. Nu există studii comparative între loturi tratate diferențiat și nu există protocoale diagnostice și terapeutice precizate, deși concluziile diferiților autori sunt superpozabile [3], [4]. Locul tratamentului fracturilor sternale este după diagnosticul complet al leziunii sternale și al leziunilor asociate toracice sau extratoracice și după tratamentul leziunilor asociate cu prognostic sever [5]. Subliniez că la pacienții politraumatizați sever, fractura sternală va trebui căutată (“look for not look at”), fiind deseori mascată de leziunile asociate, sau nu este diagnosticată de radiografia antero-posterioară și este subdiagnosticată de examenul CT standard, fiind decelabilă însă de CT cu reconstrucție 3D. Tratamentul fracturilor sternale este conservativ dar în cazuri selectate este indicată osteosinteza sternală [6], [7], [8].

Scopul lucrării este de a analiza pacienții cu fracturi sternale din punct de vedere al opțiunilor terapeutice și al eficienței tratamentului conservativ și al celui chirurgical, cu intenția de evaluare și validare a unor protocoale terapeutice.

Material și metodă

Studiul cuprinde pacienții internați și tratați pentru fracturi sternale în perioada 1997 – 2004 în Secția de Chirurgie Toracică a Spitalului Leon Daniello. Au fost excluși din studiu pacienții cu fracturi sternale care prezentau leziuni traumatice asociate severe care au angajat un prognostic vital.

Pacienții au fost împărțiți în funcție de criterii anatomo-lezionale și ale tabloului clinic în două grupe, cu abord terapeutic diferit: grupul 1 - pacienți la care s-a practicat osteosinteza sternală și grupul 2 – pacienți care au fost tratați conservator.

Datele au fost colectate prospectiv, pe baza unui protocol terapeutic inițiat în vederea evaluării validității acestei abordări terapeutice. Acest protocol prevedea abordarea terapeutică selectivă a pacienților cu fracturi sternale, în funcție de statusul funcțional și anatomo-lezional local. Conform acestui protocol terapeutic, toți pacienții cu fracturi sternale izolate au beneficiat inițial de tratament conservativ, iar acei pacienți care au prezentat indicație de osteositeză sternală pe criterii prestabilite au beneficiat ulterior și de tratament chirurgical [9]. Criteriile de indicare a osteosintezei au fost: deplasarea cu încălecare importantă a fragmentelor sternale fracturate, fracturile sternale cominutive, fracturile cu tendință progresivă spre deplasare și încălecare și sindrom algic greu controlabil medicamentos [7], [10], [11].

Într-un interval de 8 ani am înregistrat un număr de 78 de fracturi sternale la un număr de 637 de pacienți cu traumatisme toracice sau politraumatisme. Au fost excluși din studiu 16 pacienți cu leziuni asociate deosebit de grave. Au rămas în studiu 62 de pacienți care au fost împărțiți în două grupe.

Grupul 1 a fost format din pacienți tratați prin osteosinteza (Tabelul 1), prezentând următoarele caracteristici anatomo-radiologice și clinice:

a.) deplasarea importantă a fragmentelor sternale fracturate, cu încălecarea acestora întâlnită la 16 pacienți (Fig. 1 și 2); fracturile au fost localizate la nivelul corpului sternal sau manubriului la 11 pacienți; 5 cazuri au fost disjunții corporeo-manubriale;

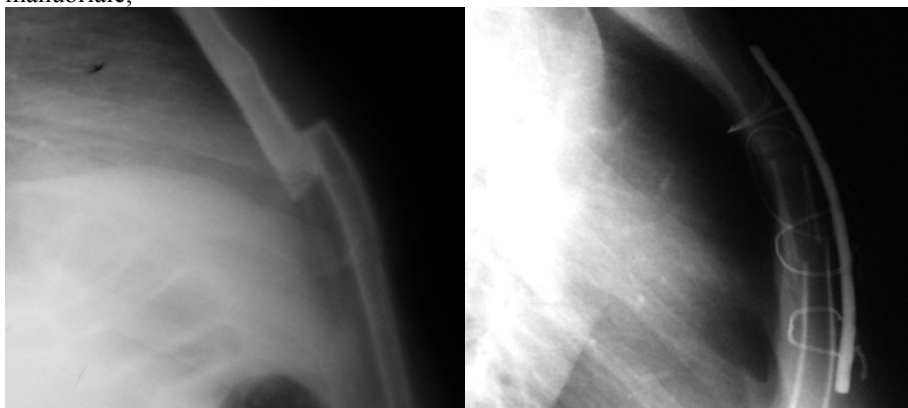


Fig. 1. Fractură sternală cu deplasare și încălecare.

Fig. 2. Reducerea și osteosinteza sternală cu placă și sârme.

b.) fractură cominutivă cu unul sau mai multe fragmente intermediare întâlnită la 3 pacienți (Fig. 3 și 4).

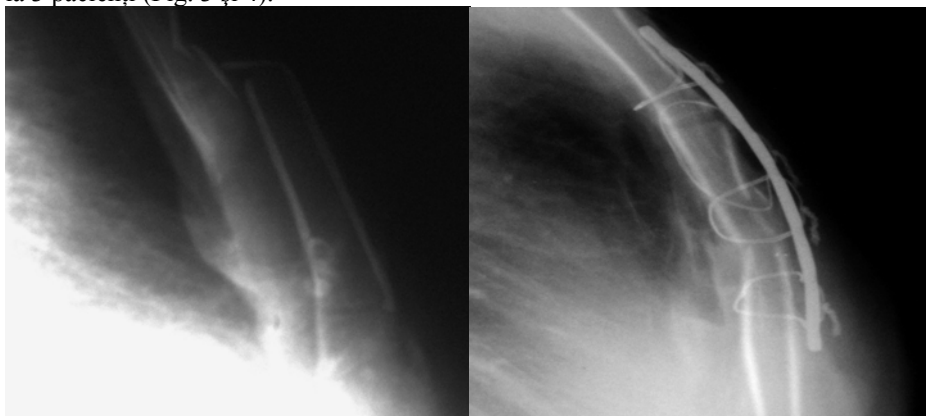


Fig. 3. Fractură sternală cominutivă.

Fig. 4. Osteosinteza sternală cu placă și sârme

c.) tendință evolutivă, progresiv nefavorabilă, de creștere a deplasării și încăleccării fragmentelor sternale - 3 pacienți;

d.) persistența sub tratament antialgic susținut a unor acuze dureroase importante - 2 pacienți.

Grupul 1 a totalizat 24 de pacienți. Indicația chirurgicală a fost stabilită pe criterii anatomo-lezionale la 22 de pacienți și pe criterii funcționale la 2 pacienți.

Tabel 1. Indicațiile de osteosinteză la lotul studiat.

Indicația de osteosinteză	Nr. pacienți
Fractură sternală cu deplasare și încălecare	16
Fractură cominutivă	3
Agravarea progresivă a statusului lezional	3
Acuze algice extreme	2

Grupul 2 a fost format din 38 de pacienți tratați conservator. Aceștia au prezentat fracturi sternale angrenate - 24 de pacienți sau cu minimă angulare a fragmentelor fracturate - 9 pacienți sau cu minimă deplasare - 5 pacienți (Tabelul 2).

Tabelul 2. Morfologia fracturilor sternale la pacienții tratați conservativ.

Morfologia fracturii sternale	Nr. pacienți
Fracturi angrenate	24 pac.
Fracturi cu minimă angulare	9 pac.
Fracturi cu minimă deplasare	5 pac

Rezultate

Am practicat osteosinteza sternală cu placă și sârme la 24 de pacienți (Fig. 5, 6).

Timpii chirurgicali sunt: incizie mediană presternală, evidențierea focarului de fractură, disecția boantă a planului retrosternal prin abord subxifoidian și parasternal perilezional, reducerea focarului de fractură și fixarea fracturii cu o placă presternală și fire de oțel dispuse peristernal (câte două pe fragmentul cranial și pe caudal și inconstant un fir în „X” la nivelul focarului de fractură).

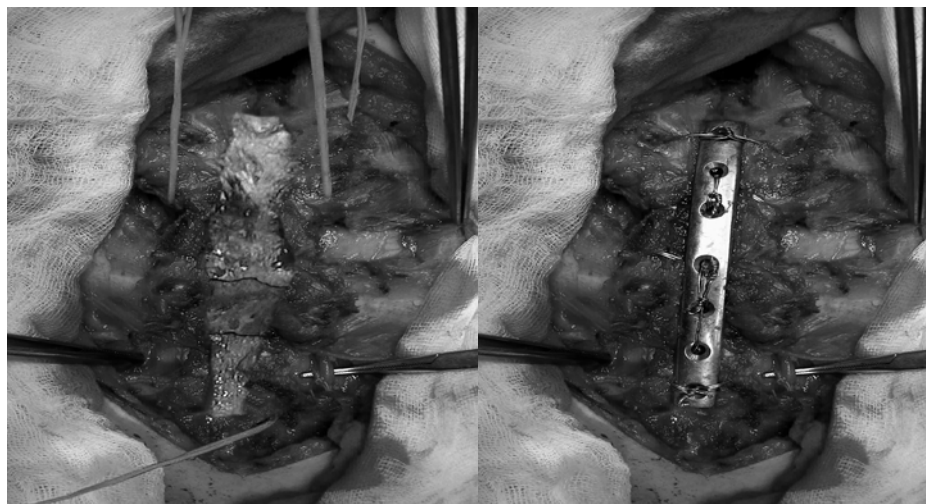


Fig. 5. Fractură cominutivă de corp sternal, redusă.

Fig. 6. Placa de osteosinteză sternală fixată cu sârme în 5 puncte.

Materialul de osteosinteză a fost suprimat la toți pacienții. Momentul suprimării plăcii presternale a fost la 3 luni la pacienții tineri și la 6 luni la cei cu un status osteoporotic, cu evoluție ulterioară fără complicații.

Complicațiile operatorii au fost reprezentate de leziuni ale vaselor mamare interne (2 cazuri) ceea ce a impus ligaturarea lor și de deschiderea accidentală a cavității pleurale cu pneumotorace secundar (6 cazuri) situație în care am optat fie pentru drenaj pleural (4 pacienți) fie pentru insuflație anestezică urmată de închiderea etanșă a breșei (2 pacienți). Complicații minore ale plăgii am înregistrat în 3 cazuri (Tabelul 3). Nu am întâlnit fenomene de reject al materialului de osteosinteză. Dimpotrivă, am întâlnit încorporarea plăcii în periost și țesut conjunctiv neformat. Mortalitatea a fost nulă.

Tabelul 3. Complicațiile înregistrate la pacienții cu osteosinteză sternală.

Complicații postoperatorii	Nr. Pac.	Conduită
Pneumotorace unilateral	6 pac.	Drenaj: 4; Insuflație: 2
Leziune de pachet vascular mamar intern	2 pac.	Ligatură
Complicații minore ale plăgă	3 pac.	Tratament local

Lotul tratat conservator a înregistrat 38 de pacienți cu fracturi sternale. Acuzele clinice a fost eficient controlate cu repaos relativ și analgetice. La cazurile cu risc am efectuat profilaxia trombozelor venoase profunde și a hemoragiei digestive superioare prin ulcer de stress.

Repaosul relativ a fost reprezentat de evitarea efortului fizic în primele 3 săptămâni, evitarea flexiei sau a hiperextensiei coloanei vertebrale pentru a nu tensiona focarul de fractură, evitarea efortului de ridicare, menținerea unei poziții cât mai verticale a coloanei vertebrale atât în timpul decubitului dorsal cât și a mobilizării pacientului.

Monitorizarea clinică și radiologică a demonstrat lipsa tendinței evolutive spre agravare a fracturii sternale, care s-a menținut fie angrenată, fie cu un nivel minim, nemodificat de angulare sau deplasare, dar fără încălecare. Simptomele algice au fost eficient controlate sub tratament. Toți pacienții acestui lot au avut o evoluție foarte bună, fără complicații. Mortalitatea a fost zero. Durata de spitalizare a fost de 1- 4 zile (medie 2 zile). O parte dintre acești pacienți ar fi putut fi tratați ambulator.

Discuții

Studiul nostru relevă o incidență a fracturii sternale de 12,24%. Nu știm care este incidența reală a fracturii sternale în patologia traumatică, pentru că nu toate cazurile de fracturi sternale au fost tratate în serviciul nostru. Unele cazuri au fost tratate ambulator. În plus, fractura sternală la politraumatizați sau în traumatismele toracice severe este subdiagnosticată [5]. Se impune triajul pacienților cu fracturi sternale în trei categorii: pacienți care pot fi tratați ambulator, pacienți care necesită internare și tratament conservator și pacienți care necesită osteosinteză sternală [12]. Pacienții la care se exclud leziuni traumatice toracice sau extratoracice asociate, pentru care s-ar impune spitalizarea, trebuie evaluați în vederea tratamentului ambulator [1], [2].

Pentru decizia de tratament ambulator pledează: a.) diagnosticul de fractură sternală izolată, fără deplasare, sau cu minimă angulare; b) excluderea contuziei miocardice; c.) excluderea altor leziuni asociate; d.) controlul eficient al acuzelor algice cu antialgice disponibile la domiciliu, în condițiile accesului la servicii medicale de urgență și a posibilității de monitorizare clinică și radiologică în regim de ambulator; e.) evoluția favorabilă în cursul unei monitorizări de 4-6 ore [13]. Multe studii observaționale susțin beneficiile osteosintezei sternale, dar nu există lucrări care să analizeze valoarea indicațiilor chirurgicale pe loturi comparative de pacienți [7], [14]. În ceea ce privește validitatea indicațiilor de osteosinteză sternală, este greu de apreciat

dacă la o parte din pacienții operați s-ar fi putut evita osteosinteza sternală în favoarea tratamentului conservativ [4], [9], [16]. Soluția acestei probleme ar fi constituit-o analiza comparativă a două loturi de studiu formate din pacienții care au prezentat indicație de osteosinteză sternală, dar unul tratat conservativ, altul chirurgical, ipoteza pe care am considerat-o inacceptabilă. În absența osteosintezei sternale, fractura sternală evoluează mai repede sau mai târziu spre vindecare ad integrum sau cu sechele [9], [17], osteosinteza sternală reducând timpul necesar vindecării și sechelele locale, mai ales în fracturile ce survin la pacienții cu teren osteoporotic [7], [9], [12].

În ceea ce privește opțiunea tehnică, având în vedere tensiunile la care este supus sternul, este evident că nu se impune o osteosinteză foarte fermă, ca la oasele lungi ale membrelor spre exemplu [6], [7]. Cele 5 puncte de fixare cu sârmă ale plăcii și sternului sunt suficiente. Nu este necesară fermitatea asigurată de osteosinteza cu o placă cu șuruburi, tehnică care ar implica unele dificultăți [7]. O alternativă tehnică este osteosinteza cu sârmă în focar. Prezintă avantajul rapidității tehnice și a minimei delabrări de țesuturi. Uneori este dificil de redus fractura abordând-o strict la nivelul focarului. La fel și eliberarea retrosternală este dificilă prin acest abord [10].

Concluzii

Fractura sternală izolată nu ridică probleme de prognostic dacă este diagnosticată și tratată corect.

Opțiunile terapeutice sunt: tratamentul conservativ în spital sau ambulator și osteosinteza sternală în cazuri selecționate.

Tratamentul ambulator reduce costurile medicale, decizia pentru aceasta opțiune bazându-se pe eficiența rețelei de medicină ambulatorie.

Indicațiile de osteosinteză sunt stabilite pe criterii funcționale date de acuzele algice extreme, necontrolate medicamentos și de criterii anatomo-lezionale: fracturi cu deplasare și încălecare importantă, fracturi cominutive, fracturi cu agravarea progresivă a deplasării și încălecării. La acești pacienți osteosinteza sternală reprezintă în mod cert opțiunea care reduce timpul de repaos relativ necesar, grabește reinserția profesională și favorizează vindecarea la pacienții cu fracturi pe teren osteoporotic.

Protocolul terapeutic descris oferă rezultate foarte bune.

Bibliografie

1. GOULDMAN JW, RICHARD SM: Sternal Fracture: A Benign Entity ?. *The American Surgeon* 63(1):17-19.
2. JACKSON M, WALKER WS: Isolated sternal fracture: A benign injury? *Injury* 23:535,1992.
3. BROOKES JG, DUNN RJ, ROGERS IR: Sternal fractures: A retrospective analysis of 242 cases. *J Trauma*, 1993 Jul; 35(1):46-54.
4. CHIU WC, D'AMELIO LF, HAMMOND JS: Sternal fractures in blunt chest trauma: A practical algorithm for management. *Am J Emerg Med* 15:252, 1997.
5. HILLS MW, DELPRADO AM, DEANE SA: Sternal fractures: Associated injuries and management. *J Trauma* 35:55, 1993.
6. RICHARDSON JD, GROVER FL, TRINKLE JK: Early operative management of isolated sternal fractures, *J Trauma* 1975 Feb;15(2):156-8.
7. RICHARDSON JD, FRANKLIN GA, HEFFLEY S, SELIGSON D. Operative fixation of chest wall fractures: an underused procedure? *Am Surg.* 2007 Jun;73(6):591-6; discussion 596-7.
8. DE OLIVEIRA M, HASSAN TB, SEBEWUFU R, et al. Long-term morbidity in patients suffering a sternal fracture following discharge from the A and E department. *Injury* 1998;29:609-12.

9. KALICKE T, FRANGEN TM, MULLER E.J., MUHR G., HOPF F.: Traumatic manubriosternal dislocation. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2006 aug;126(6);411-6.
10. VICHARD P, ZEIL A., DREYFUS-SCHMIDT G.: Anatomoclinical forms of fractures of the sternum. Role and methods of osteosynthesis of unstable fractures. *Chirurgie* 1989;115(2):89-97.
11. SARQUIS G., VELEZ SE, SUIZER A., RECHE F.: Diagnostic and therapeutic option for traumatic sternal fractures. *Rev Fac Med Univ Cordoba*, 2003;60(1):13-18.
12. METAXAS EK, CONDILIS N, TZATZADAKIS N, DERVISOGLOU A, GERAZOUNIUS MI, ATHANASAS G. Sternal fracture with or without associated injuries. Assessment of the difference in the diagnosis, management and complications. Eighteen years of experience. *Ann Ital Chir.* 2006 Sep-Oct;77(5):379-83.
13. VELISSARIS T, TANG ATM, PATEL A, et al. Traumatic sternal fracture: outcome following admission to a thoracic surgical unit. *Injury* 2003;34:924-7.
14. AL-QUDAH A. Operative treatment of sternal fractures. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2006 Oct;14(5):399-401;
15. WEDDE TB, QUINLAN JF, KHAN A, KHAN HJ, CUNNINGHAM FO, McGRATH JP. Fractures of the sternum: the influence of non-invasive cardiac monitoring on management. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007 Feb;127(2):121-3.
16. KITCHENS J, RICHARDSON JD: Open fixation of sternal fracture. *Surg Gynecol Obstet* 177:423,1993.
17. WOJCIK JB, MORGAN AS: Sternal fractures – The natural History. *Ann Emerg Med* 17:912, 1987.

Treatment of sternal fractures

B. POPOVICI, ANGELA GOIA

Abstract:

Sternal fracture (SF) is considered a benign injury, of little interest, despite its rise incidence in thoracic trauma. There are not strength clinical guidelines developed on level 1 or 2 recommendations, only class III and rare class II evidence study. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of a therapeutic protocol applied to 62 inpatients with SF treated between 1997 – 2004. We took into study three therapeutic groups with SF: patients treated ambulatory, inpatients treated conservatively and patients in which we performed sternal osteosynthesis. With this approach we achieved good results in the treatment of SF. Despite these results, we think that the effectiveness of this protocol can be improved, in order to treat more patients ambulatory and to narrow the indication of sternal osteosynthesis in favor of conservative treatment.

Key words: sternal fractures, sternal osteosynthesis.

REZECȚII PANCREATICE – TEHNICI, REZULTATE

O. BUDIȘCĂ, C. COPOTOIU, V. BUD

Clinica Chirurgie I Târgu-Mureș
Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș

Rezumat

Rezecțiile pancreatice proximale și distale sunt intervenții abdominale majore, conducând spre evoluții postoperatorii accidentate, dintre care dehiscența anastomozelor pancreatodigestive este cea mai de temut. Este prezentat un studiu retrospectiv, realizat pe o cazuistică de 147 rezecții pancreatice (108 proximale și 39 distale), în perioada 1 Ian. 1990 – 31 Dec. 2004, în Cl. Chirurgie I Tg.-Mureș. Au fost 92 rezecții pentru patologii tumorale (neoplasme pancreatice, periampulare, duodenale), 50 cazuri pentru afecțiuni benigne (pancreatită cronică, pseudochisturi), respectiv 5 rezecții pancreatice în urma leziunilor parenchimatose posttraumatice. Atitudinea față de bontul pancreatic restant a fost diferită în cazul rezecțiilor proximale – în care a prevalat reinserția bontului în circuitul digestiv (69 cazuri cu anastomoză pancreatojejunală, 33 cazuri cu anastomoză pancreatogastrică, doar 6 cazuri fără reinserția bontului) – comparativ cu rezecțiile distale, în care anastomoză pancreatojejunală s-a realizat în doar 9 cazuri. Un număr total de 48 (32,65%) de complicații (38 în cazul rezecțiilor proximale, din care 27 în urma anastomozelor pancreatojejunale, 7 în cazul celor pancreatogastrice, 4 în urma suturii bontului restant, respectiv 10 complicații în urma pancreatectomiilor distale, din care 4 în urma anastomozelor pancreatojejunale și 6 în urma suturii bontului pancreatic), au necesitat 31 reintervenții, înregistrându-se o mortalitate globală de 8,16%. Cele mai frecvente și mai severe complicații au fost cele legate de fistula pancreatică – 20 cazuri, ducând la deces (prin complicații septice) în 4 cazuri. Hemoragia postoperatorie a fost înregistrată la 9 pacienți fiind necesară reintervenția în 6 cazuri, cu 3 decese. Complicații septice în urma dezunirilor anastomotice s-au întâlnit în 14 cazuri, fiind necesare reintervenții, cu mortalitate ridicată – 7 cazuri. Au fost înregistrate 5 cazuri de pancreatită acută pe bontul restant, necesitând 3 reintervenții cu 2 decese. Au fost comparate complicațiile postrezecționale, în funcție de tipul anastomozelor pancreato-digestive, în vederea stabilirii unei atitudini chirurgicale care să reducă morbiditatea și mortalitatea postoperatorie.

Cuvinte cheie: rezecții pancreatice, anastomoză pancreatojejunală, anastomoză pancreatogastrică

Introducere

Chirurgia pancreasului este cel puțin tot atât de complexă ca și patologia și diagnosticul bolilor acestui organ profund, în contact intim cu vase importante (vasele mezenterice superioare, vena portă, vasele splenice etc.), cu tubul digestiv și mai ales cu calea biliară principală.

Rezecțiile pancreatice – proximale și distale – reprezintă singura opțiune în tratamentul cancerului pancreatic, periampular sau duodenal, având indicații și în tratamentul unor afecțiuni benigne pancreatice (pancreatită cronică pseudotumorală, pseudochisturi).

Unele din complicațiile precoce ale acestei chirurgii sunt comune indiferent de afecțiunea cauzală și de procedeul operator folosit; altele sunt proprii afecțiunii sau procedeeului chirurgical folosit. Morbiditatea și mortalitatea mare au stimulat în timp diversificarea montajelor de restabilire a continuității digestive, astfel că de la duodenopancreatctomia standard introdusă de A. O. Whipple (1940), au fost aduse numeroase modificări (1), în principal vizând anastomoza pancreatodigestivă.

Material și metodă

Este analizată retrospectiv o serie de 147 de rezecții pancreatice realizate în Cl. Chirurgie I. Tg. Mureș într-o perioadă de 15 ani (1 Ian. 1990 – 31 Dec. 2004).

S-au practicat 108 (73,47%) duodeno-pancreatctomii cefalice (PDC) utilizându-se în toate cazurile procedeul standard de rezecție Whipple, cu îndepărtarea porțiunii distale gastrice, a blocului duodenopancreatic și a coledocului distal.

Au fost practicate 39 (26,53%) pancreatctomii distale (PD), în 29 din cazuri fiind realizată și splenectomia, în toate, rezecția parenchimului pancreatic practicându-se doar până la marginea porții.

Reinserția bontului pancreatic în circuitul digestiv – având importanță considerabilă și practicându-se diferit în cazul PDC comparativ cu rezecțiile distale – a dus la studierea comparativă a trei loturi de pacienți: un lot la care s-au practicat anastomoze pancreato-jejunale – 69 pacienți (63,88%); un lot cu anastomoză pancreato-gastrică – 33 pacienți (30,55%) și un lot unde bontul a fost suturat sau ductul Wirsung ocluzionat – 6 cazuri (5,55%). În cazul PD anastomoza bontului pancreatic cu jejunul s-a realizat doar în cazurile în care existau leziuni de pancreatită cronică și duct Wirsung dilatat, sugerând obstrucția acestuia – 9 pacienți (23,08%).

Comparabilitatea loturilor a fost stabilită din punct de vedere al bolilor asociate existente preoperator, în cele trei grupe de pacienți existând procente similare de comorbidități.

Au fost luați în studiu toți pacienții care au suferit PDC și PD standard în această perioadă, urmărindu-se indicațiile operatorii, tehnicile operatorii utilizate, morbiditatea și mortalitatea operatorie.

Au fost excluși din acest studiu, pacienții care au necesitat alte tipuri de rezecții: PDC cu păstrarea pilorului Traverso-Longmire (9 cazuri), pancreatctomii totale (15 cazuri), rezecții multiviscerale (gastrectomii totale, colectomii sau tumori retroperitoneale – 27 cazuri), sau pancreatctomii cu reconstrucții vasculare (vena mezenterică superioară, vena portă, artera hepatică sau trunchiul celiac) – 11 cazuri.

Exereza tumorală (pentru neoplasme pancreatice, periampulare, duodenale) a fost posibilă la 92 pacienți dintr-un număr total de 505 admiși în clinică, rezecabilitatea globală pentru neoplazici fiind de 18,21%; din 441 pacienți cu neoplazii cefalice – au fost realizate 78 PDC (17,69%); pentru localizări corporeocaudale (64 pacienți admiși – 14 PD).

Din 511 bolnavi internați cu afecțiuni benigne (pancreatită cronică, pseudochisturi), au fost practicate 50 (9,78%) rezecții pancreatice.

Au fost 455 pacienți politraumatizați cu leziuni intraabdominale ce au necesitat intervenție chirurgicală, în doar 27 cazuri fiind descoperite leziuni duodenale sau/și pancreatice. În 5 cazuri (3,4%) au fost leziuni pentru care s-au efectuat rezecții pancreatice. Indicațiile exerezelor pancreatice în funcție de localizare și incidența nosologică sunt detaliate în Tabelul 1.

Duodenopancreatctomia cefalică. Refacerea continuității digestive s-a realizat prin următoarele tipuri de montaje:

- *Montajul Child-Waugh* (anastomoza pancreatice-jejunală termino-terminală), a fost realizat în 50 cazuri (46,29%). Succesiunea anastomozelor este realizată în următoarea ordine:

- 1. anastomoză pancreato-jejunală termino-terminală
- 2. anastomoză coledoco-jejunală termino-laterală
- 3. anastomoză gastrojejunală termino-laterală.

Tabel 1. Incidența rezecțiilor pancreatice.

Tip rezecție	Afecțiuni pancreatice	Localizare	Nr. internări	Rezecții	Incidență
Duodenopancreatectomie cefalică (PDC) 108 cazuri	Carcinom cap pancreas	Cefalică	265	61	23,02%
	Ampulom Vaterian		137	13	9,49%
	Cancer duoden		39	4	10,26%
	Afecțiuni benigne		103	6	5,83%
	Pancreatită cronică		263	21	7,98%
	Traumatisme		455/12*	3	25%*
Pancreatectomie distală (PD) 39 cazuri	Carcinom solid	Corp/coadă	49	10	20,41%
	Chistodenocarcinom		15	4	26,67%
	Afecțiuni benigne		40	9	22,5%
	Pancreatită cronică		105	14	13,33%
	Traumatisme		455/15*	2	13,33%*

*Din 455 politraumatizați, doar 27 au avut leziuni duodenopancreatice, din care doar 5 cu indicație operatorie

Față de procedeul original descris de Child, în Cl. Chirurgie I au fost aduse următoarele modificări: anastomoza gastrojejunală nu se face pe toată tranșa de rezecție gastrică ci doar pe porțiunea adiacentă mării curburi; ansa jejunală se trece de principiu transmezocolic, utilizarea montajului antecolic fiind mai rară (în studiul nostru am putut descoperi doar 6 montaje antecolic).

- *Anastomoza pancreatico-gastrică* – 33 cazuri (30,56%) – a fost utilizată cu frecvență anuală crescândă de-a lungul perioadei studiate, anastomoza bontului pancreatic – protezat în condițiile unui canal Wirsung dilatat la peste 3 mm – făcându-se preponderent cu peretele posterior gastric.

Din cei 108 bolnavi cu PDC în 37 cazuri (34,26%) s-a practicat această protezare a anastomozei pancreatico-enterale.

Atitudinea față de bontul pancreatic este detaliată în tabelul 3.

Tabel 2. PDC. Atitudinea față de bontul pancreatic restant.

Anastomoză pancreatico-jejunală 69 cazuri (63,89%)	TT Child	50 cazuri	46,3%
	TL cu Wirsungo-jejunostomie	4 cazuri	3,7%
	TL cu Wirsungo-jejunostomie protezată cu tub tutore	15 cazuri	13,89%
Anastomoză pancreatico-gastrică 33 cazuri (30,56%)	TL protezată cu tub tutore	21 cazuri	19,44%
	TL fără protezare	12 cazuri	11,11%
Sutura bontului restant cu fire separate.		4 cazuri	3,7%
Ocluzie ductală cu material amorf (Ethibloc)		2 cazuri	1,85%

Anastomoza biliodigestivă a fost protezată pe tub Kehr la 9 pacienți (8,33%) numai în condițiile unor căi biliare nedilate.

Pancreatectomia distală. Datorită faptului că nu este întreruptă continuitatea digestivă în timpul rezecției – cu păstrarea indemnă a zonei ampulare – atitudinea față de

bontul pancreatic restant s-a luat în funcție de modificările morfologice de la nivelul bontului. Din totalul de 39 splenopancreatectomii distale doar în 9 cazuri s-a practicat anastomoza pancreato-jejunală. În toate cazurile s-a folosit ansa jejunală în omega, trecută transmezocolic.

Rezultate

Se observă o frecvență anuală în creștere în cazul PDC, în timp ce rezecțiile pancreatice distale se mențin într-un număr relativ constant, sau chiar în scădere în ultima perioadă (fig 1).

Vârsta medie a fost de 59 de ani (valori extreme: 23 – 79 ani), incidența maximă fiind întâlnită în decadele V – VI, cu o predominanță netă în favoarea sexului masculin – 94 bărbați (64%). (fig.2.), perioada medie de la debutul clinic al bolii, până la momentul internării a fost de 8,5 luni.

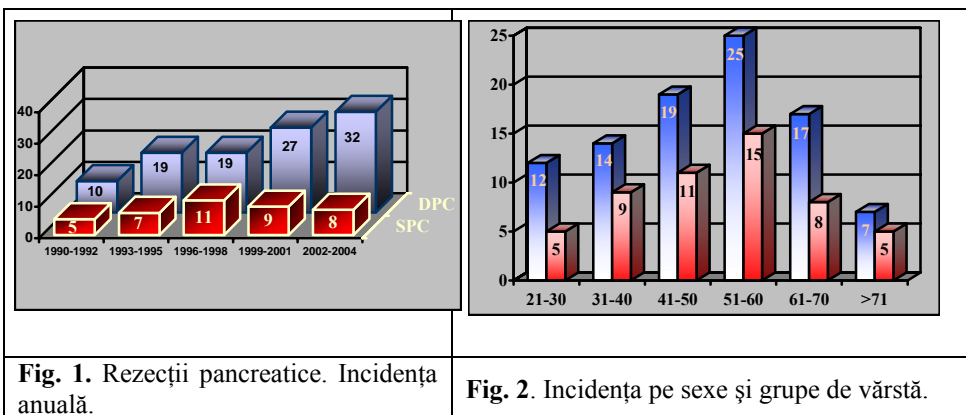


Fig. 1. Rezecții pancreatice. Incidența anuală.

Fig. 2. Incidența pe sexe și grupe de vârstă.

Morbiditatea globală a fost de 32,65%, 48 bolnavi prezentând complicații postoperatorii care au necesitat 31 reintervenții, înregistrându-se o mortalitate globală de 8,16%. Cele mai frecvente și mai severe complicații au fost cele legate de fistula pancreatică – 20 cazuri, ducând la stări septice și decese consecutive acestora, în 4 cazuri. Hemoragia postoperatorie a fost înregistrată la 9 pacienți fiind necesară reintervenția în 6 cazuri, cu 3 decese. Complicații septice în urma dezunirilor anastomotice s-au întâlnit în 14 cazuri, fiind necesare reintervenții, cu mortalitate ridicată – 7 cazuri. Au fost înregistrate 5 cazuri de pancreatită acută pe bontul restant, necesitând 3 reintervenții cu 2 decese.

Morbiditatea operatorie după PDC este mai ridicată, 38 pacienți (35,18%) prezentând diferite complicații; în cazul rezecțiilor distale s-a înregistrat o morbiditate, mai scăzută, doar 10 pacienți dezvoltând complicații postoperatorii (25,64%), acestea fiind detaliate în tabelul 3

Fistula pancreatică a apărut la 20 pacienți (13,615%), fiind cea mai frecventă complicație postoperatorie. A necesitat tratamentul conservator la 8 pacienți, tratamentul chirurgical fiind necesar la 12 pacienți. Reintervențiile chirurgicale s-au efectuat la 3-6 săptămâni postoperator și au vizat refacerea anastomozei pancreatojejunale în 4 cazuri, drenaj juxtaanastotic în 5 cazuri, respectiv splenopancreatectomie totală în 3 cazuri.

Tabel 3 Morbiditatea în rezecțiile pancreatice.

Tip rezecție	Tip montaj pancreto-enteric	Nr operații	Fistula pancreatică	Hemoragie	Sepsis	P. Acută bont	Incidență%
PDC 108	*Pancreato-jejunal	69	11	4	10	2	*39,13%
	*Pancreato-gastric	33	4	1	2	0	*21,21%
	Bont suturat/ocluzie ductală	6	2	0	1	1	66,67%
PD 39	Pancreato-jejunal „în Ω”	9	1	2	0	1	33,33%
	Sutura bontului	30	2	2	1	1	20,00%
Total		147	20	9	14	5	32,65%

* $p < 0,05$ [Rata complicațiilor după PDC cu anastomoză pancreato-gastrică este semnificativ mai redusă decât în cazul montajelor pancreatojejunale.]

Sepsisul postoperator a fost întâlnit la 14 pacienți (9,52%), fiind consecința dezunirilor de anastomoze pancreatojejunale – 3 cazuri, pancreatogastrice – 2 cazuri, fistule coledoco-și gastro-jejunale - 7 pacienți; pancreatita bontului restant suturat, urmată de abcese – 2 cazuri. În toate cazurile au fost necesare reintervenții chirurgicale ce au vizat completarea pancreatectomiei + splenectomie - 4 cazuri, refacerea anastomozelor - 4 cazuri, toaleta cavității peritoneale și drenaje multiple – 6 cazuri.

Din bolnavii cu sepsis intraabdominal, 7 au decedat, reprezentând 50% din totalul pacienților cu sepsis postoperator.

Hemoragia a apărut la 9 pacienți (6,12% din cei 147 luați în studiu) din care la 3 bolnavi, episodul hemoragic s-a dovedit a fi fatal. A fost determinată de sângerări în câmpul operator – 3 pacienți, dehiscenta anastomozei pancreatojejunale cu eroziune vasculară – 5 pacienți sau ulceratii de stress – 1 pacient.

Reintervenția chirurgicală a fost necesară la 6 pacienți și a constat în hemostază în câmpul operator – 1 caz, hemostază și refacerea anastomozei – 3 cazuri; 2 cazuri în care operația inițială a fost pancreatectomia distală, s-a practicat hemostaza pe tranșă și splenectomia.

Pancreatita acută pe bont pancreatic restant, fie după rezecție pancreatică cefalică, fie după cea distală, a fost deosebit de gravă, nu de puține ori fiind necesară pancreatectomia totală.

În studiul nostru au fost 5 cazuri (3,40%) din care: 3 cazuri după PDC și 2 după PD. Complicație relativ rară (în studiul prezent, întâlnindu-se cel mai rar), pancreatita pe bontul restant a făcut necesară reintervenția în 3 cazuri, completându-se pancreatectomia până la îndepărtarea întregului parenchim glandular.

Pancreatita acută dezvoltată pe bontul restant a fost grevată de o mortalitate postoperatorie de 40% – fiind întâlnită la 2 bolnavi.

Analizând morbiditatea postoperatorie în cele 3 loturi de pacienți, diferențiate în funcție de atitudinea față de bontul pancreatic restant, se constată că rezultatele cele mai bune au fost întâlnite în lotul cu anastomoză pancreato-gastrică (morbiditate de 21,21%), acestea fiind statistic semnificativ superioare ($p < 0,05$) comparativ cu lotul în care s-a folosit anastomoză pancreatojejunală (39,13%). Sutura bontului restant sau obliterarea canalului Wirsung a fost grevată de cea mai mare rată a complicațiilor – 66,67%.

Analizând ratele morbidității și mortalității postoperatorii de-a lungul perioadei studiate, se constată o descreștere a acestora pe măsura acumulării experienței în efectuarea acestor intervenții. Astfel, dacă în intervalul 1990 – 1995 la 41 rezecții (29 PDC și 12 PD), morbiditatea a fost de 42,66% și mortalitatea de 16,43% (6 pacienți), în

intervalul 2002 – 2004 la 40 rezecții pancreatice (32 PDC și 8 PD) rata morbidității a fost de 14,45%, iar cea a morbidității doar de 5% (2 decese).

Discuții

La toți bolnavii din cazuistica studiată s-a practicat duodenopancreatectomia cefalică „standard” limita de rezecție fiind reprezentată de marginea stângă a venei porte. Introdusă de O. A. Whipple în urmă cu peste 60 de ani, acestei operații i-au fost aduse numeroase modificări (1). Din 1960 prin procedeul Whipple-standard se înțelege procedeul de rezecție într-un singur timp și curpinde ca element distinctiv rezecția pancreatică cefalică cu elemente de conexiune și rezecția distală gastrică, plus ganglionii aferenți capsulei pancreatice și cei situați pe flancul drept al căii biliare principale în cazul tumorilor maligne ale capului pancreatic (2).

În general pancreatectomia parțială, ce curpinde rezecția capului și a procesului uncinat secționând pancreasul la nivelul istmului, este considerată rezecție standard (1). Rezecția și a unei porțiuni din corpul pancreasului, deci extinderea rezecției mai la stânga până în țesut sănătos, examen histologic cu margine negativă, poate fi considerată de asemenea, rezecție standard (2).

În principiu rezecția standard nu include limfadenectomia extensivă a ganglionilor arterei hepatice, venei porte, hilului hepatic, axului celiac, arterei mezenterice superioare sau din jurul venei cave și arterei aorte (3).

Dacă pentru tehnica de rezecție Whipple există o unanimitate a chirurgilor cu mici variații nesemnificative, în ceea ce privește timpul al doilea al operației, de restabilire a continuității digestive, există o diversitate de preferințe și de execuții, demonstrate și de numărul mare al procedeelor descrise. Explicația derivă din rezultatele nesatisfăcătoare semnalate după anastomoza pancreato-digestivă și aproape de regulă după varianta pancreato-jejunală.

Fistula pancreatică postoperatorie are o incidență între 6–35% și cel puțin 40% din mortalitatea postoperatorie este consecutivă acesteia.

Pentru evitarea fistulelor anastomozei pancreato-jejunale există 2 posibilități:

- exereza completă a pancreasului, deci pancreatectomia totală; diabetul care se instalează postoperator este însă dificil de echilibrat, chiar în țările cu posibilități ultramoderne (pompa de insulină, implante etc.), bolnavul cu acest diabet insulino-dependent devine foarte sensibil, inclusiv la o glicemie „la limita inferioară” și se raportează relativ frecvente cazuri de deces;
- sutura tranșei bontului pancreatic și abandonarea lui sau – pentru prezervarea funcției endocrine – obturarea canalelor pancreatice excretoare, prin substanțe ca Neopen, Ethibloc, etc., mai ales primul procedeu de abandon prin sutură, a dat numeroase complicații grave, mortale uneori, ca: pancreatita acută, necroza bontului restant, repermeabilizarea tranșei cu fistulă pancreatică, hemoragii.

În varianta în care pancreasul restant nu prezintă focare neoplazice, se vor evita atât pancreatectomi totală, mai ales dacă nu se pot asigura condițiile tehnice de administrare continuă a insulinei, cât și sutura sau obliterarea și abandonarea bontului pancreatic restant, grevate de complicații severe, chirurgului rămânându-i soluția anastomozei pancreato-enterice.

Pentru realizarea anastomozelor au fost propuse numeroase variante, având însă același scop, respectiv diminuarea ratei fistulei pancreatice postoperatorii. Rezultatele diverselor variante tehnice raportate nu au făcut obiectul unor studii prospective randomizate, astfel încât experiența echipei chirurgicale continuă să fie un factor determinant (4).

În studiul nostru, atitudinea față de bontul pancreatic restant a fost diferită în cele două categorii de rezecții.

În rezecțiile proximale, în majoritatea cazurilor, bontul pancreatic a fost reintrodus în circuitul digestiv fie prin anastomoză pe ansa jejunală (termino-terminal sau termino-lateral), fie s-a practicat o anastomoză cu stomacul pe peretele posterior al acestuia (anastomoză pancreato-gastrică termino-laterală).

În ultimi ani s-a practicat protezarea anastomozei ductului pancreatic cu intestinul sau stomacul – printr-un “tub pierdut” care să mențină cât mai mult permeabilitatea căii pancreatice – cu scopul întârzierii apariției și dezvoltării leziunilor de pancreatită cronică.

Pancreatectomia distală. În această situație, oportunitatea anastomozei tranșei de secțiune pancreatică cu jejunul este determinată nu de întreruperea continuității digestive, deoarece spre deosebire de pancreatectomia cefalică în cea distală nu se întrerupe circuitul digestiv ci de starea parenchimului rămas pe loc. În studiul nostru am găsit în 9 cazuri practică anastomoza pancreatojejunală în cazul rezecțiilor distale (23,07%), incidența acesteia fiind net mai scăzută decât în PDC.

Scopul acestui studiu a fost de a compara rezultatele după anastomoza pancreato-gastrică (PG) și anastomoza pancreato-jejunală (PJ), ca modalități de refacere a continuității digestive după rezecțiile pancreatice. S-a constatat că rata morbidității și mortalității după anastomoza pancreato-gastrică este statistic semnificativ mai redusă decât după anastomoza pancreato-jejunală.

Și alte studii retrospective (5-14) au comparat rezultatele celor două tipuri de anastomoze (tabelul 4); totalizând datele s-au obținut următoarele rezultate: la 1818 bolnavi au fost realizate PDC urmate de anastomoză pancreato-jejunală (921 pacienți) respectiv cea pancreato-gastrică (897 pacienți), mortalitatea după anastomoza pancreato-gastrică a fost de %, rata fistulelor fiind de %, în timp ce în grupul cu anastomoze pancreato-jejunale, mortalitatea a fost de 6,51%, iar rata fistulelor de 15,31%

Tabel. 4 Rezultate după duodenopancreatectomia cefalică

Autor	Centru	Nr. PDC	Nr. PG	Nr. PJ	Fistula		Mortalitate	
					PG	PJ	PG	PJ
Miyagava S. (1992) (12)	SHINSHU, JAPAN	52	21	31	4,7%	19,3%	0	6%
Yeo C. Cameron J. (1995) (14)	John Hopkins, BALTIMORE, USA	145	73	72	12,3%	11,1%	0	0
Kim S.V. (1997) (11)	SEUL, KOREA	86	48	38	2,1%	15,8%	4,2%	7,9%
Arnaud J.T. (1999) (8)	ANGERS, FRANCE	171	80	91	3,7%	13%	3,7%	12%
Takano S. (2000) (10)	NIHON, JAPAN	142	73	69	0	13%	0	3%
Schlitt H.J. 2002 (6)	HANOVER, GERMANY	441	250	191	2,8%	12,6%	1,6%	5,2
Aranha V. (2003) (13)	LOYOLA, USA	249	152	97	%	14%	0	4,2%
Oussoultzougrou E. (2004) (7)	HAUTPIERRE, FRANCE	250	167	83	2,3%	20,4%	2,9%	2,4%
Ionescu M. (2004) (9)	BUCURESTI, ROMANIA	180	0	180	0	21,1%	0	7,9%
Copotoiu C. (2004)	TG.MURES, ROMANIA	102	33	69	12,1%	15,94%	0	5,79%
REZULTATE		1818	897	921	1%	%	%	%

Analizând datele, reiese că diferența între rata fistulelor și a mortalității în cele două grupe este semnificativă, pledând pentru superioritatea anastomozei pancreatogastrice.

Trecând peste criticile care i se aduc, anastomoza pancreato-gastrică realizată pe fața posterioară a tranșei gastrice o considerăm: mai ușor de realizat tehnic, scade numărul anastomozelor pe ansa jejunală, nu pune în tensiune zona de sutură, asigură o bună vascularizație a tranșei de anastomoză (prin vascularizația bogată a peretelui gastric).

Concluzii

Rezecțiile pancreatice sunt intervenții chirurgicale de anvergură, cu incidență anuală în creștere având indicații neoplazii ale confluentului bilio-duodeno-pancreatic, pancreatita cronică, precum și alte boli benigne pancreatice.

Duodenopancreatectomia standard cu îndepărtarea porțiunii distale gastrice, coledocul distal și blocul duodenopancreatic (rezeția parenchimului pancreatic până la marginea stângă a Venei Porte), reprezintă procedeul de elecție în cancerul de cap de pancreas, tumori ale regiunii oddiene.

În timpul de refacere, se recomandă de câte ori este posibil, păstrarea pancreasului în circuitul digestiv, de preferință cu protezarea canalului pancreatic principal, pentru a întârzia apariția pancreatitei cronice și a diabetului zaharat.

Anastomoza pancreato-gastrică (wirsungogastrică), este o tehnică mai sigură având o morbiditate și mortalitate semnificativ mai scăzute decât anastomoza pancreatojejunală.

Fistula pancreatică constituie una din complicațiile cele mai redutabile ale duodenopancreatectomiei cefalice, de aceea atitudinea față de bontul pancreatic trebuie să fie eclectică în funcție de consistența pancreasului restant și de diametrul canalului Wirsung.

Mortalitatea globală după rezecții pancreatice de 8,16% este explicată de apariția complicațiilor severe – sepsis-ul intraabdominal postoperator, respectiv complicații hemoragice.

Bibliografie

1. PITT H.A. – Curative treatment for pancreatic neoplasms, *Surg. Clinics of North America*, 1995, 75, 5: 891-895.
2. PATEL A.G., TOYAMA N.T., KUSSKE A.M., REBER H.A. – *Nouveau traité de technique chirurgicale* - Tome XII, fascicule II, Ed. Masson, 1983: 470-472.
3. HIRATA K., SATO T., MUKAIYA M – Results of 1001 pancreatic resection for invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas – *Amer. J. Clin. Surg.*, 1997, 17: 60-65.
4. IONESCU M., STROESCU C., BARBUȚĂ S., CIUREA S., POPESCU I. – Duodenopancreatectomia cefalică-operație de rutină?, *Chirurgia* 2003, 98: 103-108.
5. MIRON A., ARDELEAN M., SÎRBU-BOEȚI V., CALU V., GIULEA C., POP A.I. – Anastomoza pancreatico-digestivă după duodenopancreatectomia cefalică, *Chirurgia* 2006, 101: 151-157.
6. MIYAGAWA S., MAKUUCHI M., LYGIDIDAKIS N.J., NOGUCHI T., NISHIMAKI K., HASHIKURA Y., – A retrospective study of reconstructive methods following pancreaticoduodenectomy, pancreaticojejunostomy vs pancreaticogastrostomy. *Hepatogastro-enterol.*, 1992, 39:381.
7. YEO C.J., CAMERON J.L., MAHER M.M., SAUTER P.K., ZAHURAK M.L., TALAMINI M.A., LILLEMÖE K.D., PITT H.A. – A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 1995 October; 222,4: 580-592.

8. KIM S.W., YOUK E.G., PARK Y.H. – Comparison of pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy performed by one surgeon. *World J.Surg.*, 1997, 21:640.
9. ARNAUD J.P., TUECH J.J., CERVI C., BERGAMASCHI R. – Pancreaticogastrostomy compared with pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy, *Br.J.Surg.*, 2000, 87-423.
10. TAKANO S., ITO Y., WATANABEY., YOKOHAMA T., KUBOTA N., IWAI S. – Pancreaticojejunostomy vs pancreaticogastrostomy in reconstruction following pancreaticoduodenectomy, *Br. J. Surg.*, 2000, 87-423.
11. SCHLITT H.J., SCHMIDT U., SIMUNECD, JAGER M., ASELMANN H., NEIPP N. – Morbidity and mortality associated with pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy following partial pancreatectomy, *Br.J.Surg.*, 2002, 89-1245.
12. ARANHA V.G., HODUL P.J., CREECH S., JACOBS W. – Zero mortality after 152 consecutive pancreaticoduodenectomies with pancreaticogastrostomy. *J. Am. C. Surg.*, 2003, Vol. 97, 2: 223–231.
13. OUSSOULTZOGLU E., BACHELLIER P., BIGOURDAN J.M., WEBER J.C., NAKANO H., JAECK D. – Pancreatogastrostomy decreased relaparotomy caused by pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy compared with pancreaticojejunostomy. *Arch Surg.*, 2004, 139-327.
14. IONESCU M., STROESCU C., CIUREA S., DRAGNEA A., DUMITRAȘCU T., TĂNASE A.M., POPESCU I. – Valoarea rezecției în cancerul pancreatic: analiza unei experiențe de 180 de cazuri în 10 ani, *Chirurgia* 2004, 99: 211-215.

Pancreatic resections – techniques, results

O. BUDIȘCĂ, C. COPOTOIU, V. BUD

Abstract

Proximal and distal pancreatic resections are indicated in severe pancreatic diseases with poor prognostic and difficult surgical techniques, often infaust evolution with high-risk of pancreatic fistula. Our study is a retrospective analysis of postoperative complications after 147 pancreatic resections performed during a period of 15 years (1 January 1990 – 31 December 2004). A total of 48 (32,65%) complications requiring relaparotomy in 31 patients ended fatally in ten patients (8,16%). The most frequent and most dangerous were complications at or around the pancreaticoenteric anastomosis which occurred 20 times with four deaths. Postoperative hemorrhage was seen in 9 patients, operation in 6 patients was successful in stopping the bleeding in all but three patients. Sepsis subsequent biliary fistulae or others was occurred in 14 patients, with a high mortality (7 patients) after operative reintervention. Acute pancreatitis of pancreatic stump occurred in 5 patients, 3 reinterventions with mortality in 2 cases. Morbidity and mortality associated with pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy following partial pancreatectomy were studied for decrease postoperative complications.

Key words: pancreatic resections, pancreaticojejunostomy, pancreaticogastrostomy.

Cercetări experimentale și de laborator

INFLUENȚA OSTEOPROTECTOARE A PAMIDRONATULUI ASUPRA EVOLUȚIEI OSTEOPENIEI INDUSE INFLAMATOR

C. L. VOIA, P. ORBAI, L. GOZARIU, ILEANA DUNCEA

Clinica de Endocrinologie, UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Pamidronatul disodic din seria bifosfonaților are o puternică acțiune osteoprotectoare. Metoda de inducere rapidă a osteopeniei prin inflamație nespecifică la șobolan duce la scăderea semnificativă a densității minerale osoase în paralel cu pierderea de calciu și magneziu din structurile osoase. Ne-am propus urmărirea efectului pamidronatului asupra evoluției osteopeniei induse inflamator(IMO).

S-au stabilit trei loturi de cercetare: un lot martor, un lot cu IMO și un lot cu IMO tratat cu pamidronat 0,15 mg în doză unică administrată cu 3 zile înainte de inducerea IMO.

Lotul IMO față de lotul martor a avut o pierdere semnificativă a densității osoase precum și a conținutului osos de calciu și magneziu.

Administrarea de pamidronat a redus semnificativ efectul osteolitic în cadrul procesului de osteopenie declanșată inflamator. Reducerea procesului de resorbție osoasă a fost numai parțială, scăzând numai o parte din pierderea masei osoase indusă inflamator.

În concluzie pamidronatul a împiedicat parțial evoluția procesului de osteopenie indusă inflamator, fără să stopeze evoluția acestuia.

Cuvinte cheie: osteopenie experimentală, pamidronat

Introducere

Dintre bifosfonați pamidronatul alături de ibandronat este cel care are un efect prelungit de aproximativ 30 zile asupra prevenirii sau tratamentului osteoporozei (1,2,3,4,5). Acest efect a fost demonstrat clinic la pacienți cu pierderi osoase masive, în special prin osteoliza metastatică sau bolnavi cu mastocitoză sistemică, la care administrarea pamidronatului a dus la oprirea în evoluție a osteoporozei(1,6). Efectele au fost dovedite prin probe de laborator privind ritmul de pierdere a calciului osos și prin metoda absorbtometriei duale cu raze X (DXA)(1).

Ne-am propus să urmărim experimental efectul pamidronatului asupra osteopeniei induse inflamator după metoda Minne(7).

Studiile anterioare arată că la 3 săptămâni de la inducerea IMO are loc o diminuare semnificativă a volumului osului trabecular și a masei osoase cu scăderea conținutului de calciu și magneziu din os. Dacă la aceleași animale se efectuează în paralel și ovarectomie se constată atât pierderea de calciu și magneziu osos cât și hipercalcemie cu hipomagneziemie (8). Administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene pe perioada inducerii IMO reduce semnificativ pierderile de calciu și magneziu din os, fapt constatat și în cazul administrării de steroizi anabolizanți (decanofort) concomitent cu inducerea IMO(9). Administrarea de glucocorticoizi înainte și pe parcursul inducerii

IMO conduce la o scădere mai accentuată a densității osoase și a conținutului osos de calciu și magneziu(10), precum și modificări histologice la nivelul corticosuprarenalei, diferite de cele ce urmează administrării de glucocorticoizi singuri (11). S-a studiat și efectul tratamentului substitutiv cu hormoni sexuali (estrogeni și testosteron) și cu calcitonina la animalele cu IMO, constatându-se o reducere semnificativă a pierderilor de masă osoasă(8), fără ca procesul de liză osoasă să poată fi oprit.

Material și metodă

Au fost selectați șobolani de sex feminin (tip Bratislava) cu greutatea cuprinsă între 180-200 g, care au fost împărțiți în 3 loturi.Toate animalele au primit zilnic hrană standard.

Pentru inducerea inflamatorie a osteopeniei s-a aplicat metoda descrisă de Minne: injectarea în 8 puncte în regiunea dorsală subcutanată a 400 mg talc (silicat de magneziu) steril dizolvat în 0,5 ml soluție ser fiziologic.

Metoda a fost utilizată și perfecționată în Clinica de Endocrinologie Cluj-Napoca.

După sacrificare au fost recoltate tibiile șobolanilor din cele 3 loturi.Tibiile au fost uscate și cantarite și s-a determinat conținutul de calciu și magneziu din tibia uscată, calcinată la 600 grade Celsius.Dozările de calciu și magneziu s-au efectuat la spectrofotometru cu absorbție atomică la lungimea de undă 421 nm pentru calciu și respectiv 284 nm pentru magneziu.Densitatea osoasă s-a calculat prin raportarea masei (mg) la volum (cm³).Măsurarea volumelor osoase s-a făcut cu un platismometru digital.

Descrierea loturilor:

Lotul I (martorii)

A cuprins martorii:10 șobolani femele cu greutatea de 180-200 g fiecare, ce au fost sacrificați după 21 zile

Lotul II (IMO)

A fost format din 15 animale (șobolani femele) cu greutatea 180-200 g fiecare la care s-a indus IMO prin metoda descrisă. Sacrificarea s-a făcut după 21 zile.

Lotul III (IMO+P)

Acest lot a cuprins 15 animale (șobolani femele) cu greutatea între 180-200 g, la care s-a injectat intravenos înainte cu 3 zile pamidronat, după care s-a indus IMO.Animalele au fost sacrificate după 21 zile.

Pamidronatul disodic (Aredia) a fost administrat intravenos în doză unică de 0,15 mg.

Analiza statistică

Rezultatele au fost exprimate în media \pm deviația standard (DS) a valorilor individuale.Mediile au fost comparate cu ajutorul testului t-Student.

Rezultate

Rezultatele demonstrează o tendință de reducere a ritmului de creștere în greutate atât la animalele cu IMO cât și la cele cu IMO tratate cu pamidronat, însă fără să apară o diferență semnificativă între cele 3 loturi.

Tabel 1:valorile medii ale greutateților animalelor martor, celor cu IMO și celor cu IMO + P la sfârșitul experimentului și comparația lor statistică

Nr.	Loturi	Greutatea (g)
1	Lot martor	225±25,71
2	IMO	202,53±30,8
3	IMO + P	199,28±37,06
p 1 comparativ cu 2		0.069
p 1 comparativ cu 3		0,057
p 2 comparativ cu 3		0,8

Tabel 2: valorile medii ale conținutului de calciu (mg/100mg os) din oasele recoltate la animalele martor, cele cu IMO și la cele cu IMO+P și comparația lor statistică

Nr.	Loturi	Ca (mg/100 mg os)
1	Lot martor	28,37±0,78
2	IMO	22,50667±0,91
3	IMO + P	25,68±0,71
p 1 comparativ cu 2		<0,001*
p 1 comparativ cu 3		<0,001*
p 2 comparativ cu 3		<0,001*

p* = p<0.05

Valorile obținute au confirmat o scădere semnificativă a conținutului de calciu în tibiile recoltate de la lotul cu IMO și de la lotul cu IMO + P. Astfel, față de media lotului martor de 28,3±0,7 mg/100 mg os uscat la 3 săptămâni de la inducerea prin inflamație a procesului osteopenic, conținutul de calciu a scăzut la o medie de 22,5±0,9 mg/100 mg os demonstrând o scădere semnificativă statistic față de lotul martor. Administrarea pamidronatului cu 3 zile înainte de inducerea procesului inflamator a dus la încetinirea procesului de pierdere a calciului osos, valorile medii obținute fiind de 25,6±0,7 mg/100 mg os. Aceste valori sunt semnificativ mai mici față de lotul martor, dar în același timp sunt mai mari față de lotul IMO, indicând un proces de încetinire a pierderii de calciu osos sub efectul pamidronatului.

Tabel 3: valorile medii ale conținutului de magneziu (mg/g os) din oasele recoltate de la animalele martor, cele cu IMO și la cele cu IMO + P și comparația lor statistică

Nr.	Loturi	Mg (mg/g os)
1	Lot martor	2,23±0,15
2	IMO	1,6±0,1
3	IMO + P	1,99±0,14
p 1 comparativ cu 2		<0,001*
p 1 comparativ cu 3		<0,001*
p 2 comparativ cu 3		<0,001*

p* = p<0.05

Conținutul osos de magneziu a scăzut de asemenea atât la lotul IMO cât și la cel cu IMO tratat cu pamidronat (IMO + P). Media conținutului osos de magneziu la lotul martor a fost de 2,23±0,1 mg/g os uscat. După inducerea osteopeniei valoarea medie a

scăzut la $1,6 \pm 0,1$ mg/g os (lotul IMO), iar după administrarea de pamidronat s-a constatat de asemenea o scădere semnificativă la $1,99 \pm 0,1$ mg/g os. Scăderea s-a menținut semnificativă față de lotul martor. La lotul tratat cu pamidronat valorile conținutului de magneziu au fost semnificativ mai mari decât la lotul IMO.

Tabel 4: mediile valorilor densităților osoase la animalele martor, cele cu IMO și la cele cu IMO+P și comparația lor statistică

Nr.	Loturi	Densitate osoasă (g/cm ³)
1	Lot martor	$1,29 \pm 0,024$
2	IMO	$1,17 \pm 0,023$
3	IMO + P	$1,22 \pm 0,038$
p 1 comparativ cu 2		<0,001*
p 1 comparativ cu 3		<0,001*
p 2 comparativ cu 3		<0,001*

p* = p<0.05

Controlul densității osoase ca parametru de integritate structurală a arătat valori de $1,29 \pm 0,02$ g/cm³ la lotul martor și de $1,17 \pm 0,02$ g/cm³ la lotul IMO. Administrarea de pamidronat a încetinit scăderea densității osoase, media fiind de $1,22 \pm 0,03$ g/cm³. Și aceste valori diferă semnificativ față de lotul martor, dar și față de lotul IMO în sensul încetinerii semnificative a pierderii de masă osoasă după tratament cu pamidronat.

Discuții

Față de alte metode care au fost utilizate pentru inducerea osteopeniei experimentale (12,13,14,15,16) metoda inițiată de Minne (7) duce la o pierdere rapidă în câteva săptămâni a structurii osoase cu apariția osteopeniei și a pierderilor semnificative de calciu și magneziu din os. De asemenea s-a constatat reducerea semnificativă a densității osoase așa cum a rezultat din datele experimentale obținute.

Administrarea de pamidronat a dus la încetinirea procesului de liză osoasă. Osteopenia produsă inflamator se realizează printr-un mecanism diferit față de osteoporoza hormonoprivă și anume prin activarea citokinelor. Rezultatele obținute cu pamidronat asupra încetinerii osteolizei pot fi atribuite unui mecanism citoreductor și citomodulator prin hipersecreție de citokine (interleukina II sau prostaglandine).

Rezultatele limitate în ceea ce privește împiedicarea osteolizei din osteoporoză pot fi apropiate de cele clinice, dar administrarea de pamidronat a dus la rezultate modeste în tratamentul mastocitozei sistemice cu pierderi osoase importante (3). Ultimele au de asemenea un alt mecanism de producere prin activarea citokinelor (17).

Pierderile de magneziu din oase paralel cu cele de calciu confirmă încă o dată rolul pe care îl joacă ionul de magneziu în menținerea homeostaziei osoase.

Concluzii

În concluzie pamidronatul, din seria bifosfonaților, a redus semnificativ procesul de osteoliză declanșat printr-un proces inflamator, pledând pentru acțiunea sa mult mai complexă în prevenția și tratamentul osteoporozei.

Bibliografie

1. LAROCHE M, BRET J, BROUCHET A, MAZIÈRES: clinical and densitometric efficacy of the association of interferon alpha and pamidronate in the treatment of osteoporosis in patients with systemic mastocytosis. *Clin Rheumatol.*2007;26:242-243
2. RECKER R.R, WEINSTEIN R.S, CHESNUT III C.H, SCHIMMER R.C, MAHONEY P, HUGHES C, BONVOISIN B, MEUNIER P.J: Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporos Int.*2004;15: 231-237.
3. MINNE H.W. et. al: Pamidronate is effective in the treatment of osteoporosis in men due to systemic mastocytosis: a prospective, controlled study *Osteoporos Int(Suppl 2).*2000;11:190
4. MARSHALL A, KAVANAGH R.T, CRISP A.J: The effect of pamidronate on lumbar spine bone density and pain in osteoporosis secondary to systemic mastocytosis. *Br J Rheumatol.*1997;36:393-396
5. BRUMSEN C, HAMDY N.A, PAPAPOULOS S.E: Osteoporosis and bone marrow mastocytosis: dissociation of skeletal responses and mast cell activity during long-term bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res.*2002;17:567-569.
6. VALENT P et. al.: Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis:state of the art. *Br J haematol;*122(5):695-717.
7. MINNE H.W, PFEILSCHIFTER J, SCHARLA S, SONJA MUTSCHELKNAUSS, SCHWARTZ A, KREMPIEN B, ZIEGLER R: Inflammation-Mediated Osteopenia in the Rat: A New Animal Model for Pathological Loss of Bone Mass. *Endocrinology.*1984; 115;1:1-5.
8. GOZARIU L, ORBAI P, DUMITRU E, CRISTINA GHERVAN, VLADUTIU T, LOPEZ A, CARMEN BLENDEA, SARAMEL –COMSA T: Modificari hormonale in osteopenia indusa inflamator la sobolani. *Revista Romana de Osteoporoza.*1997;1;1,18-21
9. ORBAI P, SANDOR V, GOZARIU L, CARMEN BLENDEA, MANUELA STRAMBU: The influence of estrogen and calcitonin on the evolution of inflamation-mediated osteopenia in rats;in volumul *Diagnostic si tratament in patologia tiroidiana.* Osteoporoza.Ed Apolonia, Iasi, 1995.
10. SIMONA JUTEA, ORBAI P, CRISTINA GHERVAN, ILEANA DUNCEA, GOZARIU L: Glucocorticoids increase inflammation-mediated osteopenia in the rat. *Acta Endocrinologica.*2006;II;1:11-18.
11. SIMONA JUTEA, ORBAI P, CRISTINA GHERVAN, CARMEN GEORGESCU, ILEANA DUNCEA, GOZARIU L: Influenta glucocorticoizilor asupra structurii corticosuprarenalei in stresul indus inflamator. *Clujul Medical.*2006;LXXIX;1:88-94.
12. COLIN E.M, G.J. C.M. van den BEND von AKEN, BOURMAN C.J, BISKENHAGER J.C, POLS HAP, JPTM van LEUVEN: Estrogen suppletion and calcium homeostasis on the rat. *Bone .*1997;20;4:84 S
13. GOULDING A, GOLD E:A new way to induce estrogen deficiency osteopenia in the rat:comparison of the effects of surgical ovariectomy and administration of the LHRH agonist on bone resobtion and composition. *J Endocrinol.*1989;121:293-298.
14. IWANKIEWICZ G, KOSOWSKA B:Influence of sex hormones on magnesium and calcium levels in gonadectomized rats. In vol. *Magnesium*, ed. S. Golf, J.L.&London,1993.
15. LINDSAY R:Sex hormones in pathogenesis and prevention of osteoporosis.In vol. *Osteoporosis Etiology, Diagnosis and Management.*1988:333-359.
16. SIMON M.R:The rat as an animal model for the study of senile idiopathic osteoporosis. *Acla Anal (Basel).*1984:119(4).

17. BRUNEL V et. al.: *Interferon alpha and pamidronate :a useful combination in the treatment of osteoporosis and systemic mastocytosis*. Presse Med.1998;27(2):64.

The Osteoprotective Influence of Pamidronate Over the Evolution of Inflammatory-Induced Osteopenia

C. L. VOIA, P. ORBAI, L. GOZARIU, ILEANA DUNCEA

Summary

The disodium pamidronate of the biphosphonate series has a strong osteoprotective action. The rapid induction of osteopenia through non-specific inflammation in rats results in the significant decrease of the mineral bone density together with the loss of calcium and magnesium from the bone structures. Our aim is to observe the effect of pamidronate over the evolution of the inflammatory-induced osteopenia.

Three research lots have been established: a witness lot, an IMO lot and an IMO lot treated with pamidronate 0,15 mg administered in a single dose three days before the IMO induction. The IMO lot presented a significant loss of the bone density and of the level of calcium and magnesium in the bone.

The administration of pamidronate has significantly reduced the osteolytic effect within the process of the inflammatory-induced osteopenia. The reduction of the process of bone resorption has been partial, as only a part of the inflammatory induced bone mass loss has been reduced.

In conclusion, pamidronate has partially prevented the evolution of the process of inflammatory-induced osteopenia, without stopping it.

Key words: experimental osteopenia, pamidronate

APLICAȚIE SOFTWARE DE DIAGNOSTICARE A TULBURĂRILOR DE DISPOZIȚIE, BAZATĂ PE ALGORITMI DE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ

¹C. PENCIU, ²V. ZDRENGHEA, ³P. KOVACS, ⁴OANA OSTACE

¹Spitalul Clinic de Adulți, Cluj-Napoca;

²UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca;

³S.C."SOFT EXPRESS" s.r.l.;

⁴Spit.Jud.Cluj-Napoca

Rezumat

Autorii au urmarit realizarea unei aplicații software de diagnosticare medicală folosind algoritmi de inteligență artificială bazați pe rețele neuronale, aplicație capabilă să dignosticeze tulburările de afectivitate.

Acest proiect are o parte medicală si o parte informatică. Partea medicală conferă informațiile necesare realizării bazei de date de antrenament, iar partea informatică cuprinde atat baza de date in sine cat si aplicația software.

Baza de date de antrenament a fost realizată pe baza unor cazuri pur teoretice, necesare pentru învățarea rețelei.

Aplicația in urma antrenării cu această bază de date este capabilă să diagnosticheze un set de zece tulburări de afectivitate cu o rată de succes de peste 85%.

Cuvinte cheie: *diagnostic medical, inteligență artificială*

Introducere

Oamenii de știință au încercat mereu crearea unui "creier electronic", iar cu ajutorul computerelor care devin tot mai capabile, medicii au sperat realizarea unor sisteme care să îi asiste sau să îi supravegheze în practica lor.

Astfel, în zilele noastre informaticienii au creat sisteme inteligente care ajută la prescrierea medicamentelor, precum și în laboratoare, unități de învățământ, supraveghere clinică, sau în zone cu o densitate mare de date precum secțiile de terapie intensivă.

Obiective

Ne-am propus in acest context crearea unui sistem software de diagnosticare medicală folosind algoritmi de inteligență artificială bazați pe rețele neuronale. Această aplicație se dorește a fi o alternativă de diagnostic electronic al tulburărilor de afectivitate.

Material si metodă

In realizarea acestei aplicații s-a mers pe două direcții: o direcție medicală si o direcție informatică.

Latura medicală a acestui proiect a constat în studiul și extragerea trăsăturilor definitorii fiecărei afecțiuni din cadrul tulburărilor de afectivitate. În acest sens, s-a recurs la ajutorul Manualului de Diagnostic și Statistică a Tulburărilor Mentale IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition).

Latura informatică constă în aplicația software care se prezintă sub forma unui test cu două variante de răspuns (DA/NU); și o bază de date care permite gestionarea pacienților.

Concomitent cu realizarea aplicației software, s-a construit și o bază de date folosită la antrenarea rețelei. Cazurile cuprinse în această bază de date sunt teoretice, iar de corectitudinea și rigurozitatea lor depinde succesul aplicației. Baza de date a avut în componență o sută de cazuri, la care s-au adăugat pe parcursul testelor încă aproximativ douăzeci.

Cazurile noi pot fi introduse fie direct în baza de date atașată aplicației, fie direct în aplicație cu ajutorul interfeței grafice deținută de aceasta.

Aplicația este capabilă ca dintr-un set de patruzeci și cinci de întrebări să diagnosticheze un set de zece tulburări de dispoziție plus starea de sănătate.

Aplicația software se prezintă sub forma unui program ce poate fi rulat sub sistemul de operare Windows XP.

Aplicația are o interfață grafică prietenoasă, fiind astfel ușor de folosit.

În componența acestei aplicații există trei ferestre principale:

Prima fereastră se prezintă sub forma unei foi de observație, în cadrul căreia pot fi introduse date despre pacienți, precum: nume, prenume, vârsta, domiciliu, diagnostic.

The screenshot displays the PsiNet application window. The title bar reads 'PsiNet' and the menu bar includes 'Sistem', 'Cazuri', and 'Ajutor'. On the left, there is a navigation pane with buttons for 'Vizualizare', 'Date generale', 'Questionar', 'Antrenare', and 'Antrenare'. The main area is divided into two tabs: 'Date generale' (selected) and 'Questionar'. Under the 'Date generale' tab, there is a 'Pacient' section with the following fields: 'Nume' (Iovanas), 'Prenume' (Gevila), 'Data nasterii' (9/18/1948), 'Domiciliu' (Nesaud), 'Profesia' (agent asigurat), 'Diagnostic' (tulburare maniacala), and 'Diagnostic automat' (2162 - tulburare maniacala, 1795 - tulburare depresiva majora). To the right of these fields is an empty 'Observati' (Observations) text area.

A doua fereastră conține lista de întrebări din test, care reprezintă de fapt datele de intrare ale aplicației:

PsiNet

Sistem Cazuri Ajutor

Vizualizare

Nume: Cosma Anica

Date generale Chestionar

40	anxiolitice si alte substanțe sau substanțe necunoscute? Actuala simptomatologie survine in cadrul utilizării uneia dintre următoarele medicamente: anestezice, analgezice, anticolinergice, anticonvulsivante, medicamente antiparkinsoniene, antituberculoase, cardiace, anticoncepționale orale, medicamente psihotrope (antidepresive, benzo-diazepine, antipsihotice, disulfiram), relaxante musculare, steroizi și sulfonamide?	Nu
41	Simptomele de încadrează în cursul unei perioade de 2 ani?	Da
42	Pacientul are în antecedente un episod depresiv major?	Nu
43	Pacientul are în antecedente un episod maniacal ?	Nu
44	Pacientul are în antecedente un episod mixt?	Nu
45	Pacientul are în antecedente un episod hipomaniacal?	Da

Adauga raspunsuri

Cea de-a treia fereastră conține meniul de antrenare a rețelei neuronale:

PsiNet

Vizualizare

Date generale

Chestionar

Antrenare

Antrenare

Antrenare Rețea Neuronala

Info: Antrenarea se face pe un set de 112 pacienți cu 45 întrebări.
Rezultate posibile: 11

Configurare rețea neuronală:

Tip rețea: Feed-Forward Back Propagation

Numar iteratii: 1000

Numar nivele rețea: 3

Start antrenare

Progres

Eroarea medie: 348,484987024185

Adaugare pacient 92.
Adaugare pacient 93.
Adaugare pacient 94.
Adaugare pacient 95.
Adaugare pacient 96.
Adaugare pacient 97.
Adaugare pacient 98.
Adaugare pacient 99.
Adaugare pacient 100.
Antrenare Rețea

Rețeaua neuronală folosită în această aplicație este o rețea de tipul Feed-Forward Back Propagation.

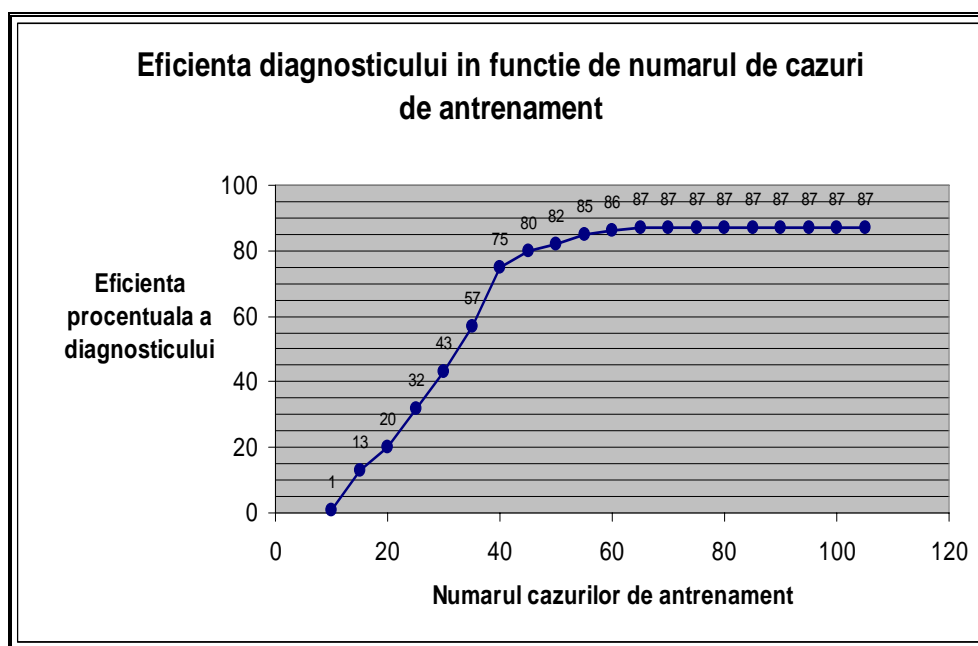
Din punct de vedere structural, această rețea este cu 3 nivele. Formula acestei rețele este: 45-45-22-11. Aceste cifre se referă la numărul de neuroni aflați pe fiecare nivel, astfel :

- intrările rețelei sunt în număr de 45 (echivalente cu numărul întrebărilor din test)
- a două cifra 45 precum și a treia, 22 reprezintă nivele ascunse ale rețelei
- cifra 11 reprezintă numărul de ieșiri (numărul de afecțiuni ce pot fi diagnosticate).

Rezultate și discuții

În demonstrarea eficienței rețelei s-a efectuat următorul test:

S-a antrenat rețeaua cu un număr crescător de cazuri, astfel dorind să se urmărească eficiența sa prin intermediul procentului de diagnostice corecte.



Datele obținute în urma acestui test au fost reprezentate în graficul de mai sus.

Din acest grafic, se poate observa creșterea eficienței aplicației în funcție de numărul cazurilor de antrenament.

Concluzii

1. Acest gen de software medical bazat pe teoria rețelelor neuronale, poate fi implementat și în alte ramuri ale medicinei doar prin simpla modificare a bazei de date de antrenament. Desigur, aplicația are limitările sale date de arhitectura programului software, care suportă maxim 45 de date de intrare și 11 ieșiri. Dar pornindu-se de la o astfel de structură se pot construi modele similare.
2. Exemplul realizat în acest proiect doarește să atragă atenția asupra unei noi metode de asistare a diagnosticului medical.
3. Astfel de aplicații pot fi extinse și introduse în rutina zilnică a secțiilor clinice.

Bibliografie

1. Alspector, J., Allen, R. B., Hu, V., and Satyanarayana, S. - Stochastic learning networks and their electronic implementation. In Anderson, D. Z., editor, *Neural Information Processing Systems*, American Institute of Physics, Denver, Colorado, 1987, pages 9-21
2. Coiera Enrico: *Guide to Health Informatics* 2nd Edition. <http://www.coiera.com/bk-pref.htm>
3. Howard, R. A. - Microrisks for medical decision analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 1989; 5:357-370
4. Michalski, R. S., Carbonell, J. G., and Mitchell, T. M., editors - *Machine Learning: An Artificial Intelligence Approach*, volume 2. Morgan Kaufmann, San Mateo, California, 1986
5. Stuart Russell, Peter Norvig: What Is AI?, in *Artificial Intelligence a Modern Approach*, Prentice Hall Series in Artificial Intelligence, 2002, part 1, pag.1-4
6. Stuart Russel, Norvig Peter, *Artificial Intelligence: A Modern Approach*, <http://aima.cs.berkeley.edu/>
7. Todean Gavril, Costeiu Mircea, Giurgiu Mircea: Neuronul artificial, in *Rețele neuronale*, Editura Microinformatica, Cluj-Napoca, 1994, pag. 13-16

Software application for mood disorders diagnose based on the artificial intelligence algorithms

C. PENCIU, V. ZDRENGHEA, P. KOVACS, OANA OSTACE

Abstract

The authors have created a medical diagnosis software application using artificial intelligence algorithms based on the neural network theory. This application is being capable to diagnose the mood disorders.

This project consists of a medical and an informatical part. The medical part supplies the information used to create the training database and the informatical part contains the database and the software application.

The training database was created using theoretical cases, which were important in the learning phase of the neural network creation.

After the training using the database, the application is capable to diagnose a number of ten mood disorders, being scored over 85%.

Key words: medical diagnosis, artificial intelligence.

Cazuri clinice

INTERVENȚII CHIRURGICALE MULTIPLE PENTRU EXTIRPAREA METASTAZELOR DE MELANOM MALIGN

C. IANCU, F. ZAHARIE, L. MOCAN, O. BĂLĂ, D. TODEA-IANCU, L. VLAD

Clinica Chirurgie III, UMF 'Iuliu Hatieganu' Cluj-Napoca

Rezumat

Vă prezentăm observația clinică a unui pacient de 49 de ani cu multiple metastaze de melanom malign apărute la 9 ani de la extirparea tumorii primare. Pacientul a fost supus la 5 intervenții chirurgicale pentru extirparea a zeci de metastaze epiploice, peritoneale, splenice, renale, enterale, ganglionare, subcutanate, cutanate. La 6 ani de la prima intervenție pentru extirpare a metastazelor de melanom pacientul este în viață fără semne de boală.

Cuvinte cheie: melanom, metastaze, rezecție, prognostic

Introducere

În prezent melanomul este una dintre bolile neoplazice cele mai intens studiate. Unul dintre motivele acestui mare interes acordat melanomului este că în ultimele decenii s-a observat o creștere accentuată a incidenței sale. Din fericire, această creștere a incidenței nu a fost însoțită de o creștere corespunzătoare a ratei de mortalitate, dar prognosticul bolii rămâne totuși rezervat, acest lucru fiind datorat în mare parte întârzierii diagnosticului. Metastazarea lui tinde să se facă tot mai mult pe calea circulației sangvine, melanomul malign fiind cunoscut pentru abilitatea de a metastaza în orice organ sau țesut. Experiența ultimilor ani a demonstrat că tratamentul chirurgical corect aplicat în cazul melanomului incipient dar și în cazul melanomului metastatic duce la creșterea ratei de supraviețuire (1) (2).

Inițial mai puțin frecvent, melanomul malign a devenit rapid o problemă majoră de sănătate pe plan mondial. Tratamentul chirurgical al melanomului metastatic s-a dezvoltat odată cu creșterea experienței operatorii în centre specializate și prin evoluția anesteziei și terapiei intensive, ceea ce a determinat o morbiditate și o mortalitate acceptabilă în rezecțiile chirurgicale extensive (3).

Prezentare de caz

Pacient în vârstă de 49 de ani din mediul urban se internează în mai 2001 pentru astenie, fatigabilitate, inapetență, scădere ponderală importantă (8kg în decurs de 1 lună). Pacientul descrie și apariția în urmă cu aproximativ 5 ani a unei formațiuni nodulare nedureroase situată subcutanat presternal. Din antecedentele personale

patologice reținem o intervenție chirurgicală în 1992 pentru un nev pigmentar cutanat în regiunea interscapulovertebrală (fără a dispune de documentația medicală).

În urma investigațiilor (ecografie, colonoscopie, tomografie computerizată abdominală) s-a decelat prezența unei tumori intraperitoneale la nivelul hipocondrului stâng.

La examenul obiectiv se evidențiază prezența unei formațiuni tumorale situate subcutanat presternal de aproximativ 3-4 cm, consistență ușor crescută, suprafață netedă, mobilă față de planurile profunde, nedureroasă la palpare. Explorările biologice nu au relevat modificări patologice.

Se intervine chirurgical în 23.05.2001, intraoperator se decelează la nivelul ligamentului gastrocolic o formațiune tumorală de aproximativ 15-16 cm de culoare brun-cenușie bine vascularizată, aderentă strâns de țesuturile înconjurătoare, consistență crescută, parțial necrozată și multiple formațiuni tumorale de dimensiuni mici 1-2 cm cu același aspect diseminate în întregul epiplon, ligamentul gastrocolic, hilul splinei; formațiune tumorală cu aceleași caracteristici de aproximativ 1 cm la nivelul peretelui abdominal anterior peritoneal, formațiune tumorală bine delimitată de aproximativ 3-4 cm presternal subcutanat. Se practică omentectomie, splenectomie, extirparea tumorilor intraperitoneale și a tumorii peritoneale, extirparea tumorii presternale. Rezultatul histopatologic decelează aspect de melanom malign pe toate piesele de rezecție. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă cu externare la 7 zile postoperator. Pacientul a fost îndrumat către Institutul Oncologic unde în urma consultului nu se indică tratament adjuvant.

Pacientul se reinternează în 15.11.2001 pentru apariția unei formațiuni tumorale de aproximativ 3/4 cm la nivelul plăgii postoperatorii. Se intervine chirurgical și se evidențiază metastază parietală la nivelul cicatricei mediane xifoombilicale, multiple metastaze cu dimensiuni cuprinse între 0,5-2 cm situate la nivelul peritoneului visceral (mezenteric) și peritoneului parietal de consistență crescută, culoare brun-cenușie, relativ bine delimitate; se stabilește diagnosticul de metastaze multiple peritoneale viscerale și parietale de melanom malign, se practică extirparea acestor formațiuni tumorale (metastazectomie multiple). Rezultatul histopatologic relevă aspect de melanom malign atât pe fragmentele intraperitoneale cât și pe fragmentul de rezecție de la nivel parietal. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă cu externare în ziua 4 postoperator.

Pacientul se internează din nou în Clinica Chirurgie III în 14.08.2002 cu tablou clinic al unei colecistite acute litiacică confirmată ecografic. Intraoperator se stabilește diagnosticul de colecistită gangrenoasă litiacică, se găsesc 3 formațiuni tumorale de aproximativ 3 mm la nivelul ligamentului falciform care se extirpă pentru examen histopatologic, restul viscerelor abdominale oferă relații normale, se practică colecistectomie retrogradă. Rezultatul histopatologic relevă aspect de colecistită gangrenoasă fără malignitate, 3 noduli fibromatoși cu granuloame inflamatorii cronice de corp străin, fără malignitate. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă cu externare în ziua 8 postoperator.

În perioada 2002-2005 pacientul nu prezintă acuze, controalele periodice efectuate nu au decelat leziuni patologice.

La începutul lunii martie 2005 prezintă astenie, fatigabilitate, inapetență, scădere ponderală, la examenul ecografic de control se decelează o formațiune tumorală renală dreaptă de aproximativ 5 cm, motiv pentru care se internează în data de 28 03 2005. Se intervine chirurgical, intraoperator se decelează prezența unei metastaze de aproximativ 4 cm la nivelul seroasei primei anse jejunale care nu invadează lumenul, metastaze multiple diseminate de aproximativ 0,3-1 cm la nivelul seroasei, ileonului terminal, mezenterului, sigmoidului, peritoneului parietal; metastază voluminoasă de aproximativ 5/4 cm la nivelul rinichiului drept în porțiunea centrală care nu depășește capsula. Se practică enterectomie cu anastomoză jejunojejunală T-T, extirparea

metastazelor peritoneale viscerale și nefrectomie dreaptă. Rezultatul histopatologic relevă aspect de metastaze de melanom malign la nivelul tuturor leziunilor extirpate. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, se externează în ziua 7 postoperator.

Pacientul se reinternează în 02.08.2005 pentru apariția unei formațiuni tumorale subcutanate de aproximativ 2/2 cm în regiunea scapulară dreaptă interpretată ca metastază subcutanată de melanom. Se intervine chirurgical și se practică extirparea metastazei. Rezultatul histopatologic confirmă diagnosticul de metastază de melanom malign. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, se externează la 2 zile postoperator.

La indicația medicului oncolog pacientul efectuează în 02.11.2005 o tomografie cu emisie de pozitroni (PET) care relevă prezența unei adenopatii inghinale drepte interpretată în context ca posibilă metastază ganglionară de melanom.

Se internează în clinica noastră în 30.11.2005 (F.O. 29325). Ecografic se evidențiază 2 formațiuni limfoganglionare la nivelul triunghiului Scarpa drept și 1 formațiune ganglionară la nivelul triunghiului Scarpa stâng. Se intervine chirurgical în 30 11 2005; intraoperator se decelează 3 metastaze limfoganglionare de melanom în triunghiul Scarpa drept de aproximativ 0,2; 0,5; 1,5 cm și multiple metastaze limfoganglionare de 0,2-0,3 cm în triunghiul Scarpa stâng; se stabilește diagnosticul de metastaze limfoganglionare în triunghiul Scarpa bilateral de melanom malign, se practică limadenectomie din triunghi Scarpa bilateral. Rezultatul histopatologic relevă aspect de metastaze de melanom în 3 limfonoduli recoltați din triunghiul Scarpa drept și în 2 limfonoduli din cel stâng. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, se externează în ziua 5 postoperator.

În prezent bolnavul nu prezintă nicio acuză, controalele periodice din perioada 2005-2007 nu au evidențiat leziuni.

Discuții

Melanomul malign a fost definit ca o neoplazie a sistemului melanocitar întâlnită frecvent la nivelul pielii unde sistemul este cel mai bine reprezentat. Melanomul reprezintă 1-3 % din totalitatea tumorilor maligne, între tumorile maligne cutanate are o frecvență de aproximativ 7%. Boala este foarte rară la copii, vârsta de maximă incidență este între 40 și 50 de ani, cu o ușoară predominanță a sexului masculin. Factorii etiologici ai apariției melanomului sunt reprezentați de nevi melanocitari preexistenți, expunerea la radiațiile ultraviolete, traumatisme, virusuri, ereditar.

Tumora primară este localizată la nivel cutanat în cele mai multe cazuri, la nivelul mucoaselor (anorectală, genitourinară, căi aerodigestive superioare), ocular, mamar, mediastinal (1) (2) (3). Există cazuri descrise în literatură cu tumoră primară necunoscută (4).

Metastazarea melanomului malign tinde să se facă mai mult pe calea circulației sangvine cu toate că debutul diseminării tumorale, ca de altfel în marea majoritate a tumorilor maligne se face pe calea limfatică(1) (3). Melanomul malign este cunoscut pentru abilitatea de a metastaza în orice organ sau țesut. Aproximativ 25 % din cazuri prezintă recurență locoregională. Cele mai obișnuite sedii inițiale de metastazare sunt reprezentate de tegument, țesut celular subcutanat și ganglionii limfatici, la 42-59 % din pacienți după unele studii. Cele mai comune sedii viscerale de metastazare sunt plămânul, creierul, ficatul, tractul gastrointestinal și osul (5).

Tratamentul de elecție a tumorii primare este cel chirurgical, majoritatea cazurilor de melanom malign sunt vindecate printr-o excizie a tumorii primare singure. Factorii predictivi ai recurenței locale includ localizarea anatomică, grosimea tumorii primare, ulcerarea, vârsta (6). Îndepărtarea nodulilor santinelă scad incidența recurenței locale dar nu influențează metastazarea la distanță, aceasta realizându-se pe cale sangvină (7).

Odată ce melanomul s-a răspândit la distanță, supraviețuirea medie este de 7-8 luni iar la 5 ani sub 5% (8). Acest prognostic a rămas relativ neschimbat în ultimii 30 de ani reflectând în continuare o terapie neadecvată a melanomului, abordarea nechirurgicală a metastazelor fiind în general nesatisfăcătoare. Răspunsul la chimioterapia convențională este rar complet iar rata de supraviețuire la 5 ani este în general sub 5% (9). Rezultatele terapiei biologice cu IL-2 sunt și ele dezamăgitoare; răspunsuri la bioterapie combinată este mai mare dar durabilitatea pe termen lung rămâne sub semnul întrebării iar toxicitatea este mai ridicată (10) (11).

Un factor important de prognostic este locul inițial al metastazelor și numărul de organe și țesuturi ce conțin metastaze. Supraviețuirea medie la 5 ani scade progresiv prin implicarea pielii și țesutului subcutanat, noduli limfatici la distanță, tract gastrointestinal, plămân, os, ficat și creier, cea medie variază între 4 și 15 luni. Intervalul liber de boală înaintea apariției metastazelor la distanță și stadiul bolii înaintea diseminării la distanță au de asemenea semnificație prognostică (12).

Majoritatea pacienților au inițial metastaze limitate la una sau două organe. Pot trece mai multe luni până la ani înainte ca acești pacienți să dezvolte metastaze în alte organe. Aceasta sugerează că metastazele inițiale, mai degrabă decât tumora primară reprezintă sursa metastazelor următoare (13).

Este necesar pe lângă metodele imagistice și radiologice clasice dezvoltarea imaginilor tehnice sofisticate cum ar fi computer tomografie, tomografie cu emisie de pozitroni (PET) care fac o mai bună diferențiere între metastazele unice sau multiple (cu rezoluție de 5 mm) și care permit planificarea unei intervenții chirurgicale pentru rezecția tuturor locațiilor metastatice (14) (15) (16) (17).

Tratamentul de elecție al melanomului malign metastatic este cel chirurgical. Majoritatea pacienților au inițial metastaze la un singur organ, iar rezecția metastazelor inițiale poate întârzia sau împiedica apariția metastazelor secundare. Pacienții care dezvoltă recurență după metastazectomia inițială pot beneficia de rezecție secundară (18). În final, dacă tratamentul chirurgical nu dă rezultate pacientul rămâne un candidat pentru chimio și bioterapie. Prin tratamentul chirurgical al melanomului metastatic a crescut mult rata de supraviețuire la 5 ani la 15-30 % (19).

Pielea, țesutul celular subcutanat și nodulii limfatici sunt printre cele mai frecvente locații ale melanomului metastatic (20). Rezultate excelente au fost obținute prin excizie chirurgicală a acestor metastaze, mai ales când există leziuni izolate și în număr mic. Mulți pacienți necesită rezecții repetate dar durata medie a supraviețuirii la acești pacienți este de 2 ani (21).

Incidența metastazelor pulmonare se apropie de cea a metastazelor cutanate, ganglionare și țesut celular subcutanat. În general sunt asociate cu o mai mare supraviețuire decât alte sedii viscerale, sunt frecvent multiple și bilaterale și se pot asocia cu metastaze ganglionare hilare și mediastinale (22). Metastazectomiile pulmonare oferă o creștere a supraviețuirii la pacienții atent selectați, rata de supraviețuire la 5 ani fiind de 20-39 % (22) (23).

Între 10 și 60 % din pacienții cu melanom metastatic prezintă metastaze cerebrale evidente clinic, acestea fiind răspunzătoare pentru 20-54 % din decesele prin melanom (24). Diagnosticul metastazelor cerebrale prin creșterea utilizării de rutină a RMN este important deoarece supraviețuirea medie este de aproximativ 1 lună fără tratament, 2 luni cu tratament cu corticosteroizi și 6 luni după rezecție chirurgicală. Deși succesul pe termen lung este neobișnuit câțiva pacienți au trăit 5 sau mai mulți ani după intervenția chirurgicală (25). Cea mai frecventă metodă de paliativ la pacienții cu metastaze cerebrale multiple este iradierea cerebrală totală. Aceasta a îmbunătățit simptomatologia la 2/3 din pacienți, dar din păcate supraviețuirea medie după radiația creierului este de doar 3,5 luni (26). Metastazele măduvei spinării sunt relativ rare și dificil de tratat, se poate tenta decompresia chirurgicală, radioterapie și doze mari de corticosteroizi, în general cu rezultate nesatisfăcătoare (27).

Chiar dacă la nivelul tractului gastrointestinal pot să apară metastaze solitare de melanom, fiecare sediu afectat prezintă de obicei mai multe leziuni. Se pare că frecvența metastazelor de tract gastrointestinal este mult mai mare (60% pe studii necroptice), majoritatea fiind asimptomatice (98%) (28). Metastazele tractului gastrointestinal sunt de obicei asociate cu boala diseminată și o supraviețuire medie de 5-11 luni. Supraviețuirea după excizia chirurgicală a acestor metastaze poate varia larg (2-20 ani). Cea mai frecventă localizare la nivelul tractului gastrointestinal este intestinul subțire, iar cele mai frecvente intervenții sunt rezecțiile de intestin subțire cu morbiditate și mortalitate scăzute postoperatorii și supraviețuiri de până la 18 % la 5 ani (29). Tratamentul chirurgical poate reprezenta și o măsură paliativă pentru complicații acute ca și obstrucție, perforație, hemoragie, invaginație. Operații extinse cum ar fi esogastrectomie, gastrectomie subtotală sau duodenopancreatectomie cefalică au avut succes dar trebuie utilizate doar când se așteaptă o bună supraviețuire pe termen lung (30) (31).

Pacienții cu metastaze hepatice de melanom au o speranță de viață de 2-4 luni, rezecția chirurgicală crescând supraviețuirea medie la 28 de luni însă supraviețuirea la 5 ani este o excepție. Pacienții cu metastaze hepatice multiple pot beneficia de tratament paliativ prin ablație cu radiofrecvență sau criochirurgie (32) (33). Metastazele izolate la nivelul veziculei biliare au fost tratate cu succes prin colecistectomie iar cele ale căii biliare principale distală sau cefalică pancreatică prin duodenopancreatectomie cefalică (34) (35).

Metastazele splenice tratate prin splenectomie oferă o supraviețuire medie de 27,6 luni (36).

Pacienții cu metastaze osoase au o supraviețuire medie de 4-6 luni. Metastazele osoase pot beneficia de amputații, stabilizare chirurgicală a fracturilor patologice, laminectomie decompresivă (în cazul fracturilor vertebrale cu compresia măduvei spinării), radioterapie, tratamentul durerii (37).

Metastazele renale și ale tractului urinar sunt în general asimptomatice până în stadiile terminale ale bolii, în general sunt accesibile tratamentului chirurgical cu creștere semnificativă a supraviețuirii (38). Metastazele glandelor suprarenale sunt în general extirpabile, tratamentul chirurgical oferind o supraviețuire asemănătoare cu a celor cutanate și de tract gastrointestinal (39).

Alte sedii mai puțin frecvente ale melanomului metastatic cum ar fi cardiac, pericardiac, organe endocrine, sân, organe genitale, oculare beneficiază de tratament chirurgical specific în funcție de localizarea, numărul, mărimea metastazelor și raportul risc/beneficiu. Metastazele musculare sunt printre cele mai rare ca localizare (40). Există studii ce recomandă rezecții chirurgicale agresive complete uni sau multiviscerale în metastazele de melanom de la nivelul cavității abdominale (41).

În concluzie rezecția chirurgicală a metastazelor de melanom malign este considerată ca fiind tratamentul de elecție oferind o creștere semnificativă a supraviețuirii. Abilitatea de selecție a pacienților pentru tratamentul chirurgical se bazează pe dezvoltarea tehnicilor imagistice sofisticate care permit o localizare precisă și precoce a metastazelor ajutând chirurgical în identificarea și rezecția multiplelor locații metastatice (42).

Concluzii

Am prezentat cazul clinic al acestui pacient datorită particularităților sale: intervalul mare între tumora primară și apariția metastazelor (8 ani), sedii multiple de metastazare la intervale diferite de timp (epiplon, ganglionare, peritoneale viscerale și parietale, intestin subțire, renal, subcutanat și cutanat), metastazectomii repetate (5 reintervenții), utilizarea unor metode imagistice cu rezoluție ridicată (PET), perioadă lungă liberă de boală și creșterea importantă a supraviețuirii sub tratament chirurgical repetat (6 ani de la prima intervenție pentru metastaze peritoneale), pacientul

supraviețuiește și nu prezintă metastaze decelabile clinic și paraclinic la controalele periodice.

Bibliografie

1. LAZĂR L. *Cancerul –melanomul malign*. Cluj, Editura Poligrafia 1987
2. PETER J. ALLEN, MD, and DANIEL G. COIT, MD, The Surgical Management of Metastatic Melanoma, *Annals of Surgical Oncology*, 9(8);762-770
3. Jemal A, Thomas A, Murray T et al. Cancer statistics 2002, *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-49.
4. LEWIS KD, DOLLARHIDE S, FITZPATRICK JE et al. Metastatic malignant melanoma from an unknown primary presenting as a large axillary mass. *Oncology* 2006;20:763-70.
5. MILLER AJ, MIHM MC JR. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006; 355:51-65.
6. HOUGHTON AN, COIT DG, DAUD A et al; Melanoma. *National Comprehensive Cancer Network*. 2006; 4:666-84.
7. GUTZMER R., AL GHAZAL M., GEERLINGS H. et al. Sentinel node biopsy in melanoma delays recurrence but does not change melanoma-related survival:a retrospective analysis of 673 patients. *British Journal of Dermatology* 2005 153, 1137-1141
8. LEE ML, TOMSU K, VON ESCHEN KB. Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a meta-analysis. *Melanoma Res* 2000;10:81-92.
9. JACK A, BOYES C, AYDIN N et al. The treatment of melanoma with an emphasis on immunotherapeutic strategies. *Surg Oncol*. 2006;15:13-24.
10. LEWIS KD, ROBINSON WA, MCCARTER M et al. Phase II multicenter study of neoadjuvant biochemotherapy for patients withstage III malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3157-63.
11. HAUSCHILD A., EGBERTS F., RUSSO P. et al. Individualized therapy of disseminated cancer using malignant melanoma as a model. *Cancer Metastasis Rev* 2006 25:253-256
12. KHAN MA, ANDREWS S, ISMAIL-KHAN R et al. Overall and progression-free survival in metastatic melanoma: analysis of a single-institution database. *Cancer Control*. 2006; 13:211-7.
13. MORTON DL, OLLILA DW, HSUEH EC, et al. Cytoreductive surgery and adjuvant immunotherapy: a new management paradigm for metastatic melanoma. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:101-16
14. SCHWIMMER J, ESSNER R, PATEL A et al. A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. *Q J Nucl Med* 2000; 44:153-67
15. DAMIAN DL, FULHAM MJ, THOMSON E. et al. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 1996;6:325-329
16. OLLILA DW, ESSNER R, WANEK LA et al. Surgical resection for melanoma to the gastrointestinal tract. *Arch Surg*. 1996;131:975-980
17. MARIN M, VLAD L, GRIGORESCU M et al. Metastasis of malignant melanoma in the small intestine: a case report. *Rom J Gastroenterol*. 2002;11:53-56
18. GUTMAN H , KENNETH R , KOKOTSAKIS J et al. Surgery for Abdominal Metastases of Cutaneous Melanoma, *World J. Surg*. 25, 750-758,2001
19. SABEL MS, ARORA A. The role of the surgeon in the management of melanoma. *Minerva Chir*. 2006; 61:141-54.
20. WONG JH, SKINNR KA, KIM KA, et al. The role of surgery in the treatment of nonregionally recurrent melanoma. *Surgery* 1993; 113:389-94

21. OLLILA DH, HSUEH EC, STERN SL, et al. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *J Surg Oncol* 1999; 71:209-13
22. LEO F, CAGINI L, ROEMANS P, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 2000; 83:569-72
23. ANDREWS S, ROBINSON L, CANTOR A, et al. Survival after surgical resection of isolated pulmonary metastases from malignant melanoma. *Cancer Control*. 2006 ; 13:218-23.
24. WRONSKI M, ARBIT E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 2000;93:9-18
25. KONSTADOUAKIS MM, MESSARIS E, ZOGRAFOS G, et al. Prognostic factors in malignant melanoma patients with solitary or multiple brain metastases. Is there a role for surgery? *J Neurosurg Sci* 2000; 44:211-8
26. CHEN JC, PETROVICH Z, O'DAY S, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases. Results of a single institutions series. *Cancer* 1997; 79:551-7
27. BATSIS JA, BARRY MJ. Metastatic malignant melanoma presenting with hypercalcaemia and bone marrow involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20:432-4.
28. WYSOCKI W, KOMOROWSKI A, DARASZ Z Gastrointestinal Metastases from Malignant Melanoma: Report of a Case, *Surg Today* (2004) 34:542-546
29. AGRAWAL S, YAO T, COIT D, Surgery for Melanoma Metastatic to the Gastrointestinal Tract, *Annals of Surgical Oncology*, 6(4):336-344
30. MEYERS MO, FREY DJ, LEVINE EA Pancreatoduodenectomy for melanoma metastasis to the duodenum: a case report and review of the literature. *AM Surg* 1998; 64:1174-1176
31. SCHUCHTER LM, GREEN R, FRAKER D. Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:181-5
32. ROSE DM, ESSNER R, HUGHES TMD, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit Experience. *Arch Surg* 2001; 136:950-5
33. PAWLIK T, ZORZI D, ABDALLA E, et al. Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. *Annals of Surgical Oncology* 2006
34. ROMERO M, BIANCHI L, VILANA R. Melanoma metastasis to the gallbladder. *Radiologia*. 2006; 48:321-3.
35. VAN BOKHOVEN MM, AARNTZEN EH, TAN AC. Metastatic melanoma of the common bile duct and ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63:873-4.
36. WOOD TF, DIFRONZO LA, ROSE DM, et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Ann Surg Oncol* 2001; 8:658-62.
37. DEBOER DK, SCHWARTZ HS, THELMAN S, et al. Heterogeneous survival rates for isolated skeletal metastases from melanoma. *Clin Orthop* 1996; 323:277-83
38. DEMIRKESEN O, YAYCIOGLU O, UYGUN N, et al. A case of metastatic malignant melanoma presenting with hematuria. *Urol Int* 2000; 64:118-20
39. HAIGH P, ESSNER R, WARDLAW J, et al. Long-Term Survival After Complete Resection of Melanoma Metastatic to the Adrenal Gland, *Annals of Surgical Oncology* 1999, 6(7):633-639
40. SAAD M, MCGUIRE E, O'SHEA J, et al. Synchronous intramuscular metastases of malignant melanoma-case report and literature review, *Eur J Plast Surg* 2007 30:35-37
41. WOOD T, DIFRONZO A, ROSE M, et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Annals of Surgical Oncology* 2001, 8(8):658-662

42. MATSUMOTO K, SAIDA T. Malignant melanoma. *Nippon Rinsho*. 2006 ; 64:1321-6.

Seriatic surgical resection for malignant melanoma metastasis – Case Report

C. IANCU, F. ZAHARIE, L. MOCAN, O. BĂLĂ, D. TODEA-IANCU, L. VLAD

Summary:

We report an unusual case of a 49 years old patient diagnosed with multiple metastatic tumors from a primary malignant melanoma diagnosed and surgically resected 9 years ago. The patient underwent 5 surgical resections of multiple epiploic, peritoneal, splenic, renal, intestinal, lymph nodes and cutaneous metastasis. Today, 6 years from the first metastasis resection the patient is alive and disease free.

Key words: melanoma, metastasis, resection, prognosis

ULCER DIEULAFOY JEJUNAL - PREZENTARE DE CAZ

V. ANDREICA¹, N. CONSTANEA², RALUCA POȘTEI¹, DANIELA PASCA¹, M. TANȚĂU¹

¹ Clinica Medicală III, UMF "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca

² Clinica Chirurgie V, UMF "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca

Rezumat:

Ulcerul Dieulafoy este o leziune rară, dificil de diagnosticat ce poate produce hemoragii masive. Această afecțiune apare mai ales în cazul pacienților în vârstă odată cu degradarea arteriolelor. În lucrarea de față este prezentat cazul unei paciente cu hemoragie digestivă exteriorizată prin melenă având ca sursă un ulcer Dieulafoy cu localizare jejunală, care a fost diagnosticat utilizând videocapsula endoscopică. Efectuarea precoce a endoscopiei și experiența endoscopiștilor au dus la obținerea unui rezultat favorabil cu recuperarea totală a pacientei.

Cuvinte cheie: ulcer Dieulafois, jejun, videocapsulă, endoscopic

Introducere:

Ulcerul Dieulafoy este o cauză rară de hemoragie digestivă cu potențial letal [1-6]. Este responsabil de aproximativ 1 % din hemoragiile digestive nevariceale [2-4,7] și are ca mod de prezentare hematemeza (28%), melena (18%) sau ambele (51%) [3,4] în episod unic sau recurent [2,4].

Pentru prima oară a fost identificat de Gallard în 1884, dar a fost descris de către Dieulafoy în 1897 [1,3,4,6-8]. Alți termeni utilizați pentru această leziune sunt: "exulceratio simplex", arterioscleroză gastrică, anevrism cirsoid, malformație arterială submucoasă [1,3].

Ulcerul Dieulafoy este produs prin ruptura unei malformații vasculare, o arteră dilatată tortuoasă submucoasă, care protruzează printr-un mic defect al mucoasei (2-5mm) [3,4,8-10]. Ruptura poate fi spontană, sau determinată de unul dintre factorii locali: ischemie locală produsă de compresiunea pulsatilă arterială, atrofia mucoasei legată de vârstă, consumul de alcool, de antiinflamatorii nesteroidiene [1] sau gastrita cronică [10]. Este mai frecvent la bărbați (M:F=2:1) cu o vârstă medie de 54 de ani [3].

Este o leziune greu de recunoscut, mai ales atunci când nu există sângerare activă în momentul investigațiilor [2,3]. Existența acestei afecțiuni trebuie suspionată la cazurile cu episoade acute sau recurente de hemoragii digestive majore [3,5].

Prezentare de caz:

Pacientă în vârstă de 69 de ani, care se internează în clinica noastră pentru melena, inapetență cu scădere ponderală (3 kg într-o lună), astenie marcată. Simptomatologia a debutat brusc în urmă cu o lună, motiv pentru care a fost internată într-o altă clinică, sursa sângerării nefiind identificată starea generală a pacientei s-a alterat progresiv în ciuda tratamentului instituit. Din antecedentele patologice reținem că pacienta este cunoscută cu hipertensiune arterială esențială, cardiopatie ischemică,

angină pectorală de efort stabilă, fibrilație atrială cu alură ventriculară medie, bloc de ramură dreaptă major, boală mitrală pentru care s-a efectuat valvuloplastie mitrală cu valvă mecanică, aflându-se sub tratament cu antihipertensive (Metoprolol 2x25mg/zi, Tertensif 1cpr/zi), antiaritmice (Propafenonă 2x150mg/zi). anticoagulante orale (Sintrom 1cpr/zi) și statine (Simvor 1cpr/zi). Menționăm că terapia cu anticoagulante orale a fost întreruptă în urmă cu două săptămâni, fiind înlocuită cu heparină cu greutate moleculară mică (Fragmin 5000 unități/zi). Pe parcursul internării precedente pacienta a primit șase unități de masă eritocitară.

La examenul obiectiv - pacientă cu accentuată paloare sclerotegumentară, zgomote cardiace ritmice, cu zgomot metalic supraadăugat dat de proteza valvulară mitrală, suflu sistolic gradul II în focarul aortic cu iradiere la nivelul carotidelor; sensibilitate la palparea profundă în epigastru și hipocondrul drept.

Pe baza datelor clinice am interpretat cazul ca hemoragie digestivă cu punct de plecare neprecizat, exteriorizată prin melenă.

Explorările de laborator au evidențiat anemie severă normocromă normocitară Hb=6,8g/dl (VN 12-18g/dl), HT=20,7% (VN 37-51%), MCV=91,4 fL (VN 80-97fL), MCH=30pg (VN 26-32pg), MCH032,9g/dl (VN 31-36g/dl), sindrom de hepatocitoliză GOT=56U/l (VN 0-42U/l), GPT=69U/l (VN 0-42U/l), cu restul analizelor în limite fiziologice.

Endoscopia digestivă superioară efectuată de urgență evidențiază o mică eroziune acoperită cu fibrină pe fața anterioară a bulbului duodenal. Ținând cont de faptul că această leziune nu explică severitatea anemiei, se decide efectuarea unei colonoscopii care relevă la nivelul intestinului gros cantitate mică de sânge digerat; pe colonul ascendent și transvers există câte un polip de 0,3cm diametru, acoperit de mucoasă normală, datorită tratamentului anticoagulant nu se practică polipectomie. Nu se decelează alte modificări care să explice sângerarea.

Ecografia abdominală evidențiază colecist cu calculi de 8-10 mm, calea biliară principală și căile biliare intrahepatice nedilate fără formațiuni tumorale intraabdominale.

Suspicionându-se o leziune la nivelul intestinului subțire, se practică examinarea acestuia cu ajutorul capsulei endoscopice, decelându-se prezența de sânge proaspăt la 3 minute după părăsirea stomacului de către capsulă. Se decide reevaluarea prin endoscopie digestivă superioară și se decelează prezența de sânge proaspăt la nivelul duodenului, motiv pentru care se repetă endoscopia cu tubul de colonoscopie. La nivelul primelor anse jejunale se decelează sângerare activă, iar după spălare abundentă se evidențiază un ulcer Dieulafoy. Hemostaza se obține prin injectarea de adrenalină perilezional și coagulare cu plasma argon. Se marchează leziunea cu albastru de metilen. Evoluția a fost favorabilă fără repetare hemoragiei.

În urma examenului clinic și paraclinic s-a stabilit următorul diagnostic:

ulcer intestinal Dieulafoy jejunal complicat cu hemoragie digestivă inferioară exteriorizată prin melenă, anemie secundară formă severă, ulcer bulbar, polipi la nivelul colonului transvers și descendent, litiază veziculară, valvuloplastie mitrală cu valvă mecanică, hipertensiune arterială esențială stadiu III clasa de risc C, cardiopatie ischemică, angină pectorală de efort stabilă, fibrilație atrială cu alură ventriculară medie, bloc de ramură dreaptă, insuficiență cardiacă NYHA II.

După efectuarea terapiei endoscopice și stabilizarea pacientei, s-a reintrodus în tratament anticoagulantul oral. Pacienta se externează în stare ameliorată cu o valoare a hemoglobinei de 10,7 g/dl.

Discuții:

Între 75% și 95% dintre ulcerele Dieulafoy sunt localizate în stomac, la nivelul micii curburi, la 6 centimetrii de joncțiunea gastroesofagiană [3-8], vascularizația acestei regiuni fiind asigurată de artera gastrică stângă [8]. Leziunile extragastrice sunt rare și au

fost descrise la nivelul esofagului, duodenului, jejunului, ileonului, colonului, rectului și canalului anal [1-5,7-10].

Principalul mijloc de diagnostic este reprezentat de examinarea endoscopică. Uneori, repetarea examinării endoscopice este necesară [1-4,7]. Studii recente au arătat că în mai mult de 90% din cazuri diagnosticul corect de ulcer Dieulafoy se stabilește la prima examinare endoscopică.

Criteriile endoscopice propuse pentru definirea unui ulcer Dieulafoy sunt: a) sângerare activă arterială sau micropulsatilă dintr-un minim defect al mucoasei sau din mucoasă normală; b) vizualizarea unui vas protruziv cu sau fără sângerare activă într-un minim defect al mucoasei sau din mucoasă normală; c) cheag proaspăt, aderent, atașat unui mic defect al mucoasei sau de mucoasă normală [1,5,8].

Alte mijloace de diagnostic sunt reprezentate de ecoendoscopie (pune în evidență existența unui vas tortuos submucos, adiacent defectului mucoasei), angiografia (utilă doar dacă sângerarea este activă) [1-4], tehnici de scanare a izotopilor (cu specificitate redusă datorită frecvențelor rezultate fals pozitive sau negative) [4], diagnosticul intraoperator [4,11] și mai recent videocapsula endoscopică [11].

În cazul nostru suspiciunea de ulcer Dieulafoy s-a bazat pe examinarea cu videocapsula endoscopică. Pentru confirmarea diagnosticului a fost necesară repetarea endoscopiei digestive superioare și utilizarea tubului de colonoscopie, leziunea fiind situată la nivelul primelor anse jejunale.

Diagnosticul diferențial se face cu afecțiunile patologice ce pot produce hemoragie gastrointestinală: sindrom Mallory-Weiss, ulcere gastrice sau duodenale, angiodisplazii, fistule aorto-enterice [15].

Principalul mijloc de tratament este reprezentat de hemostaza endoscopică. Modalitățile de realizare a acesteia sunt electrocoagularea uni și bipolară, injectarea de substanțe sclerozante (scleroterapia), fotocoagularea laser, injectarea de adrenalină, hemocliparea sau utilizarea ligaturilor elastice [2,3,5]. În cazul localizării leziunii la nivel gastric, duodenal sau a porțiunii inițiale a jejunului hemostaza definitivă pe cale endoscopică este obținută în 85% din cazuri [3,4]. Din cele 15% din cazuri la care reapare sângerarea, 10% sunt tratate cu succes prin repetarea hemostazei endoscopice și doar în 5 % este necesară intervenția chirurgicală [3-5,10]. La cei care au contraindicații pentru intervenția chirurgicală se poate utiliza embolizarea prin arteriografie [3,5,9] sau utilizarea mijloacelor farmacologice reprezentate de: hormonoterapie (estrogen-progesteron), Danazol, Octreotid, sau Acid Aminocaproic [12-14]. Pentru leziunile localizate la nivelul duodenului și jejunului proximal poate fi utilizată cu rezultate bune explorarea chirurgicală asociată cu endoscopia intraoperatorie [4,5].

În cazul nostru hemostaza endoscopică s-a realizat prin injectare de adrenalină, urmată de coagularea cu argon. Marcarea leziunii s-a realizat cu albastru de metilen.

Înainte de utilizarea endoscopiei, când tratamentul se realiza exclusiv prin metode chirurgicale, mortalitatea era de aproximativ 80% [3]. Odată cu utilizarea endoscopiei, mortalitatea s-a redus semnificativ, fiind minimă în cazul recunoașterii precoce a leziunii. Resângerările după hemostaza endoscopică, cu rezultate foarte bune pe termen lung [3]. Pacienta noastră nu a prezentat resângerare la 30 de zile de la realizarea hemostazei endoscopice.

Concluzii:

Ulcerul Dieulafoy este o leziune rară, uneori dificil de diagnosticat. Deși mai frecvent întâlnită la nivelul stomacului, această leziune poate fi prezentă și extragastric, localizarea jejunală fiind rar întâlnită. Deși principalul mijloc de diagnostic este reprezentat de examinarea endoscopică, utilizarea videocapsulei endoscopice poate fi de real folos. Hemostaza endoscopică, tratamentul de elecție al acestei afecțiuni, are rezultate foarte bune pe termen lung. Mai buna cunoaștere a acestui tip de leziune,

efectuarea precoce a endoscopiei și experiența endoscopiștilor au dus la obținerea unor rezultate foarte bune în tratamentul acestei afecțiuni.

Bibliografie

1. GUPTA A, CHABBRA M. Anorectal Dieulafoy's lesion. *Indian J Surg* 2006; 68:325-327.
2. MARTINEZ ARES D, SOUTO RUZO J, YANEZ LOPEZ J. et al. Recurrent Dieulafoy's disease with surgical management : diagnosis by endoscopic ultrasonography. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, Feb. 2004, voi. 96, no. 2, p. 138-142.
3. TALIB AL-MISHLAB, ALIA M. AMIN, JOE P. M. ELLUL. Dieulafoy's lesion: an obscure cause of GI bleeding. *J. R. Coli. Surg. Edinb.*, 44. august 1999,222-5.
4. A FOX, K RAVI, P C LEEDER, B J BRITTON. B F WARREN. Adult small bowel Dieulafoy lesion. *Postgrad Med* .1 2001;77:783-784.
5. IBRARULLAH M, WAGHOLIKAR G. Dieulafoy's lesion of duodenum: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2003; 3:2.
6. NORTON ID, PETERSEN BT, SORBI D, BALM RK, ALEXANDER GL, GOSTOUT CJ. Management and long-term prognosis of Dieulafoy lesion. *Gastrointest Endosc.* 1999 Dec; 50(6):762-7.
7. HEMENDER SINGH VATS, TIMOTHY J. WENGERT, CAMILLE F. TORBEY. Gastrointestinal stromal tumor with Dieulafoy lesion : a novel association. *Clinical Medicine & Research*, volume 4, number 3: 228-229.
8. Dieulafoy lesion - <http://home.coqui.net/titolugo/PSU17.htm>
9. KRISTI L. HAROLD, RICHARD T. SCHLINKERT. Upper gastrointestinal bleeding: assessment and management of upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenter Hepatol.* 2006;20(5):716-721.
10. Upper gastrointestinal bleeding: surgical perspective <http://www.eiTiedicine.com/md/topic3566.htm#target1>
11. KRAUS K, HOLLERBACH S, POX C, WILLERT J, SCHULMANN K, SCHMIEGEL W. Diagnostic utility of capsule endoscopy in occult gastrointestinal bleeding. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004 Jun 11; 129(24): 1369-74.
12. ERIC VAN CUTSEM, HUBERT PIESSEVAUX. Pharmacologic therapy of arteriovenous malformations. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America.* Volume 6. Number 4, October 1996.
13. A. MATA, J. M. BORDAS, F. FEN, A. GINES, M. PELLISE, G. FERNANDEZ-ESPARRACH, F. BALAGNER, J. M. PIQUE AND J. LLACH-WIRELESS. Capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding a comparative study with push enteroscopy. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2004; 20:189-194.
14. B. LEWIS, N. GOLDFARB. Review article: the advent of capsule endoscopy a not so futuristic approach to obscure gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003; 17:1085-1096
15. O. PASCU. Hemoragia digestivă superioară în M. Grigorescu, O. Pascu(ed.) *Tratat de gastroenterologie clinică*, ed. Tehnică București 1996, capitolul 2, paginile 56-85.

Dieulafoy jejunal lesion

V. ANDREICA, N. CONSTANTEA, RALUCA POȘTEI, DANIELA PASCA, M. TANȚĂU

Abstract:

Dieulafoy's lesion is a rare condition, difficult to diagnose, which may cause massive bleeding. These lesions usually become evident in older patients in which possible arteriolar damage leads to rupture and bleeding. We report the case of a patient presenting hemorrhage due to an unusual small bowel Dieulafoy lesion which was identified by capsule endoscopy. The endoscopic management led to the full recovery of the patient. The definition, etiology, pathophysiology, clinical presentation, differential diagnosis, and management of Dieulafoy's lesion are discussed.

Key words: Dieulafoy's lesion, jejunum, video-capsule, endoscopy

TRATAMENTELE PROTETICE COMPOZITE LA PACIENTUL VÂRSTNIC EDENTAT PARȚIAL

ALINA MONICA PICOȘ, LOREDANA PAȘCALĂU

Catedra de Protetică Dentară, UMF" Iuliu Hațieganu "

Rezumat

Evaluarea pacientului varstnic edentat partial in vederea protezarii i-a in considerare nu numai campul protetic, patologia generala, dar si capacitatea acestuia de colaborare cu medicul in vederea integrarii noilor proteze.

Aplicarea tratamentelor laborioase de protezare compozită, fixă și mobilizabilă, se adresează însă unei anumite categorii de varstnici și are ca obiective menținerea cât mai îndelungată pe arcade a unităților dento-parodontale și refacerea optimă a confortului funcțional.

Planul de tratament trebuie să ofere posibilitatea completărilor ulterioare în proteze, pe măsura pierderii unităților dento-parodontale odată cu evoluția proceselor de îmbătrânire.

Cuvinte cheie: *pacient varstnic, tratament protetic compozit*

Introducere

La varstnici eforturile terapeutice vizează conservarea cât mai îndelungată a dinților restanți. Această atitudine este motivată de capacitatea mai redusă a varstnicului de adaptare la proteze noi, de dificultățile acestuia legate de deplasarea la cabinet unde trebuie să suporte manopere traumatizante în poziții incomode.

Creșterea nivelului de trai a determinat modificarea piramidei vârstelor în sensul transformării ei în clopot, odată cu explozia numerică a populației cu vârsta de peste 65 ani. Solicitățile stomatologice ale acestei categorii de vârstă sunt, în consecință, mai numeroase și dentistul trebuie să fie "înarmat" cu variante terapeutice fiabile în condițiile clinice specifice vârstei a treia.

Pacienții varstnici cu edentații parțiale protezate în urmă cu mult timp prezintă, în majoritatea cazurilor, fenomene de uzură accentuată, atât la nivelul protezelor prezente în cavitatea bucală cât și a dinților restanți.

Tabloul clinic specific, reprezentat de edentații intercalate și terminale extinse, este completat adesea cu alte patologii locale: carii multiple localizate predominant cervico-radicular, abraziile dentare de grade avansate, fracturi sau fisuri coronare, inversarea raportului coroană/rădăcină clinică asociată sau nu cu mobilitate dentară, parodontopatii superficiale sau profunde, leziuni ale mucoasei orale agravate de incapacitatea de a menține corespunzător igiena buco-dentară, etc.

Ipoteza de lucru

Tratamentele protetice compozite, fixe și mobilizabile au avantajul unui confort funcțional superior tratamentului protetic mobilizabil(1), dar aplicarea lor cu succes va avea în vedere atât criteriile clinice cât și aspecte particulare varstnicului: gradul de

independență și profilul psihologic al pacientului. Din acest punct de vedere distingem trei categorii de pacienți vârstnici:

- categoria **pacienților vârstnici independenți, cu stare generală bună și psihic echilibrat, motivați**, care sunt capabili să suporte tratamente protetice complexe, laborioase.
- atitudinea medicului va fi rezervată față de categoria pacienților **vârstnici independenți dar cu labilitate psihică, nemotivați sau depresivi**; acești pacienți pot abandona tratamentul pe parcurs, sau, dacă colaborează până la finalizarea lui, se vor adapta greu la noile proteze,
- categoria **pacienților dependenți definitiv/tranzitoriu**, care nu reușesc să se deplaseze singuri la cabinet și chiar dacă sunt motivați nu rezistă fizic unui tratament solicitant, cu preparații dentare laborioase și numeroase ședințe de lucru intermediare. Acestora li se va recomanda un plan de tratament protetic cât mai simplu, care să se finalizeze în scurt timp.

Un alt aspect particular este legat de asocierea mai multor afecțiuni generale și polimedicatie, statistica indicând asocierea zilnică a aproximativ 5 medicamente după 65 ani(2)

În general este recomandabil ca tratamentele dentare ale vârstnicului să se realizeze în ședințe scurte, orarul programărilor evitând perioada de 2 ore postprandial pentru a evita riscurile suplimentare.

Pe parcursul tratamentelor asociate impuse de protezare, medicul confruntă și cu alte aspecte specifice vârstei a 3-a: reducerea camerei pulpare prin depunerea dentinei secundare și terțiare care îngreunează reperarea canalelor radicular, scăderea permeabilității canalelor radiculare, comunicarea dificilă, poziția de postură incomodă pentru accesul la câmpul operator ori este posibil.

Material și metodă

Am selectat un caz reprezentativ pentru vârstnicul "tânăr" la care vârsta biologică este concordantă cu cea cronologică, este independent și prezintă o stare generală de sănătate bună: pacienta M.N. în vârstă de 68 ani, prezintă carii multiple, edentație termino-laterală maxilară și termino-terminală mandibulară, de etiologie carioasă, cu afectarea tuturor funcțiilor ADM, parțial protezată prin lucrări protetice care au devenit necorespunzătoare datorită uzurii accentuate (fig 1,2).

Ultimele tratamente protetice realizate în urmă cu 11 ani, nu mai corespundeau exigentelor estetice și masticatorii ca urmare a uzurii avansate; motivația cea mai puternică era însă dorința de întinerire a zâmbetului.



Fig.1,2: Aspectul clinic inițial, în IM și în surâs.

Dinții reștanți neacoperiți de proteze fixe prezintă abraziie gradul 2 și 3, leziuni carioase superficiale și medii cu localizare preponderent cervicală, parodontiu sanatos, rezorbție osoasă concordantă vârstei cronologice, denudare radiculară avansată la nivelul lui 2.6 cu expunerea zonei de furcație(fig 3).

Pacienta se încadrează în categoria vârstnicilor cu psihic echilibrat, motivați, cooperând foarte bine cu medicul.

Starea generală de sănătate bună a permis conceperea și aplicarea unui tratament protetic compozit, complex și laborios.

Solicitarea pacientei a fost de "întinerire" a zâmbetului(fig 2) prin alegerea unei culori mai deschise a dinților artificiali.

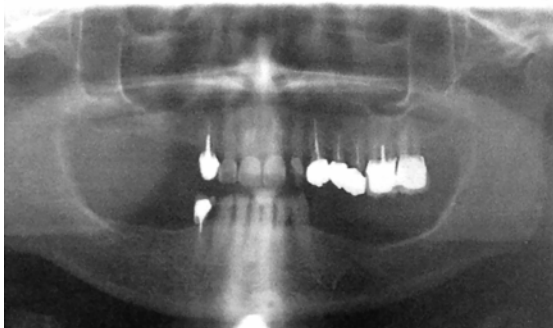


Fig. 3: Aspectul radiologie inițial

Am îndepărtat toate lucrările protetice existente datorită gradului ridicat de uzură. După analiza cazului pe modelele de studiu am decis restaurarea zonelor frontale ale arcadelor dentare prin proteze parțiale fixe metalo-ceramice și corectarea edentațiilor terminale cu ajutorul protezelor parțiale mobilizabile scheletizate.

Planul de tratament protetic a inclus toți dinții prezenți, maxilari și mandibulari, pe care i-am solidarizat prin două proteze parțiale fixe, maxilara și mandibulara, pentru a asigura repartizarea judicioasă a forțelor transmise dinților de protezele parțiale scheletizate; având în vedere receptivitatea crescută la carii a pacientei, limitele preparațiilor cervicale au fost situate subgingival asigurând astfel carioprofilaxia,

S-a realizat wax-up pe modelul montat în articulator în vederea tatonării estetice și a stabilirii planului de ocluzie. În laborator s-au realizat protezele provizorii respectând modelarea finală prin ceroplastie după analiza pe articulator.

În cadrul etapei de pregătire preprotetică și proprotetică am tratat cariile existente conservând vitalitatea dinților respectivi și am extras molarul 2.6 care avea un prognostic nefavorabil datorită inversării raportului coroană/rădăcină clinică ceea ce excludea utilizarea lui în planul de tratament protetic.

După îndepărtarea protezelor vechi am aplicat imediat proteze fixe provizorii acrilice, cu ajutorul carora am testat variante estetice în privința formei, poziției și culorii dinților din lucrarea protetică finală (fig. 4).



Fig.4: Testarea refacerii estetice prin proteze fixe provizorii bimaxilare

Amprentările câmpului protetic s-au realizat cu siliconi de adiție pentru protezările fixe și cu tiocauciucuri pentru protezările mobilizabile.

Pentru protezele parțiale mobilizabile am ales ca mijloace de menținere, sprijin și stabilizare sistemele speciale tip capse (fig 5,6). Molarul 2.7, fără mobilitate, dar cu obturație coronară și recesiune gingivo-osoasă importantă a fost acoperit cu o proteză fixă unitară metalo-ceramică și nu suportă sprijinul protezei parțiale mobilizabile (fig 7).



Fig. 5,6: Verificarea scheletului metalic al protezelor fixe pe modelul de lucru

În ședința de proba machetelor în cavitatea bucală am corectat estetic lipsa de paralelism dintre direcția planului de ocluzie frontal și marginea superioară a buzei inferioare care urcă asimetric în surâs(fig 9).

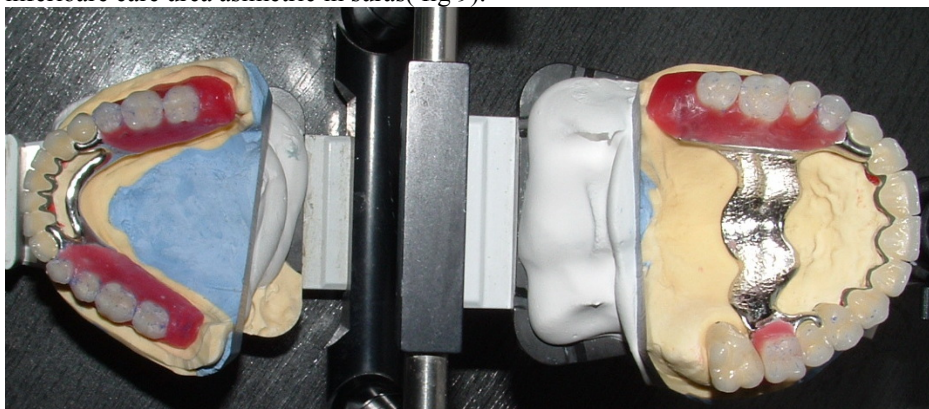


Fig.7,8: Controlul machetelor protezelor pe articulator



Fig. 9: Controlul machetelor protezelor în cavitatea orală

În ședința de probă a sistemului compozit în cavitatea orală, am examinat refacerea estetică (fig 8,9) și echilibrarea ocluzală atât static în IM, cât și în mișcările funcționale mandibulare.



Fig. 10, 11. Rezultatul restaurării estetice după protezare: aspectul final în surâs (incidență frontală și laterală).

Rezultatul final al protezării creează condițiile optime menținerii echilibrului ADM și răspunde exigențelor pacientei de confort estetic, fonetic și masticator.

Rezultate si discuții

Analiza estetică a fotografiilor arată excursia asimetrică a comisurilor labiale în surâs(fig 9) ceea ce impune corectarea protetică pentru ca acest defect să nu fie evident în surâs. Asimetria buzei superioare face dificilă corectarea estetică a cazului; acest defect a fost rezolvat prin reducerea ușoară a marginii incizale la nivelul lui 2.2 și 2.3, cu respectarea conducerii canine, precum și reducerea cuspidului vestibular la nivelul lui 2.4 așa cum se observă în fig 10. Pacienta a insistat să modificăm în mod spectaculos culoarea ceramicii în vederea obținerii efectului de întinerire prin tratamentul protetic aplicat(4).

Având în vedere capacitatea redusă de adaptare a vârstnicului la noua protezare, am considerat important ca tratamentul nostru să răspundă așteptărilor estetice ale pacientei chiar dacă noi considerăm ușor artificială culoarea solicitată. Funcția musculară s-a adaptat fără dificultăți noilor condiții post-terapeutice(5).

Acest tratament laborios și solicitant pentru pacient nu ar fi fost aplicabil în lipsa motivației puternice a pacientei.

Protezarea vârstnicului, chiar dacă are rezultate spectaculoase, acestea nu sunt la fel de stabile în timp ca în cazul adultului.

Prognosticul acestor cazuri are în vedere modificările de la nivelul cavității bucale, mai frecvente la pacientul vârstnic, datorate pierderii consecutive a dinților restanți prin involuția progresivă a structurilor dento-parodontale.

Concluzii

Protezarea compozită reușește să îmbine în modul cel mai benefic pentru pacient, confortul funcțional cu asigurarea menținerii în bune condiții a suportului muco-osos și dento-parodontal.

Această conduită terapeutică este laborioasă și obositoare pentru pacient, dar poate fi aplicată cu succes la pacienții de vârstă a treia care se încadrează în categoria celor independenți, cu stare generală de sănătate bună și psihic echilibrat.

Bibliografie

1. LIANA MARIA LASCU; "Proteza parțială mobilizabilă scheletată", Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2006.
2. CARMEN COLOJOARA;C. BORTUN;M. MIRON; „Gerontostomatologie”, Editura „DA&F Spirit Timișoara”, 1999
3. LE BARS P., AMOURIQ M., BODIC F., GIUMELLI B.: « Traitement par prothèses amovibles partielles en presence d’usure dentaire »s. *Cah. Prothese* 2004 ; 126 : 33-46.
4. CHAPPELLI F., BAUER J. : “Dental needs of the elderly in 21st century”. *Gen. Dent.* 2002; 50(4): 358-368.
5. ALAJBERG I. and col.” The influence of age and dental status on elevator and depressor muscle activity” *J. Oral. Rehab.*, 2006;33(2); 94-101.

Composite prosthetic treatments in elder patients with partial edentia

ALINA MONICA PICOS, LOREDANA PAȘCALĂU

Summary

The purpose of this article is to emphasize the important of making a composite system at the older patients witch restore the dental arch integrity by respecting, not only the esthetical requirements also the principles of the functional occlusion, for menteinance of dental-periodontal and entire ADM.

The final treatment concept should offer the possibility of adaptation in the case of loss in time of dental-periodontal units, as a result of periodontal involution with age advance.

Key words: elderly, composite prosthetic treatment.

DIFICULTĂȚI ÎN REFACEREA FIZIONOMIEI PRIN PROTEZAREA MOBILIZABILĂ A EDENTAȚIILOR TERMINALE EXTINSE

LIANA MARIA LASCU¹, OANA CRISTINA TĂȘCĂU¹

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

Rezumat

Chiar dacă tratamentele implanto-protetice, care au câștigat teren în ultimii ani în terapia edentației parțiale, oferă adesea soluții de tratament protetic conjunct, nu puține sunt situațiile clinice care contraindică inserarea implantelor, fie din cauza unor afecțiuni generale ale pacienților, fie datorită condițiilor individuale de ofertă osoasă, sau de acoperire a costurilor aferente acestui tip de protezări.

Utilizarea protezelor mobilizabile în tratamentul edentațiilor terminale extinse ridică probleme de mare dificultate în privința reabilitării estetice, ținând cont de poziționarea elementelor de menținere, sprijin și stabilizare (MSS) în zona vizibilă a arcadelor dentare (1,2).

În cadrul sistemelor compozite de tratament protetic al edentației parțiale (proteză parțială fixă + proteză parțială mobilizabilă scheletată), zona de joncțiune dintre cele două elemente ale sistemului compozit constituie un element cheie (de bază) în refacerea funcției estetice a aparatului dento-maxilar, impunând o atenție deosebită din partea practicianului, atât în ce privește realizarea unui design adecvat, cât și în alegerea judicioasă a materialelor estetice de placare.

Cuvinte cheie: edentații terminale extinse, sistem compozit de tratament protetic, atașamente, frezaje.

Introducere

Situațiile clinice de edentații terminale extinse, care nu pot beneficia de un tratament protetic conjunct supraimplantar ridică probleme importante și adeseori dificile, vizând atât refacerea optimă a funcțiilor aparatului dento-maxilar, cât și rezolvarea cât mai adecvată a problemelor de profilaxie a elementelor câmpului protetic (3). Din acest punct de vedere, terapia protetică aleasă va trebui să răspundă atât cerințelor mecanice și estetice, cât și celor vizând păstrarea suportului dento-parodontal prezent, precum și a statusului suportului muco-osos, reprezentat în principal prin crestele edentate.

Ipoteza de lucru

Extinderea edentației terminale în zona frontală a arcadelor dentare, ne restrânge mult alegerea elementelor de menținere, sprijin și stabilizare ale viitoarei proteze (4,5).

Situațiile clinice cel mai dificil de rezolvat, atât din punct de vedere biomecanic, (vizând stabilitatea construcției protetice), cât și din punct de vedere estetic, sunt cele în care unul sau ambii dinți stâlpi terminali, se găsesc anterior zonei de curbură a arcadei dentare.

O bună concepție a planului de tratament se bazează pe exploatarea maximă a elementelor câmpului protetic, astfel încât menținerea protezelor prin mijloace auxiliare, să suplinească limitele elementelor mecanice de menținere, sprijin și stabilizare, directe și indirecte.

Material și metodă

Utilizarea mijloacelor de menținere, sprijin și stabilizare (MSS) de tipul atașamentelor este adesea soluția de elecție pentru reabilitarea estetică a aparatului dento-maxilar, în cazul edentațiilor terminale extinse.

Cerințele bioprofilactice, de păstrare cât mai îndelungată a suportului parodontal al protezelor scheletate care apelează la acest tip de elemente de menținere, sprijin și stabilizare, impun adesea solidarizarea a cel puțin două unități dento-parodontale adiacente, dacă nu chiar a întregului grup de dinți restanți.

O serie de autori, printre care și dr. P. Santoni, consideră că solidarizând un număr relativ mare de dinți restanți (4-5 dinți), este posibilă aplicarea atașamentului chiar și pe un dinte în consolă (extensie), dacă în acest fel atașamentul ajunge într-o poziție distală, raportat la curbura arcadei (este mai puțin vizibil).

Noi am încercat o modificare a design-ului șei protetice corespunzător plasării primului dinte artificial, renunțând la versantul vestibular al acesteia, în zona vizibilă. Ținând cont că dificultățile de reabilitare estetică la acest nivel sunt legate nu doar de design, ci și de culoare, am considerat că pentru o mai bună similitudine între culoarea componentei estetice a protezei parțiale fixe și cea a primului dinte artificial de la nivelul șei terminale, este favorabil ca acesta din urmă să fie realizat din materiale estetice compozite, și nu din rășină acrilică clasică. În acest fel se poate asigura o nuanțare perfectă a culorii, care va prezenta o bună stabilitate în timp.

Pentru a ilustra aspectele menționate anterior, am ales spre prezentare cazul clinic al unei paciente, care a beneficiat de o terapie a edentațiilor terminale întinse, maxilare și mandibulare (pe care le prezenta), prin proteze parțiale mobilizabile.

Caz clinic

Pacienta A.D., în vârstă de 42 ani, s-a prezentat în Clinica de Protetică Dentară pentru reabilitarea funcțiilor aparatului dento-maxilar, grav perturbate prin edentațiile întinse rezultate în urma pierderii, aproape în totalitate, a dinților din zona laterală a arcadei dentare maxilare și mandibulare.

Vârsta tânără a pacientei și păstrarea unui tonus muscular normal, constituie principalul factor în păstrarea aspectului exobucal normal, fără a trăda pierderea multiplelor unități masticatorii, printr-o modificare a raportului etajelor feței, sau o accentuare a șanțurilor peribucale.

La examenul endobucal s-a constatat existența unei mucoase bucale de aspect normal, persistența unui număr redus de dinți la nivelul ambelor maxilare (7, respectiv 6 dinți restanți pe cele două arcade), unitățile masticatorii restante fiind plasate în întregime în zona frontală.

Formula dentară:

7	x	x	4	3	2	1	1	2	x	x	x	x	x
x	x	x	x	3	2	1	1	2	3	x	x	x	x

Pentru obținerea unor rapoarte ocluzale cât mai funcționale, am decis să realizăm într-o primă etapă protezarea maxilarului superior, urmată de protezarea mandibulei, ambele realizându-se printr-un tratament în sistem compozit (punte-proteză mobilizabilă).

Dinții maxilari restanți în zona frontală i-am solidarizat printr-o proteză parțială fixă metalo-ceramică, prezentând pe fețele distale adiacente edentațiilor, patricile culiselor realizate în laboratorul de tehnică dentară (manufacturate) (Fig. 1).



Fig. 1. PPF metalo-ceramică maxilară, cu culisele atașate pe fețele proximale extreme.

Proteza parțială mobilizabilă scheletată a fost concepută cu o șa mixtă terminală metalo-acrilică susținând dinții artificiali acrilici, iar corespunzător edentației laterale reduse drepte, dintele artificial a fost montat tangențial la creastă (fără un versant vestibular al șei).

Conectorul principal de tipul plăcuței mucozale cu lățime mare, se întindea anterior până la baza rugilor palatine (Fig. 2), iar posterior, limita sa era plasată anterior liniei Ah.



Fig. 2. Proteza mobilizabilă scheletată maxilară, ancorată de PPF - pe model, (vedere dinspre ocluzal).

În afara elementelor de menținere, sprijin și stabilizare de tipul culiselor (atașamentelor) plasate pe dinții frontali adiacenți breșelor edentate, am utilizat la nivelul lui 1.7, pentru ancorare, un croșet circular turnat cu 4 brațe (Fig. 2 și Fig. 3).



Fig. 3. Elementele structurale ale protezei parțiale mobilizabile scheletate maxilare, detașate de pe model.

Pentru a asigura o funcție de reciprocitate eficientă a croșetului, molarul 1.7 a fost acoperit cu o PFU (proteză fixă unidentară) metalică, special conformată: prezentând lăcașe pentru pintenii ocluzali și o modelare adecvată a feței orale, deretentivizată și pregătită cu prag, pentru plasarea brațului opozant al croșetului (Fig. 4).



Fig. 4. PFU metalică de la nivelul lui 1.7, cu fața orală plană și prag plasat în apropierea treimii coletale.

Zona de maximă dificultate în refacerea esteticii arcadei maxilare a fost reprezentată de joncțiunea punte-proteză, la nivelul lui 2.2 - 2.3. Având în vedere că limita mezială a versantului vestibular al șeii nu putea fi mascată la acest nivel, în dreptul primului dinte artificial (2.3) am renunțat la versantul vestibular al șeii protetice, montarea dintelui artificial realizându-se tangențial la creastă. Pentru o rezistență crescută a dinților artificiali corespunzători culiselor, s-a făcut o contraplașare cu metal, înspre ocluzal.

Având în vedere spațiul protetic disponibil destul de redus la nivelul edentației laterale drepte maxilare, dintelui artificial corespunzând matricei atașamentului a fost modelat de forma unui molar (fără înlocuirea lui 1.5 lipsă), renunțând și la acest nivel la versantul vestibular al șeii (Fig. 5).



Fig. 5. Dintele artificial supraiacent matricei atașamentului fixat pe 1.4 (vedere dinspre mucozal). Modelarea unui molar în loc de un molar și un premolar.

Datorită prezenței pe arcadă a întregului grup de dinți frontali mandibulari, protezarea prin sistem compozit nu a ridicat probleme de maximă dificultate, culisele atașate protezei parțiale fixe fiind poziționate distal de curbura arcadei (Fig. 6).



Fig. 6. Poziționarea patricei culisei de la nivelul lui 4.3

Din cauza înălțimii reduse a rebordului alveolar mandibular în zona frontală linguală, am utilizat o plăcuță dento-mucozală drept conector principal (Fig. 7), iar pentru solicitarea mai redusă a atașamentelor, precum și în scopul asigurării menținerii indirecte a protezei, am adăugat câte un contracroșet pe fețele orale ale dinților stâlpi principali, sprijinit pe frezajele executate în PPF (Fig. 8).



Fig. 7. PPF și proteza parțială mobilizabilă scheletată aplicate pe model (vedere dinspre ocluzal).



Fig. 8. Brațe opozante plasate pe frezajele coronare (vedere dinspre mucozal).

Reabilitarea armonioasă a arcadelor dentare este evidențiată de aspectul final în ocluzie al celor două lucrări protetice (Fig. 9).



Fig. 9. Aspect final în ocluzie.

Rezultate și discuții

Dificultățile de reabilitare estetică în protezarea prin proteză parțială mobilizabilă scheletată (PPMS) a edentațiilor terminale extinse, sunt reprezentate de necesitatea mascării elementelor de MSS din zona vizibilă, precum și de asigurarea unei corespondențe cât mai perfecte a culorii dinților artificiali, raportat la culoarea componentei fizionomice a protezei parțiale fixe.

Un alt element de maximă dificultate este reprezentat de asigurarea unor condiții de menajare maximă a suportului dento-parodontal al protezei, și în special a dinților stâlpi direcți. Acest aspect nu poate fi neglijat, având în vedere extinderea mare a șeilor terminale (șei în extensie distală), cu tendință de antrenare a dinților stâlpi, în mișcările de basculare prin înfundarea extremității distale a șeii.

Pentru asigurarea fiabilității elementelor speciale de MSS, este importantă asocierea lor cu frezajele executate în protezele fixe ale sistemului compozit de tratament, cu rol și în diminuarea tendinței de desprindere a șeilor terminale.

Concluzii

Unii practicieni consideră că pentru a obține o estetică cât mai bună la nivelul joncțiunii PPF - dinte artificial al șeii, este recomandată realizarea într-o primă etapă a arcașilor artificiali acrilici (culoarea acrilatului fiind adesea modificată de prezența scheletului metalic), urmată de nuanțarea corespunzătoare a compozitului sau ceramicii protezei parțiale fixe.

Noi am obținut rezultate deosebit de bune realizând primul dinte artificial din compozit (Estenia), a cărui nuanțare s-a realizat adecvat (în conformitate cu ceramica sau compozitul lucrării protetice fixe), stabilitatea culorii fiind de lungă durată.

Considerăm că prin montarea dintelui artificial vizibil în raport tangențial cu creasta edentată, creăm premisele pentru o protezare estetică, fără a fi nevoiți să apelăm la o soluție mai puțin biologică, de atașare a elementului de MSS la o extensie a PPF (realizând astfel o alungire a brațului de forță al pârgheii rezultate prin atașarea culisei).

Având în vedere spațiul protetic redus rezervat dintelui artificial corespondent atașamentului, recomandăm placarea sa cu metal pe fața ocluzală, pentru obținerea unei rezistențe adecvate.

Bibliografie

1. SANTONI P.: *Maîtriser la prothèse amovible partielle*, Editions CdP, Paris, 2004.

2. PHOENIX RD, DeFREEST CF.: An effective technique for denture border evaluation. *J Prosthodont*, 1997;6:215-217.
3. BERG E.: Periodontal problems associated with use of distal extension removable partial dentures – A matter of construction?. *J Oral Rehabil*, 1985;12:369-379.
4. GRIGMASTER J, FERNANDEZ E. Le „complexe rétentif” et ses rapports avec les dents piliers: qu’en penser aujourd’hui?. *Rev Actualités Odonto-Stomat*, 1989;166:229-244.
5. LIANA MARIA LASCU. *Proteza parțială mobilizabilă scheletată. Etape clinico-tehnice în realizarea protezei parțiale mobilizabile scheletate. Reparații și optimizări*. Ed. Medic. Univ. „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2006.

Difficulties in esthetic restoration of broad terminal edentulous patients using removable partial dentures

LIANA MARIA LASCU, OANA CRISTINA TĂȘCĂU

Summary:

Even if treatment using implants is gaining more adepts among dentists in the last years in treating partial edentulous patients, by offering fixed treatment solutions, there are many situations averse to implants. These are generated by patient’s health problems or by the local conditions of bone supply or treatment cost.

Esthetic rehabilitation using removable partial dentures in treating broad terminal edentulous patients is difficult, due to the placement of the elements of maintenance, anchorage and stabilization in an apparent area of the dental arch (1, 2).

Inside of the composite treatment solutions of broad terminal edentulous patients (fixed prosthodontics + removable partial dentures) the junction area between the two elements of the system forms a key element regarding the esthetic rehabilitation of the dental-maxillary apparatus. This remains valuable also for the realization of an adequate design and for the advisable choice of the esthetic lining materials.

Key words: broad terminal edentulous patients, fixed prosthodontics, removable partial dentures, attachments.

Farmacie

CERCETĂRI PRIVIND APLICAREA ANALIZEI PARETO LA APROVIZIONAREA FARMACIILOR

ANAMARIA BOBOIA, R. CÂMPEAN, C. POLINICENCU

Facultatea de Farmacie, U.M.F. „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Lucrarea și-a propus să analizeze dacă metoda Pareto se aplică în activitatea de aprovizionare a farmaciilor.

Pe un eșantion de 10 farmacii comunitare din Cluj-Napoca, s-a cercetat activitatea de aprovizionare, pe o perioadă de șase luni. Rezultatele obținute au arătat că, pentru fiecare farmacie, există un număr mic de furnizori importanți, cca. 20% din total, care, sub aspect valoric, livrează farmaciei 80% din produsele necesare, și un număr mare de furnizori mici, cca. 80%, care furnizează restul de 20% din produsele farmaciilor.

Rezultatele obținute confirmă aplicarea regulii Pareto (80/20) în activitatea de aprovizionare a farmaciei. Acest lucru este important pentru managementul farmaciei. Managerul, respectiv farmacistul șef, se va ocupa personal de furnizorii importanți, dezvoltându-și și îmbunătățindu-și relația de afaceri cu aceștia, iar relația cu micii furnizori, mai puțin importantă din punct de vedere economic, care consumă foarte mult timp, poate fi delegată unor colaboratori ai managerului.

Cuvinte cheie: *analiza Pareto, aprovizionarea farmaciei, managementul farmaciei.*

Introducere

Analiza Pareto, numită și regula 80/20 sau legea lui Pareto, este o metodă modernă de management care permite celor care o utilizează să aleagă elementele esențiale dintr-o activitate sau afacere. Modelul care stă la baza regulii 80/20 a fost descoperit de către economistul italian Vilfredo Pareto, în 1897. [1]

Regula 80/20 arată că, în orice populație sau activitate, unele lucruri sunt probabil mult mai importante decât altele. Conform analizei Pareto, 80% din rezultate sau efecte decurg din 20% din cauze și, uneori, dintr-o proporție mult mai redusă de forțe puternice.

Regula 80/20 nu este o formulă strictă. Uneori, relația dintre rezultate și cauze este mai apropiată de raportul 70/30 decât de raportul 80/20; însă foarte rar 50% dintre cauze duc la 50% dintre rezultate. Regula 80/20 afirmă că o minoritate a cauzelor, intrărilor sau eforturilor generează de obicei o majoritate a rezultatelor, ieșirilor sau recompenselor. [1-5]

Scopul lucrării este de a verifica dacă metoda Pareto se regăsește în activitatea de aprovizionare a farmaciei, iar dacă acest lucru se confirmă, de a stabili posibilitățile de utilizare a metodei în managementul farmaciei.

Materiale și metode

Materialele de studiu au fost facturile pe baza cărora s-a realizat aprovizionarea a 10,4% din farmaciile comunitare din Cluj-Napoca. Intervalul de timp pe care a fost axat studiul a fost: 1 ianuarie 2006 – 30 iunie 2006.

Metodele de analiză statistică utilizate în cercetare au fost:

1) Metoda de eșantionare pentru realizarea unei selecții reprezentative din populația tuturor farmaciilor din Cluj-Napoca, care s-a realizat pe baza unor algoritmi statistici de eșantionare aleatorie stratificată cu respectarea omogenității. În acest scop, s-a ținut cont de următoarele criterii de stratificare: localizarea în teritoriu a farmaciilor și densitatea farmaciilor pe diverse zone ale orașului. [6-9]

2) Metode descriptive pentru caracterizarea eșantionului selectat: realizarea histogramei de frecvențe, cercetarea normalității distribuției de selecție prin calculul parametrilor skewness și kurthosys, calculul parametrilor de centralitate și de variație ai distribuției de selecție. [7, 8]

3) Metode inferențiale pentru generalizarea rezultatelor la nivelul întregii populații statistice studiate: calculul intervalului de încredere pentru media teoretică, testul t privind media teoretică. [7-9]

Pentru cercetarea activității de aprovizionare a farmaciilor, s-au utilizat programele de gestiune ale farmaciilor, totalizându-se valoarea produselor cumpărate pentru fiecare furnizor în parte, în intervalul de timp: 01.01.2006 – 30.06.2006. Produsele achiziționate au fost înregistrate cu valoarea de cumpărare fără TVA.

Pentru fiecare furnizor al farmaciilor s-a calculat procentul pe care mărfurile livrate de acesta îl reprezintă din valoarea totală a produselor achiziționate. Procentele obținute s-au ordonat în ordine descrescătoare, rezultând un clasament al furnizorilor farmaciilor.

Rezultate și discuții

În cercetarea de față, caracteristica este reprezentată de raporturile:

- numărul furnizorilor principali $\times 100$ / numărul total al furnizorilor farmaciei (raportul A),
- valoarea la cumpărare (fără TVA) a produselor oferite de principalii furnizori $\times 100$ / valoarea totală (fără TVA) a tuturor produselor achiziționate (raportul B), pentru fiecare farmacie analizată.

Populația statistică este mulțimea tuturor farmaciilor comunitare din Cluj-Napoca. Volumul eșantionului este reprezentat de numărul farmaciilor analizate ($n=10$). Eșantionul (X) este o submulțime a populației selectată pe baza unor reguli ce vizează respectarea structurii populației. În lucrarea de față: $X=(x_1, x_2, \dots, x_{10})$. Caracteristica studiată se regăsește în coloana a 6-a din tabelele 1 și 2.

Tabelul 1. Numărul furnizorilor farmaciilor și procentele pe care furnizorii principali și furnizorii mici le reprezintă

Nr. crt.	Farmacia	Nr. total furnizori	Nr. furnizori principali	Nr. furnizori mici	% nr. furnizori principali din nr. total furnizori	% nr. furnizori mici din nr. total furnizori
1.	A	32	4	28	12.5	87.5
2.	B	43	8	35	18.6	81.4
3.	C	39	9	30	23	77
4.	D	41	10	31	24.39	75.61
5.	E	64	10	54	15.62	84.38
6.	F	62	9	53	14.52	85.48
7.	G	75	15	60	20	80
8.	H	52	6	46	11.54	88.46
9.	I	47	4	43	8.51	91.49
10.	J	40	5	35	12.5	87.5

Tabelul 2. Valoarea la cumpărare a produselor achiziționate de farmacii (fără TVA) și procentele achizițiilor de la principalii furnizori și de la micii furnizori

Nr. crt.	Farmacii	Valoarea totală a produselor cumpărate	Valoarea produselor cumpărate de la principalii furnizori	Valoarea produselor cumpărate de la micii furnizori	% valoarea produselor de la principalii furnizori din valoarea totală	% valoarea produselor de la micii furnizori din valoarea totală
1.	A	295616.02	250852.68	44763.34	84.86	15.14
2.	B	530614.9	428582.24	102032.66	80.77	19.23
3.	C	255408.01	208318.85	47089.16	81.56	18.44
4.	D	392043.95	315540.93	76503.02	80.49	19.51
5.	E	600755.36	486580.01	114175.35	80.99	19.01
6.	F	643525.22	527145.03	116380.19	81.92	18.08
7.	G	352572.5	283604.38	68968.12	80.44	19.56
8.	H	910119.81	740382.69	169737.12	81.35	18.65
9.	I	1457066.24	1186625.01	270441.23	81.44	18.56
10.	J	1317297.77	1072861.7	244436.07	81.44	18.56

Furnizorii principali ai farmaciilor s-au considerat a fi aceia care, pentru fiecare farmacie analizată, oferă împreună acesteia cca. 80% din valoarea totală a produselor achiziționate.

La data efectuării studiului, în Cluj-Napoca existau în total 96 de farmacii comunitare. S-a selecționat un eșantion de 10 farmacii comunitare, reprezentând 10,4% din numărul total al farmaciilor din Cluj-Napoca. Eșantionul a fost ales astfel încât să cuprindă farmacii din toate zonele orașului. Criteriile luate în considerare în realizarea eșantionării au fost prezentate la metoda de eșantionare.

Pentru cercetarea reprezentativității eșantionului analizat față de populația statistică, s-a calculat marja de eroare. Aceasta este considerată acceptabilă și conferă eșantionului ales reprezentativitate pentru populația statistică la data efectuării studiului, având valoarea de 3,23%.

Rezultatele obținute pentru toate farmaciile au fost sintetizate sub forma a două grafice (fig. 1 și fig. 2).

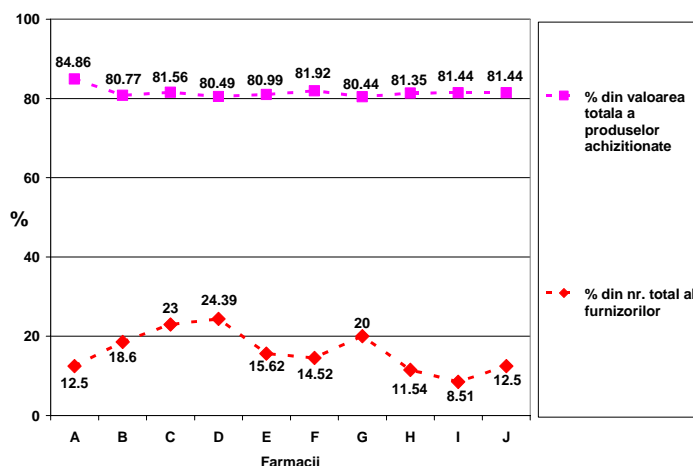


Fig. 1. Grafic de sinteză, reprezentând pentru principalii furnizori ai farmaciilor, procentele, reprezentate de aceștia, din valoarea totală a produselor achiziționate și procentele din numărul total al furnizorilor

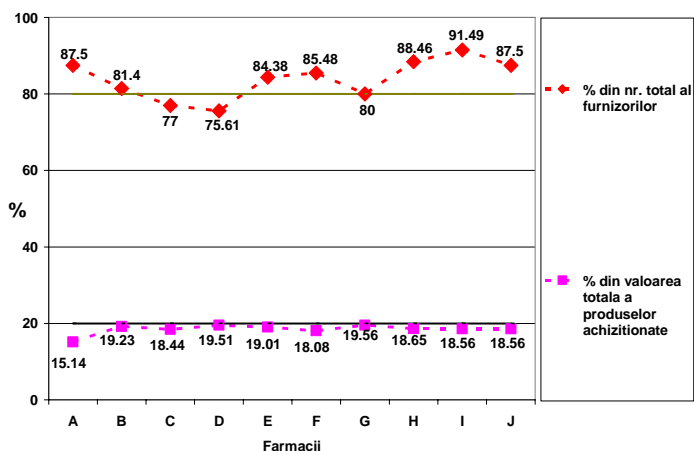


Fig. 2. Grafic de sinteză, reprezentând pentru micii furnizori ai farmaciilor, procentele, reprezentate de aceștia, din valoarea totală a produselor achiziționate și procentele din numărul total al furnizorilor

Din figura 1 se observă că, pentru principalii furnizori, care cumulează circa 80% din livrări, procentele reprezentate de către aceștia din numărul total al furnizorilor farmaciilor se situează în preajma nivelului de 20%, evidențiind regula 80/20.

Figura 2 arată că pentru micii furnizori, care cumulează circa 20% din livrări, procentele pe care le reprezintă din numărul total al furnizorilor se situează în preajma nivelului de 80%, evidențiind de asemenea regula 80/20.

Se observă că regula Pareto este respectată, sub aspect valoric, circa 20% din furnizori livrează circa 80% din totalul produselor, restul de 80% din furnizori livrând doar 20% din valoarea totală a produselor achiziționate.

Interpretarea statistică a rezultatelor

S-a reprezentat grafic distribuția de selecție a variabilei analizate, notată cu A, reprezentată de raportul: $100 \times \text{numărul furnizorilor principali} / \text{numărul total al furnizorilor}$, prin implementare în MATLAB. Pe aceeași diagramă s-a reprezentat și curba teoretică normală corespunzătoare parametrilor de selecție, în scopul vizualizării normalității distribuției de selecție a variabilei analizate. În figura 3 este reprezentată distribuția de selecție a variabilei A.

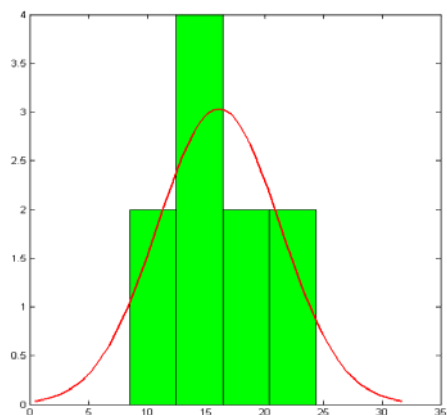


Fig. 3. Distribuția de selecție a variabilei A

Normalitatea distribuției caracteristicii A a fost evidențiată și prin parametrii statistici: skewness = 0,3 și kurtosis = - 0,1. S-a calculat media și abaterea standard de selecție: $\bar{X} = 16,118$, respectiv $S = 5,215$.

Regula 80/20 a fost testată în partea inferențială prin aplicarea testului de semnificație.

Calculul intervalului de încredere pentru media teoretică μ . Pentru un nivel de încredere $\alpha = 0,05$, $\mu \in (12,88, 19,35)$, ceea ce se interpretează astfel: dacă se reia aleator eșantionarea din totalul farmaciilor din Cluj-Napoca, selectând alte 10 unități, media rapoartelor: 100 x numărul furnizorilor principali / numărul total al furnizorilor, va fi în intervalul de încredere cu o probabilitate de 95%. Intervalul de încredere obținut are o amplitudine mică, de 6,46, reprezentând un rezultat semnificativ față de amplitudinea totală din eșantion care este de 15,88.

Testarea regulii 80/20 prin aplicarea testului t privind media teoretică

A) Pentru caracteristica A

Testarea I: Se consideră ca valoare de referință a mediei caracteristicii A: 20%.

H_0 (ipoteza nulă): media caracteristicii A este egală cu 20%.

H_1 (ipoteza alternativă): media caracteristicii A este diferită de 20%.

Se consideră nivelul de încredere $\alpha = 0,05$. Această valoare a lui α a fost utilizată pentru toate cele patru testări.

Rezultatul și interpretarea testului: p-value = 0,03 < $\alpha \Rightarrow$ se respinge H_0 și se acceptă $H_1 \Rightarrow$ între media caracteristicii A și valoarea de referință 20% există diferențe statistic semnificative.

Testarea a II-a: Se alege ca valoare de referință a mediei caracteristicii A: 19%.

H_0 (ipoteza nulă): media caracteristicii A este egală cu 19%.

H_1 (ipoteza alternativă): media caracteristicii A este diferită de 19%.

Rezultatul și interpretarea testului: p-value = 0,09 > $\alpha \Rightarrow$ se acceptă $H_0 \Rightarrow$ între media caracteristicii A și valoarea de referință 19% nu există diferențe statistic semnificative.

B) Pentru caracteristica B

Testarea I: Se consideră ca valoare de referință a mediei caracteristicii B: 80%.

H_0 (ipoteza nulă): media caracteristicii B este egală cu 80%.

H_1 (ipoteza alternativă): media caracteristicii B este diferită de 80%.

Rezultatul și interpretarea testului: p-value = 0,0012 < $\alpha \Rightarrow$ se respinge H_0 și se acceptă $H_1 \Rightarrow$ între media caracteristicii B și valoarea de referință 80% există diferențe statistic semnificative.

Testarea a II-a: Se alege ca valoare de referință a mediei caracteristicii B: 81%.

H_0 (ipoteza nulă): media caracteristicii B este egală cu 81%.

H_1 (ipoteza alternativă): media caracteristicii B este diferită de 81%.

Rezultatul și interpretarea testului: p-value = 0,2 > $\alpha \Rightarrow$ se acceptă $H_0 \Rightarrow$ între media caracteristicii B și valoarea de referință 81% nu există diferențe statistic semnificative.

Concluzia testărilor: Pe baza rezultatelor obținute, se poate concluziona că, la nivelul întregii populații statistice, 19% din numărul total al furnizorilor farmaciilor, oferă acestora 81% din valoarea totală a produselor achiziționate.

Acest lucru este important pentru managementul farmaciei. Aplicând analiza Pareto în activitatea de aprovizionare a farmaciei, managerul farmaciei poate să-și îmbunătățească activitatea managerială. Astfel, el va identifica între furnizorii farmaciei pe cei importanți și pe cei mai puțin importanți. Managerul, respectiv farmacistul șef, se va ocupa personal de furnizorii importanți, dezvoltându-și și îmbunătățindu-și relația de afaceri cu aceștia, iar relația cu micii furnizori, mai puțin importantă din punct de vedere economic, care consumă foarte mult timp, poate fi delegată unor colaboratori ai managerului.

Concluzii

Cercetarea de față arată că, pentru fiecare farmacie analizată, cea mai mare parte din valoarea totală a produselor achiziționate (cca. 80%) este oferită de un număr mic de furnizori, aceștia reprezentând cca. 20% din numărul total al furnizorilor farmaciei, ei fiind principalii furnizori ai farmaciei respective. De asemenea, pentru fiecare farmacie se evidențiază un număr mare de furnizori mai puțin importanți (circa 80%), care oferă doar o mică parte din valoarea totală a produselor achiziționate (circa 20%).

Rezultatele obținute confirmă regula 80/20. Analiza Pareto este aplicabilă în activitatea de aprovizionare a farmaciei.

Sub aspect managerial, managerul farmaciei trebuie să acorde toată atenția relației de afaceri cu furnizorii importanți, relația cu micii furnizori fiind delegată unor colaboratori.

Bibliografie

1. KOCH R.: Regula 80/20. *Cum să obțineți rezultate maxime cu un efort minim*, Ed. Teora, București, 2003, 1-9, 218-219;
2. MARKHAM C.: *Cum să fii propriul tău consultant în management: instrumente și tehnici de consultanță pentru a-ți rentabiliza compania*, Ed. Rentrop & Straton, București, 2005, 322-323;
3. PÉRIGORD M.: *Etapele calității. Demersuri și instrumente*, Ed. Tehnică, București, 1997, 75;
4. MORRIS M.: *Cum să devii manager de succes*, Ed. All Beck, București, 2002, 142-144;
5. STĂNCIOIU I., MILITARU G.: *Management. Elemente fundamentale*, Ed. Teora, București, 1998, 506-507;
6. www.isixsigma.com/library/content/c000709a.asp, accesat la data de 14.07.2007;
7. TRÂMBIȚAȘ R.: *Metode statistice*, Presa Universitară Clujeană, Cluj-Napoca, 2000, 132-134, 137-141, 173-194, 218-222;
8. SIMONE BÉNAZETH, BONIFACE M., DEMERQUILLY CATHERINE, LASSERRE VIRGINIE, LEMDANI M., NICOLIS I.: *Biomathématiques. Analyse, algèbre probabilités, statistiques*, Masson, Paris, 2001, 293-304;
9. ACHIMAȘ CĂDARIU A.: *Metodologia cercetării științifice*, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 1999, 8-20, 74-80, 86.

Research on the applicability of the Pareto analysis to supplying goods to pharmacies

ANAMARIA BOBOIA, R. CÂMPEAN, C. POLINICENCU

Summary

This paper aims at analysing whether the Pareto method applies to the activity of supplying goods to pharmacies.

The activity of supplying goods was monitored for six months in a selection of 10 community pharmacies in Cluj-Napoca. The results have shown that for each pharmacy, there is a small number of important suppliers, approximately 20% of the total, which supply 80% of the goods a pharmacy needs, and that there is a large number of small suppliers, approximately 80%, which supply the remaining 20% of the goods a pharmacy needs.

The results confirm the fact that the Pareto rule (80/20) is applicable on the Pharmacy's supply activity. This is very important for the management of the pharmacy. The manager, that is the Chief pharmacist, personally handles important suppliers, developing and improving his business relationship with these suppliers, while some of the manager's collaborators can handle the relation with the smaller suppliers, which is less important economically and more time-consuming.

Key words: Pareto analysis, pharmacy's supply, pharmacy management.

STUDIUL UNOR COMPRIMATE RETARD CU PENTOXIFILINĂ OBȚINUTE PRIN METODA GRANULĂRII UMEDE

ELEONORA MIRCIA¹, EMESE SIPOS², SILVIA IMRE³, VERONICA AVRIGEANU¹, GYÖNGYI CSEGEDİ⁴, ADRIANA POPOVICI²

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

²Disciplina de Tehnologie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Disciplina de Analiza Medicamentului, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Gedeon Richter Romania SA, Târgu-Mureș

Rezumat

S-au studiat farmacotehnic noi formulări tip comprimate cu cedare prelungită cu pentoxifilină, obținute prin modelarea tehnologică a eliberării substanței medicamentoase din comprimate. Ca formatori de matriță hidrofilă s-au utilizat hidroxietilceluloza (HEC) și hidroxipropilmetilceluloza (HPMC) în diferite proporții; incorporarea pentoxifilinei în matriță s-a realizat prin metoda granulării umede cu o soluție apoasă 5% de PEG 6000. Granulatele obținute au fost supuse procesului de comprimare.

S-au determinat uniformitatea masei comprimatelor, friabilitatea, rezistența mecanică, diametrul și grosimea tabletelor, dezagregarea, conform datelor din Suplimentul 2001 al FRX.

Cuvinte cheie: *pentoxifilină, matriță hidrofilă, cedare prelungită*

Introducere

Formele farmaceutice cu acțiune prelungită înlocuiesc deseori formele convenționale, iar dintre acestea, formele cu acțiune prelungită pe bază de polimeri hidrofilii sunt des utilizate.

După administrarea formelor farmaceutice retard cu pentoxifilină s-a înregistrat o scădere a efectelor adverse de natură gastrointestinală.

Pentoxifilina (PTX) se utilizează în tratamentul unor afecțiuni circulatorii arteriovenoase; proprietățile reologice ale sângelui se ameliorează prin îmbunătățirea capacității de deformare a eritrocitelor, micșorarea vâscozității sângelui și inhibarea agregării plachetare [4,5].

În acest studiu, ne-am propus studiul farmacotehnic al unor noi comprimate cu cedare prelungită cu pentoxifilină. Ca formatori de matriță hidrofilă s-au utilizat hidroxietilceluloza (HEC) și hidroxipropilmetilceluloza (HPMC) în diferite proporții: hidroxietilceluloză (HEC) 17%, 34% și hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) 31%, 34%, 45%. Solubilitatea pentoxifilinei (PTX) în apă prin încălzire (77 mg/ml la 25°C și 191 mg/ml la 37°C) permite formularea acesteia în matrițe hidrofile [6].

Materiale și metodă

Materiale

S-au folosit pentoxifilină (Terapia), Trental 400mg (Aventis Pharma) ca produs de referință, hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) de tip Methocel K4M Premium EP (Colorcon), hidroxietilceluloză (HEC) de tip Natrosol 250M (Aqualon Hercules), PEG 6000 (Polietilenglicol 6000, Macrogol 6000) (Merck), stearat de magneziu vegetal (Faci Spa), siliciu coloidal anhidru (Aerosil 200) (Degussa), talc (S&D Chemicals), lactoză (S&D Chemicals). Toți excipienții utilizați au avut calitate farmaceutică și puritate analitică.

Obținerea comprimatelor

Comprimatele retard cu pentoxifilină încorporată în matrițe hidrofile cu compoziția și concentrația diferită a polimerilor hidrofilii folosiți s-au obținut prin procedeul granulării umede, urmat de comprimarea granulelor uscate. În tabelul I sunt redate compozițiile formulărilor studiate.

Amestecul omogenizat al pentoxifilinei cu polimerul hidrofil formator de matriță (HPMC respectiv HEC) s-a granulat pe cale umedă cu o soluție apoasă 5% de PEG 6000. Masa obținută s-a trecut prin sita III. După uscarea granulelor, s-a adăugat stearat de magneziu, aerosil, talc (lubrifianți) și lactoză (diluante). Amestecul s-a trecut prin sita IV și s-a comprimat. S-a folosit procedeul comprimării la o mașină de comprimat cu excentric (Korsch) cu un singur ponson cu diametrul de 13 mm, folosind aceeași presiune de comprimare pentru toate formulările. Comprimatele obținute au avut suprafața plană și netedă.

Tabelul I. Compozițiile comprimatelor retard formulate cu pentoxifilină încorporată în matrițe polimerice hidrofile

Ingrediente(mg)	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅
Pentoxifilină	400,00	400,00	400,00	400,00	400,00
HPMC	-	272,00	360,00	248,00	-
HEC	272,00	-	-	-	136,00
PEG 6000	14,24	11,00	6,40	7,80	7,12
Stearat de magneziu	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Aerosil	80,00	80,00	-	80,00	80,00
Talc	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00
Lactoză	1,76	5,00	1,60	32,20	144,88
Proporția de polimer în matriță (%)	34,00	34,00	45,00	31,00	17,00

După formularea comprimatelor retard cu un conținut de 400 mg substanță activă (pentoxifilină), s-au determinat:

- friabilitatea;
- rezistența mecanică (diametru, înălțimea tabletelor);
- uniformitatea masei;
- dezagregarea.

Determinările s-au efectuat în conformitate cu prevederile F.R. X, USP 27 și E.Ph. 5 [1,2,3]. Toate determinările s-au efectuat pe 20 de comprimate.

Pentru testul de friabilitate se folosește o tobă de 285 mm diametru și 39 mm adâncime, confecționată din polimer sintetic transparent cu suprafața internă șlefuită. O parte a tobei este mobilă. Tabletele sunt făcute să cadă la fiecare rotire a tobei de o proiecție curbă întinsă de la mijloc la peretele tobei. Toba este așezată de axul orizontal al aparatului și se rotește cu aproximativ 25 rpm. La fiecare rotație, tabletele se rostogolesc sau alunecă și cad cam de la 130 mm pe peretele tobei sau pe alte tablete. Sunt suficiente un număr de 20 tablete pentru testare, iar dacă acestea cântăresc peste 650 mg fiecare, sunt suficiente 10 tablete.

Se plasează tabletele în sita nr. 10 și se îndepărtează tot praful cu ajutorul aerului sub presiune sau cu o perie moale. Se cântăresc cu precizie tabletele de probă și se aduc în tobă. Se rotește toba cu 100 rpm și apoi se îndepărtează tabletele și, de asemenea, orice urmă de praf, inclusiv tabletele rupte, apoi se cântăresc. În general, testul se efectuează o singură dată. Dacă greutatea pierdută este mai mare de 1%, testul trebuie repetat încă de 2 ori și rezultatele se interpretează folosind media obținută de la cele trei teste.

Aparatura

- aparatul Pharmatest PTF E pentru friabilitate;
- aparatul Pharmatest PTB 411 pentru rezistența mecanică (diametru, grosimea comprimatelor);
- balanța Mettler - Toledo AX - 205 pentru uniformitatea masei;
- aparatul Pharmatest PTZ E pentru efectuarea testului de dezagregare.

Rezultate și discuții

Uniformitatea masei

Se cântăresc 20 de comprimate neacoperite și se calculează masa medie. Aceleași comprimate se cântăresc individual.

Față de masa medie calculată, masa individuală poate să prezinte o abatere: 18 comprimate $\pm 5\%$ și doar 2 comprimate $\pm 7,5\%$ (comprimatul conține peste 300 mg substanță activă). Valorile maselor individuale și medii sunt redată în tabelul II.

Abaterile procentuale, calculate pentru fiecare formulare, sunt redată în tabelul III.

După cum rezultă din valorile redată în tabelul III, abaterile procentuale calculate se încadrează în limita $\pm 5\%$, formulările studiate corespund cerințelor din monografia "Compressi" (F.R. X).

Friabilitatea

O pierdere de sub 1% este considerată acceptabilă pentru cele mai multe produse. În cazul unor noi formulări, la o pierdere de greutate inițială de 0,8% trebuie să se ajungă la o pierdere de până la 1% la data ambalării.

Din rezultatele obținute experimental, reiese că toate cele cinci formulări studiate corespund cerințelor în ceea ce privește friabilitatea. În cazul tuturor formulărilor studiate, pierderea în greutate este sub 1% (tabelul IV)

Tabelul II. Uniformitatea masei (mg) a comprimatelor studiate

Nr. crt.	Trental 400 mg	PTX F ₁	PTX F ₂	PTX F ₃	PTX F ₄	PTX F ₅
1.	791,53	817,60	806,26	800,25	807,01	799,42
2.	792,08	799,42	797,45	803,88	805,83	800,25
3.	798,85	801,40	830,20	815,10	799,42	807,10
4.	799,42	806,26	799,60	796,53	803,27	803,27
5.	800,65	807,01	802,45	817,60	810,11	792,08
6.	806,26	810,11	803,20	801,76	800,54	801,40
7.	810,12	792,08	801,40	807,01	792,08	806,15
8.	815,10	791,53	807,01	810,11	804,25	810,11
9.	825,60	803,15	817,60	801,40	800,25	791,53
10.	830,45	798,85	799,42	830,25	801,40	815,10
11.	800,65	815,10	815,10	791,53	791,53	830,15
12.	791,53	799,95	810,15	795,14	810,23	804,25
13.	792,08	800,75	792,08	799,42	830,10	806,15
14.	799,42	802,45	800,57	803,12	803,14	803,40
15.	798,85	801,64	803,14	806,26	804,25	817,60
16.	806,26	810,15	791,53	801,27	815,25	799,75
17.	815,10	794,63	810,11	792,08	817,60	806,26
18.	825,60	830,20	798,85	800,90	801,34	805,35
19.	830,45	800,25	799,53	801,70	815,10	800,75
20.	810,12	816,70	800,25	802,30	806,26	807,01
Media	807,41	804,96	804,29	803,88	805,95	805,35
DS	13,2	9,50	9,02	9,04	8,87	8,57
RDS%	1,63	1,18	1,12	1,12	1,10	1,06

Tabelul III. Abaterile procentuale calculate

Nr. crt.	Trental 400 mg	PTX F ₁	PTX F ₂	PTX F ₃	PTX F ₄	PTX F ₅
1.	-1,91%	+1,58%	+0,24%	-0,45%	+0,13%	-0,73%
2.	-1,85%	-0,68%	-0,85%	0%	-0,01%	-0,63%
3.	-1,01%	-0,44%	+3,22%	+1,40%	-0,81%	+0,21%
4.	-0,94%	+0,16%	-0,58%	-0,91%	-0,33%	-0,25%
5.	-0,78%	+0,26%	-0,23%	+1,70%	+0,51%	-1,64%
6.	-0,09%	+0,65%	-0,14%	-0,26%	-0,67%	-0,49%
7.	+0,38%	-1,60%	-0,36%	+0,39%	-1,72%	+0,09%
8.	+1,00%	-1,66%	+0,34%	+0,77%	-0,21%	+0,59%
9.	+2,30%	-0,22%	+1,65%	-0,31%	-0,70%	-1,71%
10.	+2,90%	-0,75%	-0,60%	+3,28%	-0,56%	+1,21%
11.	-0,78%	+1,27%	+1,34%	-1,54%	-1,78%	+3,07%
12.	-1,91%	-0,73%	+0,73%	-1,09%	+0,53%	-0,13%
13.	-1,85%	-0,52%	-1,52%	-0,55%	+2,99%	+0,09%
14.	-0,94%	-0,30%	-0,46%	-0,09%	-0,34%	-0,24%
15.	-1,01%	-0,40%	-0,14%	+0,30%	-0,21%	+1,52%
16.	-0,09%	+0,65%	-1,60%	-0,32%	+1,15%	-0,69%
17.	+1,00%	-1,28%	+0,72%	-1,47%	+1,44%	+0,11%
18.	+2,30%	+3,14%	-0,68%	-0,37%	-0,57%	0%
19.	+2,90%	-0,58%	-0,60%	-0,27%	+1,13%	-0,57%
20.	+0,38%	+1,46%	-0,50%	-0,20%	+0,03%	+0,20%

Tabelul IV. Friabilitatea (%) comprimatelor studiate

Nr.crt.	PTX F ₁ (%)	PTX F ₂ (%)	PTX F ₃ (%)	PTX F ₄ (%)	PTX F ₅ (%)
1.	0,65	0,99	0,23	0,25	0,52
2.	0,68	0,85	0,23	0,36	0,56
3.	0,98	0,65	0,15	0,31	0,54
4.	0,56	0,32	0,26	0,42	0,52
5.	0,23	0,41	0,45	0,34	0,43
6.	0,65	0,27	0,56	0,52	0,46
7.	0,35	0,32	0,23	0,32	0,52
8.	0,69	0,36	0,12	0,31	0,46
9.	0,35	0,96	0,62	0,24	0,39
10.	0,45	0,56	0,35	0,29	0,40
11.	0,68	0,99	0,23	0,24	0,52
12.	0,98	0,85	0,23	0,29	0,56
13.	0,45	0,65	0,23	0,31	0,54
14.	0,35	0,32	0,26	0,32	0,52
15.	0,35	0,41	0,45	0,52	0,43
16.	0,65	0,27	0,62	0,34	0,46
17.	0,23	0,32	0,35	0,42	0,52
18.	0,56	0,36	0,12	0,31	0,46
19.	0,65	0,96	0,56	0,36	0,39
20.	0,69	0,56	0,15	0,25	0,40
Media	0,56	0,57	0,32	0,34	0,48

Rezistența mecanică

Rezultatele obținute sunt redată în tabelul V.

Tabelul V. Rezistența mecanică (N) a formulărilor studiate și a produsului de referință (Trental 400 mg)

Trental 400 mg	Pentoxifilină F ₁	Pentoxifilină F ₂	Pentoxifilină F ₃	Pentoxifilină F ₄	Pentoxifilină F ₅
47 N	42 N	35 N	33 N	30 N	50 N

Toate cele cinci formulări au rezistență mecanică apropiată de cea a produsului de referință (Trental 400 mg) și corespund cerințelor (rezistența mecanică minimă trebuie să aibă valoarea de 30 N).

Diametrul comprimatelor

Din tabelul VI reiese că cele 20 de comprimate studiate din fiecare formulare, au un diametru de aproximativ 13 mm.

Grosimea comprimatelor

Din tabelul VII reiese că înălțimea comprimatelor este de aproximativ 3,3 mm.

Tabelul VI. Diametrul comprimatelor (mm)

Nr. crt.	Pentoxifilină F ₁	Pentoxifilină F ₂	Pentoxifilină F ₃	Pentoxifilină F ₄	Pentoxifilină F ₅
1.	13,12	13,13	13,05	13,10	13,09
2.	13,10	13,14	13,06	13,12	13,15
3.	13,09	13,08	13,07	13,11	13,16
4.	13,08	13,10	13,07	13,13	13,11
5.	13,10	13,14	13,08	13,14	13,10
6.	13,11	13,09	13,09	13,09	13,10
7.	13,11	13,13	13,10	13,08	13,11
8.	13,10	13,14	13,11	13,09	13,12
9.	13,13	13,13	13,12	13,10	13,12
10.	13,15	13,12	13,13	13,10	13,13
11.	13,10	13,14	13,08	13,10	13,09
12.	13,10	13,14	13,07	13,10	13,15
13.	13,10	13,14	13,05	13,09	13,16
14.	13,11	13,13	13,10	13,08	13,11
15.	13,11	13,13	13,11	13,09	13,10
16.	13,12	13,13	13,07	13,14	13,10
17.	13,13	13,12	13,06	13,13	13,11
18.	13,15	13,08	13,13	13,11	13,12
19.	13,08	13,09	13,12	13,12	13,12
20.	13,09	13,10	13,09	13,10	13,13
Media	13,11	13,12	13,09	13,11	13,12

Tabelul VII. Grosimea comprimatelor (mm)

Nr.crt.	Pentoxifilină F ₁	Pentoxifilină F ₂	Pentoxifilină F ₃	Pentoxifilină F ₄	Pentoxifilină F ₅
1.	3,35	3,23	3,26	3,24	3,25
2.	3,25	3,30	3,24	3,25	3,23
3.	3,28	3,27	3,25	3,27	3,24
4.	3,29	3,28	3,25	3,27	3,24
5.	3,41	3,40	3,27	3,30	3,23
6.	3,41	3,24	3,26	3,30	3,25
7.	3,29	3,27	3,29	3,25	3,26
8.	3,28	3,25	3,29	3,28	3,24
9.	3,25	3,24	3,25	3,28	3,24
10.	3,35	3,28	3,24	3,24	3,26
11.	3,42	3,28	3,28	3,23	3,24
12.	3,26	3,27	3,40	3,24	3,26
13.	3,25	3,25	3,41	3,28	3,25
14.	3,27	3,24	3,27	3,30	3,25
15.	3,42	3,25	3,29	3,30	3,25
16.	3,24	3,28	3,25	3,23	3,24
17.	3,26	3,24	3,26	3,28	3,27
18.	3,25	3,27	3,28	3,24	3,26
19.	3,27	3,26	3,25	3,24	3,24
20.	3,24	3,24	3,26	3,26	3,29
Media	3,30	3,26	3,27	3,26	3,24

Dezagregarea

Studiul de dezagregare al formulărilor studiate și cel al produsului de referință (Trental 400 mg) a fost efectuat din apă distilată. Din datele obținute reiese că timpul de dezagregare la comprimatele preparate cu HPMC, crește odată cu cantitatea de polimer utilizat (formulările - F₂, F₃, F₄); la comprimatele cu HEC, timpul de dezagregare este mai mare la o concentrație mai mică de polimer. Toate cele cinci formulări propuse, prezintă o dezagregare corespunzătoare comprimatelor retard (peste 15 minute) (tabelul VIII).

Tabelul VIII. Dezagregarea comprimatelor formulate, comparativ cu cea a produsului industrial de referință (Trental, 400 mg)

Trental 400 mg	Pentoxifilină F₁	Pentoxifilină F₂	Pentoxifilină F₃	Pentoxifilină F₄	Pentoxifilină F₅
29 minute	28 minute	30 minute	40 minute	30 minute	40 minute

Concluzii

Din rezultatele studiului de dezagregare reiese că formulele studiate prezintă caracterele unor comprimate retard (datorită timpilor de dezagregare obținuți).

Pe baza rezultatelor obținute se observă că din punct de vedere al uniformității masei, friabilității, rezistenței mecanice, formulările propuse sunt asemănătoare cu cele ale produsului de referință (Trental) și corespund cerințelor F.R. X și E. Ph. 5.

Bibliografie

1. ^{xxx}European Pharmacopoeia 5th edition, Council of Europe, Strasbourg, 2004.
2. ^{xxx}Farmacopeea Română, ediția a X-a, Editura Medicală, București, 1993.
3. ^{xxx}United States Pharmacopoeia, USP 27, United States Pharmacopoeia Convention Inc, Rockville Md, 2004.
4. GRIGOLEIT H.G., LEONHARDT H. : Rheology of blood and pentoxifylline, *Pharmatherapeutica*, 1997, 1(10), 642-651.
5. STROESCU V.: *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Editura Medicală, București, 2001, 422-423.
6. VREČER F, KRAMAR A.: Study of dissolution of pentoxifylline from sustained release tablets based on alginate matrix, *Farm Vestn Slov*, 1994, 45, 335-345.

The study of some modified release tablets with pentoxifylline obtained by wet granulation method

ELEONORA MIRCIA, EMESE SIPOS, SILVIA IMRE, VERONICA AVRIGEANU, GYÖNGYI CSEGEDI, ADRIANA POPOVICI

Summary

The aim of the paper is a pharmacotechnic study of new formulations, modified release tablets, containing pentoxifylline, obtained by technological modulation of the drug release from tablets. Hydrophilic matrix agents were used hydroxyethylcellulose (HEC) and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in different ratio; the pentoxifylline inclusion in the matrix has been carried out by water granulation, using a water solution of PEG 6000 5%. The dried granulate were compressed in tablets.

The weight uniformity, friability, the hardness, the thickness and disintegration of tablets were determined according to the stipulations of the 2001 Supplement of the Romanian Pharmacopoeia Xth edition.

Key words: pentoxifylline, hydrophilic matrix, modified release

DOZAREA PRIN METODA HPLC A CEFADROXILULUI IN PREZENTA CONSERVANTILOR

ANTONELA BOGDAN¹, ELENA CUREA²

¹- Sandoz SRL Targu Mures

²- Universitatea de Medicina si Farmacie "Iuliu Hatieganu" Cluj Napoca

Rezumat

A fost cercetată și validată o metoda RP-HPLC pentru determinarea cantitativă a cefadroxilului din capsule și comprimate, și/sau în asociere cu conservanți din pulberi suspendabile.

Metoda s-a realizat cu un cromatograf HPLC Jasco, pe o coloană de nucleosil 100 C18 5n (250 mmx4mm) termostată (la 35C) în sistem isocratic cu detecție UV 229nm.

Parametrii statistici de validare, evaluați (specificitatea, liniaritatea, stabilitatea, precizia, acuratețea, reproductibilitatea) recomandă metoda pentru determinarea cefadroxilului alături de excipienți și conservanți în forme farmaceutice.

Metoda poate fi utilizată în controlul calității și studiile de stabilitate a formelor farmaceutice conținând cefadroxil și substanțe auxiliare

Cuvinte cheie: Cefadroxil, dozare, conservanți, HPLC

Ipoteza și scopul lucrării

Cefadroxilul monohidrat, antibiotic din clasa cefalosporinelor, generația I este un antibiotic bacteriostatic pentru administrare orală ce cuprinde ca spectru de acțiune o însumare a spectrelor ampicilinei, penicilinei, oxacilinei [1], cu structura chimică reprezentată în figura 1. Monografia sa este descrisă de farmacopeile în vigoare [2, 3]

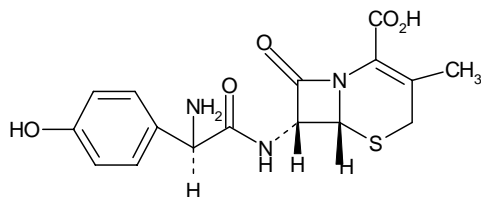


Fig. 1. Structura chimică a cefadroxilului

Formele farmaceutice în care se administrează sunt capsulele, comprimatele dispersabile și pulberile suspendabile pentru uz pediatric. Dacă în capsule și comprimate stabilitatea microbiologică este asigurată de forma de condiționare, în pulberile suspendabile pentru uz pediatric conținutul ridicat de zahăr și mediul lichid obținut după reconstituire reclamă asocierea cu un conservant care să împiedice dezvoltarea microorganismelor pe toată durata administrării ei (minim 7, maxim 14 zile). Elaborarea și validarea unei metode cantitative care să permită determinarea cefadroxilului în prezența unor excipienți: aromatizanti, agenți de suspendare, agenți de curgere, lubrifianti, antiagreganti, diluanți, îndulcitori, conservanți a constituit obiectul cercetărilor din această lucrare în vederea optimizării calității fizico-chimice și microbiologice a preparatelor farmaceutice cu cefadroxil. [4, 5, 6]

Materiale și metode de lucru

A fost analizat conținutul următoarelor produse generice:

- pulbere suspendabilă 125mg/5 ml,
- pulbere suspendabilă 250mg/5 ml,
- pulbere suspendabilă 500mg/5 ml,
- capsule 250mg,
- capsule 500mg (aceeași formulare ca cele de 250 mg, dozaj dublu)
- comprimate dispersabile 1000 mg

Etaloane: Cefadroxil monohidrat (s.r.), Benzoat de sodiu (s.r.)

Aparatura:

HPLC Jasco cu pompă PU 980, degazor Jasco DG 1580-53, detector Jasco UV 975, termostat pentru coloană, Injector Hamilton 20 μ l

Reactivi:

Tampon fosfat pH 7 (R): NaH₂PO₄(R) puriss.p.a.pentru HPLC (Fluka), Na₂HPO₄(R) puriss.p.a.pentru HPLC (Fluka), Acetonitril (R) LiChrosolv pentru HPLC (Merck)

Condiții cromatografice

- coloana: 250mm x 4,0 mm, termostată

-faza staționară:

Nucleosil 100 C18 5 μ

-sistem izocratic

-debit: 1,0ml/min

-temperatură: 35°C

-deteția UV 229nm

Faza mobilă: tampon fosfat pH 7: acetonitril = 100:4 (V/V)-soluții de referință:

Prepararea soluțiilor etalon

-10mg benzoat de sodiu (s.r.), exact cântărit se dizolvă în 80ml fază mobilă într-un balon cotat de 100ml și se completează la 100ml. 5 ml din această soluție se adaugă la soluția de referință de cefadroxil.

-15 ml cefadroxil monohidrat (s.r.), exact cântărit se dizolvă în 30ml fază mobilă într-un balon cotat de 50ml, se adaugă cei 5 ml soluție de referință de benzoat de sodiu și se completează la semn cu fază mobilă.

Prepararea probelor

-soluții probă: pentru pulberi suspendabile 0,5ml suspensie reconstituită conform instrucțiunilor de folosire (125mg/5 ml) 0,25 ml suspensie reconstituită (250mg/5 ml) sau 0,1 ml suspensie reconstituită (500mg/5 ml) exact cântărită se diluează la 50ml cu fază mobilă; pentru capsule 15mg pulbere exact cântărită se dizolvă în 30ml fază mobilă într-un balon cotat de 50ml și se completează la semn cu fază mobilă; pentru comprimate: se mojarază 10 comprimate, 25 mg amestec exact cântărit se dizolvă în 30ml fază mobilă într-un balon cotat de 50ml și se completează cu fază mobilă până la semn.

Soluțiile se filtrează prin filtru Millipore 0,45 μ si se injectează câte 20 μ l.

Rezultate și discuții

În cadrul validării metodei HPLC au fost studiați următorii parametri: specificitatea, stabilitatea, precizia, linearitatea, acuratețea, reproductibilitatea

Specificitatea: pe cromatogramele fazei mobile și placebo nu trebuie să apară picuri detectabile, sau dacă apar, timpul lor de retenție trebuie să fie diferit față de cel al cefadroxilului și benzoatului de sodiu, rezoluția între picuri să permită o bună determinare a compușilor de analizat. Procentul de recuperare calculat din cromatograma probei preparate din substanța activă în amestec cu o probă placebo (amestec de

excipienți) trebuie să se încadreze între valorile 95,0-105,0% . Rezultatele obținute sunt exprimate în figura 2:

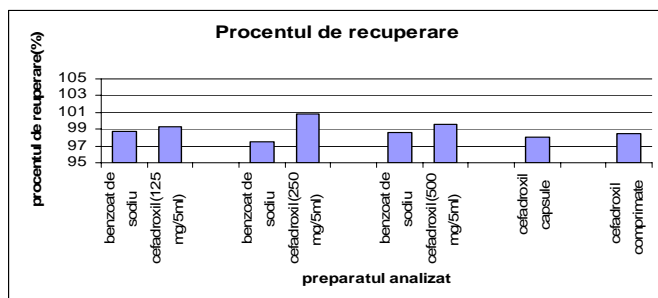


Fig. 2: Procentul de recuperare obținut

Rezultate: procentul de recuperare se încadrează în limitele prevăzute. Cel mai mic procent de recuperare l-a avut benzoatul de sodiu în pulberea suspendabilă de 250mg/5 ml – 97,46%, faza mobilă sau excipienții prezenți în compoziție nu au interferat cu componentele de analizat, deci specificitatea metodei este corespunzătoare. Mai jos este prezentat un exemplu de cromatogramă obținut (figura 3)

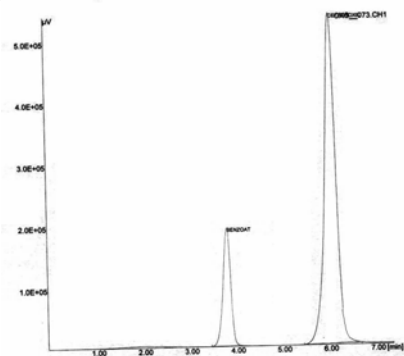


Fig. 3. Analiza HPLC a cefadroxilului (t.r.=3,86 min) și benzoat de sodiu (t.r.=6,13 min)

Pentru evaluarea **stabilității** criteriul de acceptabilitate impus a fost ca valorile ariilor picurilor să nu varieze în timp mai mult decât 1% față de prima valoare citită în intervalul de 4 ore de la prepararea probelor. În figura 4 sunt exprimate grafic variațiile (%) față de prima valoare citită.

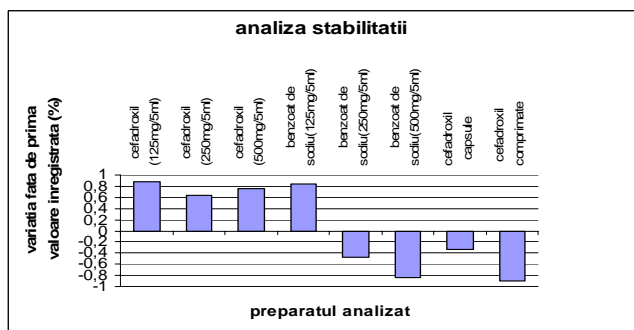


Fig. 4. Analiza stabilității

Rezultate: pentru toate produsele analizate soluția test a fost stabilă un timp suficient pentru realizarea determinărilor;

Pentru evaluarea **preciziei**, criteriul de acceptabilitate a fost ca deviația standard relativă (RDS) a ariilor picurilor obținute din 6 injecții să fie maxim 1,5%. Rezultatele obținute sunt exprimate grafic în figura 5.

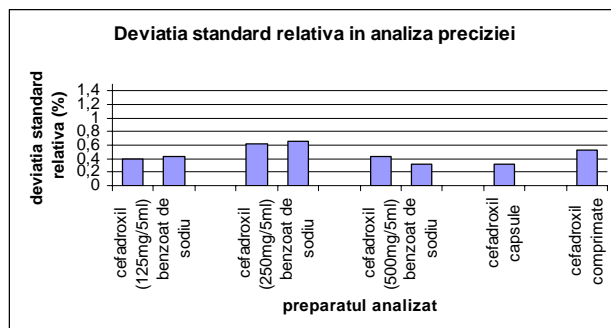


Fig. 5. Analiza preciziei

Pentru toate probele analizate deviația standard relativă s-a încadrat în această limită (valorile cele mai mari au fost 0,61% pentru cefadroxil și 0,66% pentru benzoatul de sodiu în pulberea suspendabilă de 250mg/5ml;

În cadrul studiului **liniarității** a fost analizat intervalul 50-150% din concentrația de lucru pentru toate formele farmaceutice, s-au reprezentat dreptele de regresie și s-au calculat coeficienții de corelație, care nu au fost mai mici de 0,995 (tabel I)

Tabel I. Ecuațiile dreptelor de regresie și coeficienții de regresie pentru metoda HPLC de dozare a cefadroxilului și benzoatului de sodiu din diferite forme farmaceutice.

Produsul	Ecuația dreptei	Coefficientul de regresie
Cefadroxil pb.susp.125mg/5ml-benzoat de sodiu	$Y=4E+0,6x+16017$	0,9998
Cefadroxil pb.susp.125mg/5ml-cefadroxil	$Y=2E+0,6x+2E+0,6$	0,9972
Cefadroxil pb.susp.250mg/5ml-benzoat de sodiu	$Y=5E+0,6x-14440$	0,9984
Cefadroxil pb.susp.250mg/5ml-cefadroxil	$Y=4E+0,7x-427576$	0,9971
Cefadroxil pb.susp.500mg/5ml-benzoat de sodiu	$Y=4E+0,6x+5343,3$	0,9999
Cefadroxil pb.susp.500mg/5ml-cefadroxil	$Y=2E+0,6x+2E+0,6$	0,9970
Cefadroxil capsule	$Y=7E+0,8x-294440$	0,9990
Cefadroxil cpte dispersabile	$Y=5E+0,8x+161057$	0,9990

Acuratețea a fost exprimată prin procentul de recuperare al unui adaus cunoscut de analit în amestec cu probă placebo (50, 100 și 150% analit față de valoarea declarată a substanței active) Regăsirea (%) substanței active trebuie să se încadreze în limitele de 95%-105% față de valorile teoretice la toate cele trei valori de concentrații. Rezultatele obținute sunt exprimate grafic în figurile 6, 7, 8.

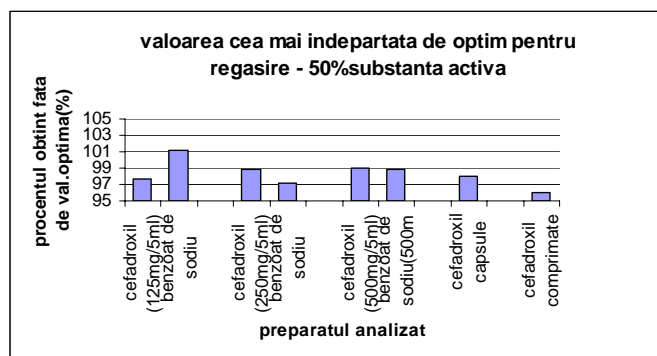


Fig. 6. Acuratețea- 50% substanța activă

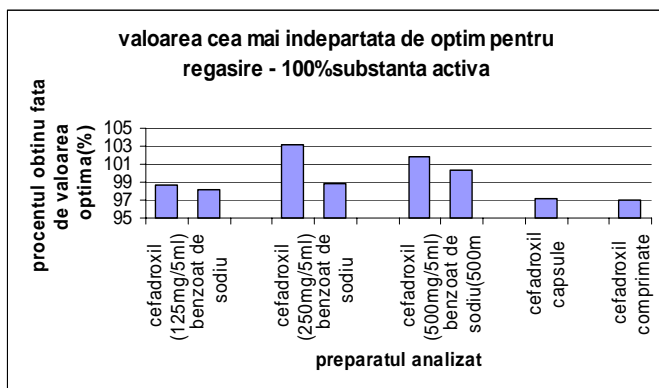


Fig. 7. Acuratețea- 100% substanța activă

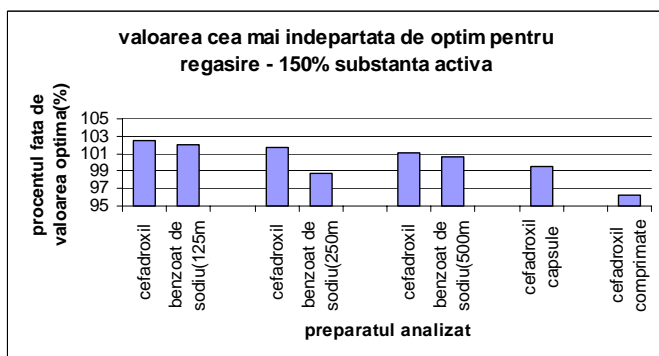


Fig. 8. Acuratețea 150% substanța activă

Rezultate:regăsirea cea mai mică a fost 96,07% pentru cefadroxil din comprimate dispersabile pentru nivelul de concentrație 50%;

Pentru determinarea **reproductibilității** au fost analizate conform metodei analitice câte 3 probe de către doi analiști. Criteriul de acceptabilitate impus a fost ca diferența mediilor analizelor efectuate de doi analiști să fie mai mică de 2%. Cea mai mare diferență s-a înregistrat pentru Cefadroxil din comprimate dispersabile – 0,50%, iar pentru benzoatul de sodiu 0,70% din pulberea conținând cefadroxil 500mg/5 ml (figura 9).

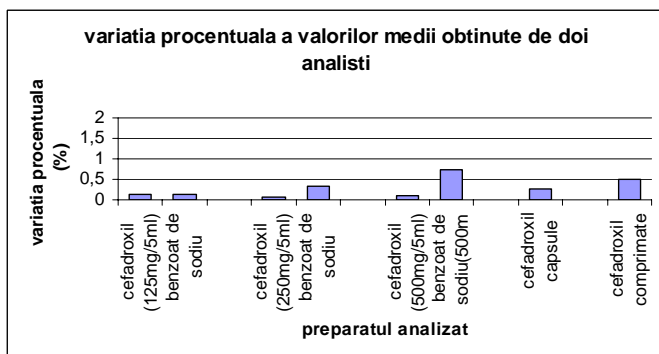


Fig. 9. Variația procentuală a valorilor medii obținute de 2 analiști

Concluzii

Această metodă a fost dezvoltată pentru determinarea conținutului în cefadroxil al formelor farmaceutice pentru administrare orală, în prezența excipienților și a conservantului (benzoat de sodiu), ca parametru al specificației pentru controlul interfazic, dar și pentru eliberarea produsului finit.

Toate produsele analizate au fost stabile un timp necesar tuturor determinarilor. RSD au fost 0,61% cefadroxil și 0,66% pentru benzoat de sodiu. Coef.de corelație calculati din dreptele de regresie au fost mai mari de 0.995. Regasirea s-a incadrat in limitele de 96-103%.

Toate aceste caracterisitici au fost demonstrate prin rezultatele obtinute.

Bibliografie

1. ONIGA O., BRÂNDUȘA TIPERCIUC, *Antibiotice antibacteriene*, Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 2003, 69-102
2. *European Pharmacopoeia* 5th Edition 2007 (5.8)
3. *USP 30-NF25* First supplement
4. EURACHEM Guidance Document No. 1/WELAC Guidance Document No. WGD 2: Accreditation for chemical laboratories: Guidance on the interpretation of the EN 45000 series of standards and ISO/IEC Guide 25, 1993
5. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Validation of Analytical procedures, *ICH-Q2A*, Geneva, 1995
6. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Validation of Analytical procedures: Methodology, *ICH-Q2B*, Geneva, 1996

High performance liquid chromatography assay of cefadroxil in presence of preservatives

ANTONELA BOGDAN, ELENA CUREA

Abstract

A RP-HPLC method for quantitative determination of cefadroxil in capsules, tablets and/or in dry suspensions in association with preservatives is studied and validated.

This method was studied using a HPLC Jasco chromatograph using a Nucleosil C18 5 μ column (250 mmx4mm), at temperature of 35°C, with isocratic system and UV detection (229 nm).

The following statistical validation parameters (specificity, linearity, stability, precision, accuracy, reproducibility) recommend the method for quantitative determination of cefadroxil together with preservative and other excipients in pharmaceutical forms.

The method is suitable for quality control and stability studies of drugs with cefadroxil content.

Keywords: Cefadroxil, assay, preservatives, HPLC

ISTORIA MEDICINII ȘI ROSTURILE SALE

CRISTIAN BÂRSU

Catedra Istoria Medicinii, U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj – Napoca

Științele medicale au o istorie multimilenară. Evoluția lor a fost corelată cu biologia, chimia, fizica, filozofia, teologia, literatura și artele plastice. În veacul al XX-lea majoritatea specialităților preclinice și clinice au avut o dezvoltare deosebit de amplă, astfel încât o parte a noțiunilor care erau extrem de moderne în urmă cu două - trei decenii au devenit astăzi fie clasice, fie chiar depășite. În acest progres accelerat și efervescent, istoria medicinei are rolul special de a aduce clarificări privind decelarea a ceea ce a fost pozitiv de negativ, ca și selectarea permanențelor de elementele tranzitorii.

Această istorie este apreciată în mod special de cei ce au avut ocazia să o aprofundeze. De multe ori ea poate capta interesul celor care au avut nevoie de îngrijiri medicale sau chirurgicale. Parcurgerea acestei materii de către medicii este necesară deoarece oferă un liant între noțiunile dobândite la diversele specialități. De aceea este necesară forjarea bazei noționale configurate în studenție, cu acordarea unui plus de atenție reperelor istorice din domeniul în care tinerii medici își desfășoară activitatea. În decursul carierei fiecare poate (și este util) să-și completeze informarea iatro-istorică în funcție de interesul pentru una sau alta dintre temele pe care le abordează. În acest sens ar fi de amintit crezul lui Valeriu Lucian Bologa: „prin studiul trecutului medicinei se învață să se cunoască și să se înțeleagă mai bine prezentul și viitorul ei” (1).

Nu este suficientă o parcurgere strict cronologică a istoriei medicinei, ci este nevoie și de o comprehensiune a acesteia în complexitatea ei. O informare livrescă este limitativă sau chiar dăunătoare, pentru că „o înțelegere istorică a medicinei este mult mai mult decât o cavalcadă de triumfuri”, așa cum a menționat Roy Porter (2).

Interesul acordat trecutului nu semnifică dezinteresul pentru prezent, nici neîncrederea sau negarea mersului înainte al vieții. Referitor la istoria medicinei, demersurile de cercetare ale etapelor anterioare au ca scop atât evidențierea fazelor progresiste cât și cunoașterea cauzalității momentelor de stagnare sau regres (3). Astfel istoria medicinei oferă posibilitatea identificării unor parametri cu care se poate aprecia trecutul.

Cercetarea fundalului istoric pe care a evoluat medicina atrage atenția celor care consideră în mod simplist că practica medicinei se rezumă la elemente tehnice asupra semnificației complexe a acestei științe și arte (4).

Victor Gomoiu a afirmat că istoria generală a fiecărei țări oferă ocazii de mândrie pentru cetățenii ei. Față de aceasta, istoria medicinei dă tuturor prilejul de a aprecia realizările care au fost făcute în diverse țări, în trecut (5).

Încă de la începutul celei de-a doua jumătăți a veacului al XIX-lea s-a discutat despre contribuția formativă a istoriei medicinei. Astfel, în 1864 Charles-Victor Daremberg în lecția inaugurală de la Collège de France a subliniat că rolul istoriei – inclusiv al istoriei medicinei – nu se rezumă la a face să se evite erorile din trecut, ci oferă exemple pozitive (6).

Pentru ca aportul istoriei medicinei să fie formativ, ea trebuie la început să stârnească atenția, interesul și chiar curiozitatea studenților. Aceasta presupune să fie captivantă, elegant exprimată și logic înfățișată. Nicolae Iorga a susținut adesea că opera istorică se impune să fie frumoasă, calitate bazată pe adevăr și rezultată din organizare și stil, astfel ca cititorul să fie cucerit de ea (7). În acest sens este elocventă

mărturisirea lui V.L. Bologa: „După elaborarea unei lucrări, revizuiesc de cinci – șase – șapte ori textul, pun la punct fiecare frază, fiecare cuvânt ... Eu cred că chiar și cea mai aridă temă o poți prezenta într-o formă cizelată, care să nu-ți dea un document științific, ci să-ți procure și o plăcere estetică”(8). De asemenea este necesar ca prezentarea acestuia să urmărească „firul roșu” al evenimentelor care au marcat progresul medical. Este de dorit ca istoria medicinei să fie predată și explicată de către medici pentru a o ancora în contextul realităților contemporane din medicină și societate.

Profesorul Bologa a subliniat aportul iatro-istoriei în formarea medicilor: „făcând istorie a medicinei nu vrem numai să dăm medicului de azi numai posibilitatea de a-și reînprospăta și lărgi cultura generală: nu dorim numai să-i deschidem ochii pentru unul din cele mai frumoase capitole ale istoriei civilizației sau să-i dezvoltăm respectul pentru trecutul strălucit al tagmei noastre și al măreților ei reprezentanți; ci dorim să-l punem și pe această cale în contact viu cu actualitatea: să-i dăm instrumentul intelectual pentru cunoașterea rădăcinilor problemelor de azi și să indicăm drumurile pe care *Historia magistra vitae* ni le arată pentru viitoarea ieșire din labirintul crizei de azi” (9). Bologa a făcut această afirmație în 1935 și se referea la „criza materială”, „criza etică” și „nestabilitatea doctrinară”. De asemenea V. L. Bologa a arătat că: „necesitatea ei este mult mai evidentă și mult mai actuală. Medicina modernă prezintă unele semne de început de criză, care nu mai pot fi neglijate: lipsa unei filozofii proprii, pierderea unității doctrinare, destrămarea în specialități și subspecialități, tehnicizarea progresivă. Față de acest aspect neliniștit și schimbător al medicinei moderne, grandioasa unitate filozofică și doctrinară a medicinei vechi se prezintă pentru medicul gânditor ca un punct de repaus (10).

Însă pentru inițiații în domeniu, trebuie aduse la cunoștință numeroase detalii, logic prezentate, care subsumate vor deschide calea pentru noi abordări ale aceluiași teme.

Elaborarea unui curs de profil iatro-istoric este o mare responsabilitate, deoarece este necesar a analiza fiecare aspect sub diverse perspective socio-economice, culturale, etice etc., de a compara totul cu ceea ce se știe în prezent și de a asambla elementele într-o sinteză. Trebuie rezolvată problema care a apărut la începutul veacului al XX-lea: contemplarea excesivă a descoperirilor din medicina modernă și neglijarea cunoștințelor din trecut (11).

Un obiectiv este cultivarea atât a respectului pentru corpul medico-farmaceutic și pentru oamenii de știință, cât și conturarea sentimentului comuniunii cu cei care au trudit și cei care își desfășoară activitatea în aceste domenii. Se impune dezvoltarea atașamentului față de realele valori naționale și universale și astfel să se contracareze dezinteresul, blazarea și neîncrederea care uneori tind să afecteze tineretul.

Se impune a evidenția contribuția istoriei medicinei la promovarea constantă a eticii profesionale. Aceasta este una din ideile pentru care ilustrul nostru înaintaș V. L. Bologa a militat de-a lungul întregii sale cariere.

Mircea Eliade a relevat că „istoria medicinei aduce considerabile servicii pentru înțelegerea capacității mentale a unei epoci, sau pentru delimitarea precisă a unui <stil>” (12).

Riscul lipsei de repere iatro-istorice se referă la situația nedorită a unui medic ce se „complace într-o izolare intelectuală în care profesiunea – oricât de competent ar fi ea practică – se reduce la meșteșug. De «tip superior», dar meșteșug” (așa cum a atras atenția Radu Ifimovici) (13).

Theodor Burghele a accentuat obligația morală a medicilor contemporani de a nu lăsa în umbră și de a nu da uitării oamenii mari „care au contribuit din plin, prin activitatea lor complexă de fiecare clipă la formarea cadrelor de rezervă ale învățământului și practicei”. De asemenea a avertizat asupra faptului că „generațiile tinere nu cunosc în suficientă măsură istoria disciplinelor în care lucrează” (14).

În contrast cu dezinteresul față de aportul înaintașilor la progresul medicinei se află cei care au o admirație exagerată față de celebrii inițiatori ai științei. La fel ca și cei

care consideră că problemele științifice sunt epuizate, aceștia riscă să fie descurajați de insuccesele pe care le au în cercetările pe care le întreprind. De aceea Santiago Ramon Y Cajal a subliniat că nu există nici probleme neînsemnate, nici detalii fără nici o semnificație, ci există oameni care au o capacitate intelectuală insuficientă pentru a înțelege „grandoarea amănuntului”(15).

Profesorul N. Marcu, președintele Societății Române de Istoria Medicinii, referindu-se la evoluția acesteia, dar subsumând abordarea curriculară din învățământul de specialitate, a arătat că în prezent are loc o „reînnoire tematică și conceptuală, [...] un proces de reevaluare critică, de demitizare, de eliminare a tendințelor apologetice, a lamentărilor zgomotoase, lipsite de fundament științific, de reconsiderare a adevăratelor valori naționale, integrate în fluxul evolutiv european și mondial” (16).

Prin acest articol am dorit să aducem un omagiu memoriei celebrului chirurg și iatro-istoric Victor Gomoiu (1882 – 1960), la aniversarea a 125 de ani de la naștere. De notat că V. Gomoiu a fost primul președinte român al unei societăți științifice mondiale și anume al Societății Internaționale de Istoria Medicinii (1936).

Bibliografie

1. BOLOGA S. – O viață, vol. *Rememorări sentimentale*, de Bologa V. L., Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1995, 149
2. PORTER R. – Introduction, *The Cambridge Illustrated History of Medicine*, edited by Porter R., Cambridge University Press, 2001, 10
3. BOUISSOU R. – Préface, *Histoire de la médecine, Encyclopédie Larousse de poche*, Augé, Gillon, Hollier Larousse, Moreau et Cie., Librairie Larousse, Paris, 1967, 9
4. GUTHRIE D. – Preface, *A History of Medicine*, [Ed.] Th. Nelson and Sons Ltd., London, Edinburgh, Paris, Melbourne, Toronto and New York, 1960, V
5. GOMOIU V. – *Al X-lea Congres Internațional de Istoria Medicinii*, Madrid, 22 – 29 sept. 1935, Dare de seamă, Tipogr. „Furnica” – Gh. Nicolau, București, 1935, 30
6. DAREMBERG CH.-V. – Introduction, *Histoire des sciences médicales*, tome premier, [ed.] J.-B. Baillièere et fils, Paris, 1870, 9
7. BAGDASAR N. – *Nicolae Iorga, Scrieri*, Ed. Eminescu, București, 1988, 270
8. SPIELMAN I. – *Ave adque vale, Valeriu Lucian Bologa*, sub red. Duțescu B., Ed. Medicală, București, 1976, 38
9. BOLOGA V. L. – Istoria medicinei și a științelor, noul humanism, sinteză. „Gândirea”, XIV, 1936 no. 6, 8
10. BOLOGA V. L. – Institutul de Istoria Medicinii, Farmaciei și de Folklor Medical din Cluj, *Boabe de grâu*, 1932, Nr. 3, 24
11. CUMSTON CH. G. – *Histoire de la médecine*, [ed.] La Renaissance du livre, Paris, 1931, 2
12. ELIADE M. – Istoria medicinei în România, *Insula lui Euthanasius*, Ed. Humanitas, București, 1993, 137
13. IFTIMOVICI R. – *Istoria Medicinii (Viziune comparatistă)*, Istoria medicinei, Ed. ALL, București, 1995, 1
14. BURGHELE TH. – *Viața și opera academicianului N. Hortolomei*, Ed. Medicală, București, 1972, 10
15. CAJAL S. R. Y – Prejudecăți care descurajează pe începători, *Drumul spre știință*, Ed. Politică, București, 1967, 29 – 38
16. MARCU N. – Al VI-lea Congres Național de Istoria Medicinii, *Pagini Medicale Bârlădene*, anul V, 52, iulie 2002, 1

ACTIVITĂȚILE ȘTIINȚIFICE DIN INSTITUTUL FARMACEUTIC DE LA UNIVERSITATEA DIN CLUJ (1919-1934)

CODRUTA-MIHAELA POPA, H. POPESCU

Istoria farmaciei, Facultatea de Farmacie Cluj

Rezumat

În anii 1919-1934, în Institutul Farmaceutic de la Universitatea Regele Ferdinand I din Cluj, sub conducerea Prof.Dr.G.P.Pamfil, s-a dezvoltat un amplu program de activități științifice. Au rezultat mai multe zeci de lucrări științifice publicate, preparate medicamentoase originale, aparate de laborator, invenții brevetate, seria editorială „Metode de lucrări farmaceutice”, „Buletinul Institutului Farmaceutic dela Universitatea din Cluj”. Au fost publicate cărți de specialitate, importante pentru învățământul superior românesc, pentru evoluția științelor farmaceutice, pentru profesie: „Az Erdelyi es Banati Gyogyszereszet Tortenete” și varianta ei românească „Istoria farmaciei în Ardeal”, apoi „Curs de chimie pentru universitate și școlile superioare” și „Ghid pentru analiza medicamentelor chimice anorganice și organice”. Opt tineri licențiați în farmacie și-au realizat, în Institutul Farmaceutic, doctoratul în științe.

Cuvinte cheie: cercetări de laborator, invenții, publicații

Introducere

Pe lângă cunoașterea datelor despre crearea, organizarea și caracterul didactic al Institutului Farmaceutic din Cluj, în 1919, cercetarea istorică a acelei prime etape de învățământ românesc de farmacie din Transilvania necesită completarea imaginii cu informațiile despre caracterul științific și nivelul acestei laturi a noii structuri universitare. Sistematizarea datelor obținute în această cercetare se poate face grupându-le, după natura lor, în domenii ca: cercetări de laborator, aparate de laborator, medicamente originale, invenții etc.

Cercetări de laborator. Proiectul de cercetări științifice propus Institutului Farmaceutic de către creatorul și directorul său, profesorul G.P.Pamfil (1883-1965), cuprindea mai întâi, „perfecționarea diferitelor operațiuni farmaceutice în scopul de a obține forme farmaceutice ireproșabile, stabilizate și ușor de conservat” (1, 2).

O mărturie despre activitatea științifică desfășurată la Cluj, datează din anul 1926. Atunci, profesorul a dedicat câteva pagini Institutului Farmaceutic și Farmaciei Clinicilor, în care scria:

„În afară de contribuirea la organizarea și înzestrarea laboratorilor Institutului Farmaceutic și a punerii la punct a diferitelor metode moderne pentru analiza medicamentelor în special, împreună cu colaboratorii mei m-am ocupat cu analiza microchimică a diferiților anioni și cationi pe cale conductometrică.”

„Ne-am mai ocupat cu lucrări din care să se deducă influența apei în rezistența curentului electric în soluțiile foarte diluate de electroliți, lucrare destinată să completeze studiul „La diffusion des molecules et ions dans une solution d'une autre

substance et son action retardatrice”, făcut de noi în 1924-25 și publicat în Buletinul Academiei Române VIII-eme annee Nr.10 și-n *Zeitschrift für physikalische Chemie Band.109 Heft 3,4*” (3).

Au fost preocupări de înalt nivel teoretic, demne de aprecierea contemporanilor, ca și a specialiștilor de astăzi interesați de istoria științei, lucrări de cercetare fundamentală. Dar textul nu se oprește aici. Păstrând aceeași forță evocatoare, face referire și la lucrări de cercetare științifică aplicativă, din tematica farmacodinamiei și terapiei.

„În afară de aceste studii am studiat și publicat, lucrările următoare, care prezintă destulă importanță din punct de vedere farmacodinamic și terapeutic, lucrări impuse de rolul ce l am ca profesor de chimie farmaceutică și de farmacie galenică” (3).

Concret, s-au făcut studii privind tinctura de iod, metodele pentru prepararea extractelor și tincturilor din materii prime de origine vegetală, macul cultivat în România etc (4).

Preocupările de acest fel calificaseră Institutul Farmaceutic, ca o formațiune în ale cărei laboratoare profesorul putea lucra pentru elaborarea noii ediții a Farmacopeii Române (5).

Din sursa citată, rezultă titlurile articolelor cu cercetările efectuate în laborator și mai rezultă – cu aceeași importanță – numele colaboratorilor profesorului, din etapa la care se referă anuarul: Irina Dienes-Goetz, Maximilian Wonesch, Prof.dr. Iacob Iacobovici (3).

În efortul depus pentru activitățile științifice realizate în Institut, în toți cei 15 ani, numărul colaboratorilor a fost mult mai mare, iar un tabel complet îi cuprinde și pe Teodor Goina, Ernest Both, I.Manta, Victor Ciocănelea, Ladislau Martonfi, Elena Binder, Elisabeta Elekes.

Lista lucrărilor științifice publicate de Profesorul Pamfil în reviste de specialitate, întocmită cu ocazia aniversării Centenarului de la nașterea sa, totalizează 67 de titluri. Dintre ele, 30 sunt efectuate în perioada Institutului Farmaceutic și sunt numerotate, în listă, de la 21 la 50 (4).

Pentru o imagine mai completă a acestei laturi a activităților științifice, sunt demne de luat în seamă și alte lucrări care au ajuns la tipar. Spre exemplu, numai în anul 1929, conferențiarul Iuliu (Gyula) Orient raporta că i s-au publicat 15 articole. Temele sale: articole de informare științifică și din istoria farmaciei, sau rezultate de laborator, au fost publicate în reviste din țară, din Viena, Berlin și Paris (6). În anul 1932, dr.Orient a publicat încă 5 asemenea lucrări (7).

Medicamente originale pentru clinicile din Cluj. Unele cercetări din laboratoarele Institutului Farmaceutic au fost valorificate în Farmacia Clinicilor, condusă de Pamfil.

Înființarea Farmaciei universitare (Egyetemi gyogyszeret), în 1902, urmărise prepararea medicamentelor cu costuri mici pentru Spitalul Împărăteasa Carolina. Din cauza crizei generate de război, în oficina condusă de Pamfil, necesitatea reducerii cheltuielilor devenise și mai acută. Profesorul hotărâse necesitatea punerii în practică „a mai multor principii științifice, precum și a unei tehnici ireproșabile”. Fabricarea comprimatelor care a înlocuit divizarea manuală a pulberilor în capsule amilacee, ca și alte operațiuni, au permis raționalizarea activității (8, 9).

Dar nu numai tehnologiile au făcut progrese. Cercetările științifice organizate în Institut au avut ca rezultat și descoperiri care au condus la realizarea unor medicamente originale.

Produsele Bismjochin-Pamfil, Ozonogen Iacobovici-Pamfil, Lecitina pentru injecții intrarahidiene și Fluido-barit, au fost acceptate oficial și realizate în serie, în Farmacia Clinicilor.

Produsul Bismjochin-Pamfil, iodobismutat bazic de chinină, caracterizat ca cel mai bogat în bismut și mai bine tolerat dintre produsele similare de atunci, era utilizat pentru tratamentele antisifilitice din Clinica Dermato-Venerică. Pentru toate sălile de

operații din Cluj, preparatul Ozonogen Iacobovici-Pamfil, realizat în Farmacia Clinicilor, era „antisepticul ideal, destinat să aducă servicii admirabile, nu numai în spitale și clinici în timp de pace, dar mai ales în caz de război” (8). Din colaborarea cu Prof. dr. Iacob Iacobovici, directorul Clinicii Chirurgicale, au rezultat și studii științifice asupra noului antiseptic. Unele studii au fost publicate în revista Clujul Medical din anul 1925, precum și în Pharmaco-Courier, care apărea în limbile română, maghiară și germană (4, 8). În Clinicia de Neurologie, Lecitina pentru injecții intrarahidiene ameliorează starea suferinzilor de scleroză în plăci (8). Farmacia Clinicilor preluase, de la Institut și rețeta pentru Fluido-barit „o suspensie permanentă ideală cu aplicațiuni fericite în cazul radioscopiei” (8). Expresia „suspensie permanentă” sugerează că cercetările din Institut ajunseseră la descoperirea unora dintre secretele preparării suspensiilor stabile.

Apreciabile au fost și economiile realizate, precum și aportul farmaciei la bunul mers al activităților terapeutice din cele 11 clinici clujene. În anii dintâi, în acele așezăminte erau tratați cca 1000 de bolnavi, iar după vreo 15 ani se ajunsese la 12.000 (9).

Aparate de laborator. Farmacia, profesia preparatorului de medicamente, se întemeiază pe principii din fizică, matematică, botanică, chimie minerală, chimie organică, chimie fizică, analiză chimică, fitochimie, biochimie, patologie, terapeutică ș.a. Cu ele și-a construit propriul domeniu de studiu și de cercetare creativă, științele farmaceutice: farmacognozia, chimia farmaceutică, tehnica farmaceutică, farmacocinetica, biofarmacia, toxicologia etc.

Marea diversitate de teorii, metode și tehnici face ca în unitățile de învățământ superior să existe laboratoare și cabinete cu necesități de aparatură de tot felul, de la microscopie, balanțe analitice, termometre de mare precizie, agitatoare mecanice, centrifugi, autoclave, distilatoare, până la aparatura modernă des gaz-cromatografie și spectroscopie cu toate variantele.

Dotarea sugerată mai sus, include și câteva dintre aparatele sofisticate inventate în decursul celor 4–5 decenii recente în care știința și tehnica au schimbat fața lumii. În perioada dintre anii 1919 și 1934, multe aparate chiar simple lipseau din laboratoarele Institutului Farmaceutic, fie că încă nu fuseseră inventate, fie că nu puteau fi cumpărate. La astfel de aparate se referă câteva lucrări științifice publicate de creatorul și organizatorul care a fost Prof. G.P.Pamfil.

Primul, a cărui descriere a fost publicată în anul 1921, în Buletinul Societății de Științe din Cluj, se numește „Aparat și sistem nou pentru măsurarea densității lichidelor” (4).

Un altul este descris în lucrarea „*Pompe automatique a mercure model 1922*”, publicată chiar în anul 1922, în Buletinul Societății de Chimie din România (4).

Alte două articole, din același domeniu, au fost publicate în anul 1936, adică la doi ani după desființarea Institutului Farmaceutic. Cele două titluri sunt: Pamfil G.P.: Un model de distilator practic. Comunicare la SSFR (Societatea Română de Științe Farmaceutice), 17.V.1935. Buletinul SSFR 1936, I, [1], 47 și Pamfil G.P., Elekes Elisabeta: Propunere pentru un aparat de percolare. Buletinul SSFR 1936, I, [3], 3-12.

În primul moment, se poate crede că aparatele descrise nu au fost concepute în timpul existenței Institutului Farmaceutic. Totuși, trebuie observat că prima lucrare a fost comunicată în anul 1935 și deci realizată anterior, iar cel de al doilea articol a rezultat dintr-o colaborare a profesorului cu farmacistul Elisabeta Elekes, asistent universitar în Institutul Farmaceutic (4).

Invenții. În lista de lucrări a profesorului Pamfil, sunt înscrise 12 invenții, brevetate în cei 15 ani de existență a institutului (4).

Primele șase brevete i-au fost acordate în anul 1920. Toate se referă la procedee pentru fabricarea negrului de fum, acidului clorhidric, sau a unui derivat clorurat al gazului metan, în diferite variante și din materii prime diferite.

Este destul de ușor de exprimat o părere despre perioada de timp în care profesorul și-a elaborat și descris invențiile, mai ales după cunoașterea temelor brevetelor ulterioare anului 1920.

Cele mai multe dintre studiile de teren pe care se întemeiază raționamentele sale creatoare, nu i-au fost accesibile în timpul războiului. Numai după anul 1919, sub stăpânire românească, a putut avea acces în baza de lucru a industriei chimice de la Uzinele Solvay din Ocna-Mureș. Din cunoașterea liniilor tehnologice de la Ocna-Mureș pentru prelucrarea chimică a clorurii de sodiu din subsolul zonei respective, rezultă aproape toate procedeele propuse de inventator.

Făcând abstracție de numerele de identificare, pe care le poartă brevetele acordate de oficiul român de specialitate, ca și în cazurile anterioare, invențiile se referă la o temă din 1926: „Perfecționarea procedurii de obținere a carbonatului de calciu levissimum și a sulfatului de sodiu cristalizat și anhidru”, precum și la alta înregistrată în anul următor: „Mijloace de utilizare economică a gipsului, clorurii de sodiu (sarea), dolomitei ori magnezitei și calcitei, la fabricarea produselor anorganice: săruri de sodiu, săruri de calciu, săruri de magneziu și sulf”.

Încă patru brevete de invenție ale profesorului Pamfil, au fost înregistrate în Germania, la *Reichspatentamt*, în anul 1929 (4, 8).

Buletinul Institutului Farmaceutic de la Universitatea din Cluj. Institutul a avut și un proiect pentru a-și face cunoscute realizările științifice, eforturile, nivelul activității. Un pas important în această direcție a fost editarea unei reviste proprii, cu titlul Buletinul Institutului Farmaceutic de la Universitatea din Cluj. Cele 9 numere ale Buletinului au fost publicate în anul 1924, ca anexă la Revista Farmaciei – ediția pentru Ardeal și Banat (4).

Revista Farmaciei apărea lunar, la Cluj. Fusese înființată în anul 1923, ca „organ al Societății Farmaciștilor din România – Secția Ardeal”. Publicarea Buletinului, ca anexă, este dovada intențiilor inițiale ale redactorilor. În acel timp, se hotărâseră să ofere abonaților nu numai informații despre activitățile profesionale și comerciale curente, ci și articole cu subiecte din științele farmaceutice. Buletinul Institutului Farmaceutic de la Universitatea din Cluj, în scurta lui apariție, a publicat articole cu teme ca „Metode și operațiuni chimico-farmaceutice”, „Filtrarea”, „Întrebuințarea magneziului metalic ca reactiv calitativ și cantitativ în analizele anorganice”, „Reactivi pentru caracterizarea ionilor Br și I alături de alți ioni precipitabili prin nitrat de argint”, „Analiza urinei umane”, biografii, specialități farmaceutice etc (4).

După încetarea apariției Buletinului-anexă, nivelul științific al revistei a scăzut, iar în 1929, noii redactori solicitau o revenire la colaborarea cu specialiștii din Institutul Farmaceutic și din Farmacia Clinicilor (10). Apelurile de colaborare formulate în Revista Farmaciei, de noii redactori, către Institutul Farmaceutic și Farmacia Clinicilor, arată că, după 10 ani de eforturi, activitățile științifice ale celor două unități erau recunoscute și apreciate.

Seria editorială „Metode de lucrări farmaceutice”. Sub acest titlu a fost elaborat și a început un proiect care trebuia să susțină noua structură de învățământ superior.

Antetul „Institutul Farmaceutic de la Universitatea din Cluj. Director Prof.dr.G.Pamfil”, imprimat pe cele două volume care mai există în biblioteci, face trimitere la același organizator destoinic și priceput care, în orice demers al său, se străduia să nu uite nimic din datoria asumată, de a fonda învățământul superior românesc din Cluj, pe baze temeinice.

Prima apariție, cu titlul „Metode pentru caracterizarea substanelor organice”, este din anul 1924, la Casa de editură Revista Farmaciei, ediția pentru Ardeal și Banat, din Cluj. Autorul său, farmacistul Maximilian Wonesch, era șef de lucrări la Institutul Farmaceutic și la Farmacia Clinicilor. Compușii organici de care se ocupă în carte sunt substanțe farmaceutice, iar metodele pentru caracterizarea lor sunt procedeele fizice și chimice care erau acceptate ca cele mai noi.

În colecțiile Bibliotecii Centrale Universitare Lucian Blaga, se află și o altă apariție al cărui autor este M. Wonesch. S-a tipărit în anul 1927, în aceleași condiții, cu titlul „Tabele despre metodele de dozare volumetrică a medicamentelor după Farmacopeea Română IV”. Casa de editură din Cluj, aceiași din 1924, este menționată scurt, în românește și ungrește: „Revista Farmaciei – Gyogyszereszeti Folyoirat”.

Este posibil ca seria să mai fi avut și alte volume, greu de găsit după atâta vreme cu multe evenimente și schimbări. De aceea pare justificată ideea ca cel puțin Muzeul de Istoria Farmaciei să adune și să conserve câte un exemplar din volumele de specialitate tipărite atunci (11).

Doctorate. Crearea posibilităților de specializare a absolvenților învățământului superior românesc de farmacie de la Cluj, prin doctorat, a fost, de asemenea, una dintre activitățile științifice cărora li s-a acordat atenție în Institutul Farmaceutic.

Tinerii farmaciști înclinați spre studiu și cercetare, dedicați sau nu învățământului, au fost acceptați la doctorat, s-au devotat unui asemenea efort și au realizat teze dintre cele mai interesante, sub conducerea Prof.dr.G.P.Pamfil sau a Prof.dr.G.Martinescu, directorul Institutului de Farmacologie și Farmacognozie (12).

Primele doctorate românești au fost acordate la Cluj pentru următoarele teme:

- Studiul secarei cornute din România. Maximilian Wonesch, 1926. Președinte: G. Pamfil.

- Obținerea și analiza chimică a unor mostre de opiu de uz medicinal, din culturi experimentale organizate la Sânnicolaul Mare. Both Ernest, 1926. Președinte: G. Pamfil (10).

Dintr-un repertoriu al tezelor de medicină și farmacie, mai rezultă următoarele titluri:

- Extractul de glandă lacrimală și acțiunea sa farmaco-dinamică. Ciocănelea Victor, 1929. Președinte: G. Pamfil.

- Contribuțiuni la studiul farmacognozie al plantei *Berberis vulgaris* L. Goina Teodor, 1929. Președinte: G. Martinescu.

- Studiu comparativ asupra metodelor de distrugere a organelor, în vederea descoperirii combinațiilor chimice minerale, în cercetările toxicologice. Beroniade-Belba Maria, 1931. Președinte: G. Pamfil.

- Prepararea sărurilor de sodiu și de magneziu din produsele naturale, sarea gemă, gyps albastru și dolomită, precum și folosirea anionilor acestor produse naturale. Martonfi Ladislau, 1931. Președinte: G. Pamfil.

- Studiu chimico-farmaceutic asupra plantei *Adonis vernalis* L. recoltată de pe dealurile din jud. Cluj și Turda. Belba-Moga Irina, 1931. Președinte: G. Pamfil.

- Contribuțiuni la studiul unor complecși tartro-bismutici și a unor complecși ai acestora cu aminele și alte substanțe organice azotate. Rusu Aurel, 1932. Președinte: G. Pamfil (12).

Cărți de știință. În timpul când conducea Institutul Farmaceutic din Cluj, Prof.dr. G.P.Pamfil a fost coautor și raportor la Farmacopeea Română ed. IV, apărută în anul 1926 (5).

În același an, Conf.dr. Orient Gyula, a publicat, la Editura Minerva din Cluj, volumul *Az Erdelyi es Banati Gyogyszereszet Története* (Istoricul farmaciei în Ardeal și Banat), care l-a făcut cunoscut în cercuri foarte largi (14). Cea mai mare parte a cărții lui Orient a apărut și în limba română, la Editura Cartea Românească din Cluj, în anul 1927, cu titlul „Istoricul farmaciei în Ardeal – Extras din Clujul Medical din anii 1925-1927” (15).

În anul 1928, G.P.Pamfil a publicat prima lui carte, „Curs de chimie pentru universitate și școlile superioare”. Lucrarea are 988 de pagini și „627 figuri în text”. A fost executată în Cluj, la Tipografia „Deutscher Bote”, Str. Șincai 18 (16). A fost o operă importantă. Foarte probabil, cel dintâi manual de chimie generală și descriptivă de nivel superior, tipărit în limba română (4, 17).

Volumul „Ghid pentru analiza medicamentelor chimice anorganice și organice”, a fost publicat în 1934, sub semnăturile Prof.Dr.G.P.Pamfil – Directorul Institutului Farmaceutic din Cluj și Dr. Ion Manta – șef de lucrări la Institutul Farmaceutic din Cluj. Tiparul a fost executat la Institutul de arte grafice „Ardealul” str. Memorandului No. 22 Cluj (18). Volumul are 353 de pagini și este prima carte românească dedicată controlului chimic al medicamentelor (4, 17, 18).

Încheiere. După 15 ani Institutul Farmaceutic a fost desființat. Încă din 1923, Ministerul Instrucțiunii Publice, cu nr. 36074, ordonase încetarea învățământului de farmacie la Cluj și Iași (10). Legea nr. 156 din 1934 a hotărât definitiv că „învățământul farmaceutic se va concentra, cu începere de la 1 octomvrie 1934, la Facultatea de Farmacie din București”. Se promitea reorganizarea „când mijloacele statului o vor permite” (19).

Concluzii

1 * Institutul Farmaceutic din Cluj, structura românească originală, organizată de Prof.dr. G.P. Pamfil în Universitatea Regele Ferdinand I, pentru învățământul superior de farmacie, a fost și locul dezvoltării unui amplu proiect științific. În Institut s-au realizat cercetări și aparate de laborator, brevete de invenție, medicamente originale, studii de istoria farmaciei.

2 * Opt tineri licențiați în farmacie și-au realizat, în Institutul Farmaceutic, tezele cu care au obținut doctoratul în științe: Maximilian Wonesch, Ernest Both, Victor Ciocănelea, Teodor Goina, Maria Beroniade-Belba, Ladislau Martonfy, Irina Belba-Moga, Aurel Rusu.

3 * În anul 1924, a apărut periodicul lunar cu titlul „Buletinul Institutului Farmaceutic de la Universitatea din Cluj”, ca anexă la „Revista Farmaciei – ediția pentru Ardeal și Banat”. La câțiva ani după încetarea apariției, redacția revistei invita Institutul la o nouă colaborare.

4 * În seria editorială denumită „Metode de lucrări farmaceutice”, au fost publicate: „Metode pentru caracterizarea substanțelor organice” și „Tabele despre metodele de dozarea volumetrică a medicamentelor după Farmacopeea Română IV”.

5 * Au fost publicate cărți de specialitate, importante pentru învățământul superior românesc, pentru evoluția științelor farmaceutice, pentru profesie: „Az Erdelyi es Banati Gyogyszereszet Tortenete” și o variantă românească – „Istoria farmaciei în Ardeal”, ambele de Orient Gyula (Iuliu Orient), Curs de chimie pentru universitate și școlile superioare, de G. P. Pamfil; Ghid pentru analiza medicamentelor chimice anorganice și organice, de G. P. Pamfil și I. Manta.

Bibliografie

1. PAMFIL G.P.: *Este un învățământ farmaceutic la Cluj? Este acesta organizat sau nu?!* Tipografia Iosif Fussy, Turda. 1924, 1 - 19.
2. *** *Anuarul Universității din Cluj 1922-1923*. Institutul de Arte Grafice Ardealul, Cluj. 1924, 96 – 102.
3. *** *Anuarul Universității din Cluj 1924-1925*. Institutul de Arte Grafice Ardealul, Cluj. 1926, 44-45.
4. POPESCU H., GUDEA EUGENIA: Profesorul universitar dr. Gh. P. Pamfil (1883-1965) – Scrierile științifice și profesionale. În vol.: *In memoriam prof.dr. Gh.P.Pamfil*. Lito IMF, Cluj. 1983, 14-22.
5. *** *Farmacopeea Română IV*. 1926, București.
6. *** *Anuarul Universității Regele Ferdinand I Cluj 1928-1929*. Tipografia Națională, Cluj. 1929, 44-47.
7. *** *Anuarul Universității Regele Ferdinand I Cluj 1931-1932*. Institutul de Arte Grafice Ardealul, Cluj. 1932, 106-110.

8. PAMFIL G.P.: *Expunere de titluri și lucrări*. Institutul de Arte Grafice Ardealul, Cluj, 1929, 4 - 12.
9. POPESCU H.: Momente și etape din istoria centenară a Farmaciei Clinicilor. În vol.: *Tradiții și perspective în farmacia de spital* (Red. coord. LEUCUȚA S.E.). Ed. Medicală Universitară Iuliu Hațieganu. Cluj-Napoca, 2002. 6-12.
10. IONESCU-STOIAN P., GRIGORESCU E., CUCU VIORICA, RACZ G., COTRĂU M. : În SPIELMAN J., BAICU GRAZIELLA (coord.): *Istoria științelor farmaceutice în România*. Ed. Medicală Amaltea, București, 1994, 65-144.
11. POPESCU H.: (1998) Livres de specialite edites a Cluj /1924-1934/, possibles exponats dans la Collection d'Histoire de la pharmacie. *Acta Musei Napocensis. Istorie. Cluj.* 34, II, 591-593.
12. DĂNEȚ A.: *Bibliografia tezelor dela Facultatea de Medicină și Farmacie Cluj din anii 1927 -1933*. Ed. Cartea Românească, Cluj. 1936, 10, 15, 16, 18.
13. *** *Anuarul Universității Regele Ferdinand I Cluj 1933-1934*. Institutul de Arte Grafice Ardealul, Cluj. 1934, 149.
14. ORIENT G.: *Az Erdelyi es Banati Gyogyszerezset tortenete*. Ed. Minerva, Cluj. 1926, 79.
15. ORIENT I.: Istoricul farmaciei în Ardeal. Extras din *Clujul Medical* din anii 1925 – 1927. Ed. Cartea Românească, Cluj. 1927. 174 p.
16. PAMFIL G.P.: *Curs de chimie pentru universitate și școlile superioare*. Tipografia Deutscher Bote, Cluj. 1928, 988 p.
17. POPESCU H.: Profesorul Gheorghe P.Pamfil (1883-1965). *Clujul Medical* 1981, LIV, 4, 357-359
18. PAMFIL G.P., MANTA I.: *Ghid pentru analiza medicamentelor chimice anorganice și organice*. Institutul de Arte Grafice Ardealul, Cluj. 1934, 353 p.
19. *** (1934) Legea nr.134 pentru concentrarea învățământului farmaceutic universitar. *Monitorul Oficial* nr. 156, 468.

Scientific activities in the pharmaceutical institute of the cluj university (1919-1934)

CODRUȚA-MIHAELA POPA, H. POPESCU

Abstract

In the period 1919-1934, in the Pharmaceutical Institute of the King Ferdinand I University of Cluj, an extensive program of scientific activities developed under the direction of Prof. Dr. G.P. Pamfil. The result was several tens of published scientific works, original drug preparations, laboratory devices, patented inventions, the editorial series "Pharmaceutical work methods", "Bulletin of the Pharmaceutical Institute of the Cluj University". Specialty books, important for the Romanian higher education, for the evolution of pharmaceutical sciences, for the profession, were published: "Az Erdelyi es Banati Gyogyszerezset Tortenete" and its Romanian variant "Istoria farmaciei în Ardeal" ("History of Pharmacy in Transylvania"), as well as "A course of chemistry for university and higher schools", and "A guide for the analysis of inorganic and organic chemical drugs". Eight young pharmacy graduates obtained their PhD in sciences at the Pharmaceutical Institute.

Key words: laboratory researches, inventions, publications

ACTIVITĂȚILE FARMACEUTICE DIN JUDEȚUL ARGEȘ ÎN SECOLUL AL XIX-LEA

MARIA VLADAU, H. POPESCU

Catedra de Istoria farmaciei, Facultatea de Farmacie, U.M.F. «Iuliu Hațieganu» Cluj

Rezumat

În județul Argeș, primii preparatori de medicamente au fost câțiva medici și farmaciști, care nu aveau oficine: în Câmpulung, începând din anul 1819, în Pitești, din 1825. În anul 1839, farmacistul bucureștean Friederich Eitel a deschis în Pitești o farmacie pentru fratele său mai mic Iosif Eitel. În Câmpulung, cea dintâi farmacie a fost înființată în anul 1842, iar în Curtea-de-Argeș, în 1844. La sfârșitul secolului al XIX-lea, pe teritoriul județului Argeș erau în activitate cinci sau poate chiar șase farmacii publice: trei în orașul Pitești, două în Câmpulung-Mușcel și probabil una în Curtea-de-Argeș.

Cuvinte cheie : Primele farmacii, Pitești, Câmpulung, Curtea-de-Argeș

Un cadru istoric. Primele farmacii din Principatul Valahiei

În Principatul Valahiei, cele dintâi farmacii au fost înființate abia în secolul al XVIII-lea, și numai în orașele mai importante.

În anul 1740, farmacistul Traugott Seuler și-a deschis farmacie în București (1). În anul 1786, farmacistul Andrei Klusch, avea în București Farmacia La Apollo. În 1877 Iosif Giovanni Rossi a înființat Farmacia Vulturul de Aur, iar următoarea a fost Farmacia Esculap, deschisă în 1794 (2). Spre sfârșitul secolului al XVIII-lea s-au mai înființat farmacii în Craiova, iar la începutul secolului al XIX-lea în Ploiești și Brăila (1). Pe la începutul secolului al XIX-lea, numai în București existau 113 farmacii (2).

În fostele județe Argeș și Mușcel nu existau farmacii. Considerând orașul Pitești ca centru al zonei, cele mai apropiate farmacii se găseau pe atunci în Râmnicu-Vâlcea și Slatina, adică la cca 70 de km distanță. La Râmnic, prima farmacie a fost deschisă în 1832, iar la Slatina în 1836 (3). Mult mai târziu s-au deprins autoritățile locale să ia în seamă problemele sanitare ale populației din întregul teritoriu (4).

Pe tot cuprinsul Principatelor Dunărene erau înregistrate la 1 ianuarie 1831 aproximativ 40 de farmacii (3). Valahia și Moldova nu se constituiseră într-un singur stat, recensămintele nu se făceau simultan în cele două principate, administrațiile lor nu acționau unitar și de aceea datele sunt aproximative.

La data de 25 martie 1836, la București, s-a înființat cea dintâi corporație profesională a farmaciștilor, « gremiul spițerilor » (5).

Activitățile farmaceutice din Argeș și Mușcel în prima jumătate a secolului al XIX-lea

De pe la începutul secolului al XVIII-lea, Episcopia Argeșului retribuia un medic pentru orașul Pitești. Este cea dintâi dovadă că o instituție din zona Argeș-Mușcel se hotărâse să subvenționeze servicii de sănătate calificate. Aprovizionarea populației de prin sate și târguri, cu diverse remedii, era făcută de negustori care nu aveau cunoștințe de specialitate.

O epidemie de holeră de la începutul secolului al XIX-lea s-a încheiat în 1831 cu moartea a 45 de locuitori numai în Pitești. Evenimentul a fost determinant pentru luarea unor măsuri importante. Sfatul orășenesc a întreprins colecte de bani pentru a-i investi în amenajarea unui spital, pentru plata medicului orașului, precum și pentru o farmacie, medicamente și instrumente medicale. Realizarea primului spital din Pitești a durat 5 ani, din 1833 până în 1838 (6).

În Câmpulung-Mușcel, azi Câmpulung-Argeș, primul spital datează din anul 1852 (7).

Documentele din arhive arată că, înainte de a se deschide vreo farmacie, în acele locuri se desfășurau câteva activități farmaceutice.

Mai întâi, în anul 1819, în Câmpulung-Mușcel, medicul Iacob Denkowski a fost înregistrat ca ocupându-se cu prepararea medicamentelor. Lui i-a urmat în Câmpulung, pe la 1838, un farmacist, care se numea Hans Pieter Berger (7).

În anul 1825, în Pitești, era medic al târgului Samuel Wolff, de profesie farmacist, deci preparator de medicamente (3). Urmașul lui Samuel Wolff a fost Nicolet Mavrolu, un așa-zis “doctor empiric”, care se îndeletnicea și cu prepararea medicamentelor (6).

Medicul Vasile Ananici, căruia autoritățile i-au încredințat, în aprilie 1831, organizarea supravegherii și îngrijirii sănătății populației districtelor Argeș și Mușcel, l-a găsit în Pitești pe Nicolet Mavrolu. Doctorul Ananici nu s-a înțeles cu Mavrolu, iar în anul următor a demisionat. În locul lui a fost numit, la 12 mai 1832, Carol Sekely (Karl Sekel), rămas în istoria locului ca doctorul care a stins “molima de vărsat și lingoare din Câmpulung”. Se pare că Sekely a reușit un pact cu “doctorul empiric” și Nicolet Mavrolu, a rămas în activitate până în anul 1837, când a fost pensionat și primea de la stat 80 de lei pe lună. S-a considerat că avusese merite pe care populația și autoritățile orașului Pitești i le-au recunoscut. I le-a recunoscut chiar și doctorul Carol Sekely, după cum rezultă din scrierile medico-istoricului Pompei G. Samarian, citat de P. Popa și colab. (6).

Cele dintâi farmacii de pe teritoriul actualului județ Argeș.

Primele farmacii din județul Argeș s-au deschis aproape de jumătatea secolului al XIX-lea: la Pitești în 1839, la Câmpulung în 1842, la Curtea-de-Argeș în 1844. Este vorba de localitățile mai aglomerate, care pe atunci erau doar niște târguri.

În Pitești, prima farmacie a fost deschisă de farmacistul bucureștean Friederich Eitel, în anul 1839. Deși nu se cunoaște data înființării ei, o datare mai timpurie este prea puțin probabilă. Aceste informații provin din câteva acte și documente publicate de N. I. Angelescu, în anul 1904 (8).

Reproducerea celor mai importante dintre acte, în rândurile care urmează, ar putea contribui la elucidarea ezitărilor cu care a fost prezentată această parte a temei în unele lucrări anterioare.

No. 381

Primit Ghenarie 24

PREA CINSTITEI MARI DVORNICII DIN LĂUNTRU

Magistratul orașului Pitești

După multele băgări de seamă ce au făcut magistratu și după adresurile dohtorului Beneș ce se află într'acel oraș, dat la magistrat, unul din anul încetat cu No. 22, iulie 21, și altu din acest următor No. 27, sau văzut într'adevăr că la Spițeria acestui oraș să urmează neorânduială, căci silit și dator cunoscânduse acest sfat, au mers la 18 ale aceștia în complex la Spițaria orașului care se ocârmuiește de D. Frideric Aitel, spițeru ce lăcuește în capitala Bucureștilor, spre cercetarea lui Ferdinand Braun, orânduital din partea numitului de mai sus, care supt numire de locțiitor al stăpânului Spițerii lucrează facerea doctoriilor, și căruia făcânduise întrebare de Universitatea unde a învățat meșteșugu farmacopii, și de are vr-o diplomă,

au răspuns înscris și supt a sa iscălitură, că nici la Universitate n'au învățat, nici diplomă nu are, de cât au înfățișat un atestat de la un Spițer din Transilvania la care ar fi practicat. Deci pentru că un asemenea rău și necuviincios tratament al D. Aitel către orașul acesta cu vătămare poate a sănătăți și a vieții unui norod întreg, fără îndoială nu poate fi primit stăpâniri; Maghistratu grăiește printr'aceasta, pe de o parte a supune aceste împrejurări la cunoștiința prea cinstiului Departament, iar pe de alta a se ruga ca să binevoiască o punere la cale, spre îndreptarea unei asemenea neplăcute întreprinderi a stăpânului Spițerii, de a trimite la cea de aici, un om învățat și cu diplomă de Academie (dacă D. Aitel nu se poate îndeletnici ca să îplinească această datorie în persoană) iar către acestea pentru o mai bună regulă în viitor, este rugat prea cinstiul Departament (de se va găsi de cuviință), ca să se îndatoreze toți cei care se vor arăta la spițeria acestui oraș, de lucrători de medicină, să se adreseze mai întâi la casa statului spre cercetarea documentelor sale, pentru multe sfârșituri bine cuvântate.

Prezident, D. Drăgoescu
K. Lehe

Anul 1840. Ghenarie 21
No. 26

Vechiul Secret al Stat. Archiva Stat.
dos. No. 2565/1840

(8).

.....
.....
No. 498

PORUNCĂ LA MAGISTRATU PITEȘTI

Văzându-se copriinderea raportului acelui maghistrat cu No. 26, în pricina ne orânduierilor ce s'au găsit la Spițeria ditr'acel oraș, i să răspunde că cu cercetarea ce arată că au făcut acei Spițerii, Maghistratu au eșit din cercul căderilor sale, de vreme ce aceasta nu este dintr'ale sale atributuri, nici poate avea vre un fel de știință asupra calității doftoriilor și a regulilor ce se cuvine a păzi spițeri, ci de cunoștea vre-o abatere a acelui loçiiitor de spițer, urma a face cunoscut dohtorului de ocrug ca el însuși să fi cercetat și să fi raportuit unde să cuvine, iar nu Maghistratu de sineși să meargă în persoană a revizui Spițeria, și a cerceta diploma acelui loçiiitor de Spițer; cu toate acestea cât pentru îndreptarea ne orânduierilor urmate la acea Spițerie. Departamentu sau înțeles cu comitetu carantinelor, iar maghistratului i să scrie ca pe viitorime să se mărginească numai în lucrarea atributurilor sale, iar nu mai mult.

Vechiul Secret al Stat.
dos. No. 2565/1840

Ion Manu
1840 Ghenar 29

(8).

.....
.....
În cartea sa de mare valoare științifică și documentară, doctorul farmacist V.I.Lipan scrie în secvența dedicată anului 1840:

– Maghistratul orașului Pitești este “dojenit”, deoarece “împotriva bunelor rânduieli, și afară din datoriile sale”, și-a permis să inspecteze spițeria lui Josef Eitel din oraș, acest drept putînd fi exercitat doar de “protomedicul, ori de dohtorul ocrugului, sau de alți cu știință de lucrurile spițărești...”.

Iar după alte patru însemnări:

– Febr. 16 – Johann Sonntag înființează spițeria “Salvator” din Pitești (3).

.....
.....
Sursa primară a informației despre farmacia inspectată arată că cea dintâi oficină din Pitești a aparținut lui Friedrich Eitel, cunoscut ca proprietar de farmacie în București.

În volumul cu acte și documente publicate de N.I.Angelescu, la pagina 125 se prezintă și o “carte doveditoare de a noastră recunoștiință și multă stimă”, datată februarie 1843, semnată de Carol Sekely, medicul județului: “Doht. Jud. K. Sekel”.

Întitulată *Atestat* și întărită cu iscăliturile a 23 de boieri, prelați și slujbași care constituiau Sfatul Orașului, *cartea* este autentificată de instituția numită "*Magistratul Orașului Pitești*", prin semnătura Grafului M. Rosseti și a Paharnicului M. Bogdan (8).

Din *carte* se poate afla că farmacia din Pitești a fost a lui "*Iosef Aitel*" și că exista "*de mai mult de trei ani*". Dealtfel, din documentul adresat *Prea Cinstitei Mari Dvornicii din Lăuntru*, se poate socoti că *anul încetat*, din care provenea unul din *adresuri* a fost 1839.

Trebuie să se observe că, în sursele citate, farmacia este pomenită ca aparținând când lui Josef Eitel (3), când lui Frideric Aitel (8).

Menționarea numelui Josef (Iosif) în loc de Frideric nu a fost întâmplătoare. Datele culese de Victor Gomoiu dovedesc că Friedric Eitel (Aitel) avea un frate mai mic, Iosif Eitel, proprietarul farmaciei din Pitești. Însă Iosif și-a obținut diploma de farmacist la Pesta, abia în anul 1841 (9). Astfel se poate înțelege că, în anul 1839, numai fratele cel mare, Friedrich putea fi autorizat să deschidă farmacia din Pitești.

În 1855, Iosif Eitel a vândut farmacia din Pitești, a cumpărat alta în Râmnicu-Vâlcea și a rămas proprietar în Râmnic până în anul 1875 (9).

A doua farmacie din Pitești a fost "spîțeria Salvator", deschisă de Johann Sonntag, la 16 februarie 1840 (3), "pe Strada Mare" (10). Locul celor mai importante magazine din centrul orașului, Strada Mare s-a numit mai târziu Strada Șerban Vodă. După sistematizarea operată în anul 1960, pe același traseu există o arteră nouă mult mai largă, botezată Strada Victoriei.

Farmacia Salvator, a farmacistului Johann Sonntag, devenită în timp obiectul mai multor acte de vânzare-cumpărare (10) pare să fi rezistat până după sfârșitul secolului al XIX-lea. Istoria orașului a înregistrat mai multe documente care dovedesc că ea a aparținut, rând pe rând, farmaciștilor Eduard Jekel, Wilhelm Weinhold, Schirkanier (6).

Următorii șapte ani au constituit etapa în care au fost deschise alte câteva farmacii pe cuprinsul actualului județ Argeș.

În 1842, la 4 septembrie, farmacistul Johann Miskoltzi, autorizat printr-un hrisov domnesc, a deschis în Câmpulung Farmacia Sfânta Treime (11).

După doi ani, "*în august 1844, Scarlat Eitel avea farmacie în Argeș*"(9). De fapt, în Curtea-de-Argeș, pentru că o localitate care să se fi numit Argeș, nu a existat. Cu siguranță, informația despre farmacia lui Scarlat Eitel se referă la mica urbe Curtea-de-Argeș și este redată de Dr. Victor Gomoiu, după un raport al Doctorului Kapitanovici (9). Populația din zonă spune și acum "în Argeș" sau "la Argeș", în loc de "în/la Curtea-de-Argeș". Localitatea era singura mai aglomerată, după Pitești, reședința administrativă a județului. Ca mărime, fosta cetate de scaun ocupa locul al doilea, chiar dacă în anul 1894 abia ajunsese la o populație de 4000 de suflete (12).

În aceeași localitate, Curtea-de-Argeș, farmacistul Alois Fintner a deschis mai târziu, în 1864, Farmacia Independența (9).

În anul 1877, Joseph Graffius, un alt farmacist, și-a vândut farmacia din Curtea-de-Argeș și s-a mutat la Orăștie (9). Este posibil ca Graffius să fi fost al doilea proprietar al Farmaciei Independența, dar în activitatea celor trei farmaciști nu s-a înregistrat vreo continuitate. Curtea-de-Argeș fiind slab populată, se poate presupune că a fost vorba de trei încercări de întemeiere, pe care farmaciștii Scarlat Eitel, Alois Fintner și Joseph Graffius le-au făcut din timp în timp. Nu pare credibilă existența a mai mult de o farmacie în Curtea-de-Argeș, în același timp.

În Pitești, la data de 20 august 1847, farmacistul Ștefan Babic a deschis o farmacie nouă, cu firma La Esculap (3). După ce Iosif Eitel s-a mutat cu farmacia lui la Râmnicu-Vâlcea, în Pitești rămăsese numai Farmacia Salvator. Aprobarea dată lui Ștefan Babic a însemnat că orașul se dezvoltase și avea nevoie de două farmacii. În dosarul acelei aprobări se arată că în Pitești și Curtea-de-Argeș locuiau peste 10.000 de familii (8).

În acel an 1847, într-un document din 14 august, protomedicul Nicolae Gusi preciza că în Țara Românească, la înființarea farmaciilor se ținea seama de raportul: o farmacie la 5000 de locuitori (3). Mai târziu, în 1868, la data de 14 august, a mai fost publicată o reglementare a dreptului de a deschide farmacii în România (5).

În anul 1869, farmacistul Ștefan Babic lucra în Farmacia Esculap, împreună cu Andrei Șuster, iar în 1874, farmacia era a lui Friederich Sifft, apoi a aparținut unui farmacist Schiel (6).

O tipăritură apărută la Pitești, în 1891, care conține rapoartele oficiale ale diferitelor autorități administrative, religioase și sanitare din județul Argeș, a consemnat că medicul primar al județului cerea să se acorde din buget câte 50 lei de fiecare farmacie comunală. Farmacii comunale se numeau trusele de medicamente existente la primăriile din mediul rural. Din aceeași sursă, se poate afla că județul avea 182.866 locuitori, în orașul Pitești se înregistraseră 12.998, iar alți 3.104 erau stabiliți în Curtea de Argeș (4).

Astfel se poate explica faptul că în Pitești, la sfârșitul secolului, deveniseră necesare și admise legal trei farmacii. În 1898, Ștefan D. Orezeanu a fost farmacistul care a deschis în Pitești cea de a treia farmacie (3).

Progresele care au urmat au fost generate de factorii favorabili din istoria Principatelor Dunărene: evoluția demografică, creșterea nivelului de civilizație, legislația care a promovat mai ferm măsuri sanitare pentru populație și norme permissive pentru aprovizionarea cu medicamente.

Referitor la evoluția demografică, numărul locuitorilor din despărțimintele administrative Argeș și Mușcel creștea cu repeziciune. Din anul 1842 până în 1894, populația argeșeană sporise cu peste 123%, de la 85.536 la 190.764 de suflete. Mușcelenii înregistrau un plus de 43% între anii 1859 și 1899, de la 78.225 la 113.458 de suflete (12). Așadar, la sfârșitul secolului al XIX-lea, populația de pe teritoriul actual al județului Argeș era de aproximativ 305.000 de locuitori.

În sfârșit, un mare rol a jucat calificarea tinerilor români ca farmaciști prin studiile inaugurate de Carol Davila în Școala de Mică Chirurgie din București, devenită apoi, din 1857, Școala Națională de Medicină și Farmacie (13).

Din datele prezentate rezultă că, la sfârșitul secolului al XIX-lea, pe teritoriul județului Argeș erau în activitate cinci sau poate șase farmacii publice: trei în orașul Pitești, două în Câmpulung-Mușcel și poate una în Curtea-de-Argeș.

Concluzii

1. Pe la începutul secolului al XIX-lea, în lipsa vreunei farmacii, prepararea medicamentelor a fost preocuparea unor medici și farmaciști: Iacob Denkovski, apoi Hans Pieter Berger în Câmpulung-Mușcel și Samuel Wolff, apoi Nicolet Mavrolu în Pitești.
2. Cea dintâi farmacie de pe teritoriul județului Argeș, a fost înființată în anul 1839, în orașul Pitești, de farmacistul Friedrich Eitel. A doua, Farmacia Salvator, a fost înființată la 16 februarie 1840, tot în Pitești, de farmacistul Johann Sonntag.
3. În anul 1845, Iosif Eitel și-a încetat activitatea la Pitești, iar în 1847, a fost înființată Farmacia Esculap a lui Ștefan Babic. În anul 1898, s-a deschis și Farmacia Orezeanu.
4. La 4 septembrie 1842, farmacistul I. Mișcoltzi a înființat, la Câmpulung-Mușcel, Farmacia Sfânta Treime. Adoua din oraș a fost Farmacia Aurora, deschisă de Alexandru Bute în 1892.
5. În aceeași epocă, în Curtea-de-Argeș a existat o singură farmacie. Investitorul inițial a fost Scarlat Eitel, în 1844. Fără vreo continuitate, Alois Fintner și-a deschis farmacie în 1864, iar în 1877 Joseph Graffius și-a vândut oficina și a plecat din localitate.

Bibliografie

1. COTRĂU M.: *Medicamentul de-a lungul vremii*. Editura Apollonia, Iași, 1995, 31-32.
2. GRECU I., MERMEZE G.: *Societatea Română de Istoria Farmaciei*. Editura Imprimeriei de Vest, Oradea, 1999, 65-67.
3. LIPAN V.I.: *Farmacia românească în date*. Braunschweig, 1990, 61-138.
4. Județul Argeș, *Espunerea situațiunei județului la 15 octombrie 1891*. Imprimeria Gheorghe Popescu, Pitești, 1891, 2-13.
5. *** *Dicționar cronologic de medicină și farmacie*. Ed. Științifică și Enciclopedică București, 1975, 117-176.
6. POPA P., DICU P., VOINESCU S.: *Istoria municipiului Pitești*. Ed. Academiei, București, 1988, 124-136.
7. ȘERBAN C.: Câteva documente inedite privind spitalul și prima farmacie din Câmpulung Mușcel. *Revista de istorie a Mușcelului*. Studii și Comunicări. 2003, 8, 83-95.
8. ANGELESCU N.I.: *Acte și documente din trecutul farmaciei în Țările Românești*. Tipografia Speranța, București, 1904, 107-125.
9. GOMOIU V., GOMOIU G., GOMOIU MARIA: *Repertor de medici, farmaciști, veterinari*. Vol. I, Brăila, 1938, 124-126.
10. MUREȘANU D.: La collection d'histoire de la pharmacie dans la ville de Pitești, le département d'Argeș – Roumanie. *Acta Congressus Historiae Pharmaciae* 2001. Red. WILLI H.R., ZEROBIN C. ISBN 3-9522758-3-2, ISSN 0255-6693 SGGP/SSHP 25
11. DIMITRIU M. A.: *Un farmacist turist, Gabriel Dimitriu*. Ed. Cavaliotti, București, 2003, 59-60
12. LAHOVARI G. I., BRĂTIANU C. I., TOCILESCU G. G.: *Marele Dicționar geografic al României I-V*. Ed. I.V. Socecu, București, 1898.
13. BOLOGA V.L., BRĂTESCU G., DUȚESCU B., MILCU S. (sub red.): *Istoria medicinei românești*. Ed. Medicală, București, 1972, 87-88.

Pharmaceutical activities in Argeș county in the 19th century

MARIA VLĂDĂU, H. POPESCU

Abstract

In Argeș county, the first preparers of drugs were several physicians and pharmacists who had no pharmacies: in Câmpulung, starting with 1819, in Pitești, starting with 1825. In 1839, the pharmacist Friederich Eitel from Bucharest opened a pharmacy in Pitești for his younger brother, Iosif Eitel. In Câmpulung, the first pharmacy was established in 1842, and in Curtea-de-Argeș, in 1844. At the end of the 19th century, on the territory of Argeș county, five or maybe even six public pharmacies were functioning: three in Pitești, two in Câmpulung-Mușcel and probably one in Curtea-de-Argeș.

Key words. First pharmacies, Pitești, Câmpulung, Curtea-de-Argeș

Recenzie

KARIN GOTTER

Die pharmazeutischen und medizinischen Wissenschaften an der Universitaet Heidelberg im Vergleich mit den Universitaeten Wien und Siebenburgen im 18. und 19. Jahrhundert. *Eine interkulturelle Studie*

Inaugural-Dissertation

Gutachter: Prof. Dr. Wolf-Dieter Muller-Jahncke, Prof. Dr. Wolfgang Uwe Eckart Ruprecht-Karls-Universitat Heidelberg, 2006

Teza de doctorat a farmacistei Karin Gotter din Philippsburg (Germania), cu titlul *Științele farmaceutice și medicale de la Universitatea din Heidelberg în relație cu Universitățile din Viena și Transilvania în secolele XVIII și XIX* este „un studiu intercultural al dezvoltării științelor medicale și farmaceutice” în Heidelberg, Viena și Cluj și „o conturare” a legăturilor care au existat între cele trei facultăți de profil din universitățile respective.

Facultatea de medicină din Viena este înfățișată în lucrare ca forul academic european care, predestinat prin poziția geografică, a reușit să facă legătura necesară, să preia și să transfere – în intervalul de timp al celor două secole – științele medicale și farmaceutice dinspre Heidelberg spre sud-estul continentului.

Evoluția pe care Renașterea o declanșase în universitățile catolice din Europa secolului al XVI-lea crease expresia *clerici vagantes*, ca supranume dat călugărașilor-studenți care, pentru a asculta cele mai înnoitoare și savante prelegeri, „rătăceau” de la Strasbourg la Basel ca să-l vadă pe Paracelsus arzând în public scrierile lui Galenus și ale lui Avicenna, de la Paris la Padova ca să învețe anatomia de la Andreas Vesal etc. Era o mobilitate a studenților, în setea de cunoaștere, în întâmpinarea noului.

Dr. Karin Gotter a reușit să demonstreze că a existat în istorie și o mobilitate a cunoștințelor științifice, pentru care folosește în teză expresia *peregrinatio academica*. Numește astfel o lungă și fructuoasă colaborare, care a început cu prietenia dintre germanul Franz Anton Mai (1742-1814) și austriacul Johann Peter Frank (1745-1821), al cărui rezultat a inclus și transmiterea descoperirilor lor din domeniul igienei industriale. Autoarea precizează că relația celor doi a fost nu numai începutul, dar și modelul după care cunoștințele academice au continuat să călătorească în timp, pe traseul Heidelberg – Viena – Cluj.

Sunt evocate în teză și alte personalități, contribuția fiecăreia la progresul științelor medicale și farmaceutice și la transferul lor spre sud-est. Printre alți: germanii Friederich Tiedemann și Leopold Gmelin, austriecii Anton von Stoerck, Johann Leopold Auenbrugger, Philipp Karl Hartmann, dar și Hahnemann și Mesmer cu perioadele existenței lor în Sibiu respectiv în Ungaria și – în sfârșit – românul transilvănean Ioan Molnar Piuariu.

Prezentând succesele înregistrate în cele două secole, inspirata cercetătoare arată apoi și cum a fost transferată, între altele, metoda de „învățare la patul bolnavului”, de la Spitalul General Johann Peter Frank din Viena, la Cluj: mai întâi în Liceul Medico-Chirurgical, apoi în Facultatea de Medicină din Universitatea „Regele Maghiar Franz Joseph” înființată în 1872 sub influența directă a Universității din Viena.

Valoarea lucrării și viziunea actuală asupra fenomenului cercetat i-au adus distinsei autoare Premiul „Carmen Frances” al Academiei Internaționale de Istoria Farmaciei, acordat în Ședința Publică Solemnă desfășurată la Sevilla, în 20 septembrie 2007.

Prof.dr. **HONORIUS POPESCU**

Membru al Academiei Internaționale de Istoria Farmaciei