

1996

Vol. 42

Numărul. 1

Pîn 696



REVISTA DE MEDICINA SI FARMACIE

ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE



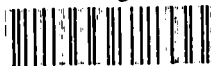


COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor șef:	prof.dr. Ion Pascu
Redactori șefi adjuncți:	prof.dr. George Simu prof.dr. Simion Cotoi prof.dr. Seres-Sturm Ludovic
Secretar de redacție:	Szilágyi Ludovic

ISSN: 1221 - 2229

U.M.F. Târgu-Mureș



★ 5 5 0 0 0 8 6 1 7 ★

Biblioteca Centrală

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

PUBLICAȚIE A UNIVERSITĂȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
TÂRGU-MUREȘ

Redacția: 4300 Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 215551, fax 210407

1996, vol. 42

Nr. 1

IANUARIE-IUNIE

SUMAR

REFERATE GENERALE

- Adriana Martin, I. Pascu:* Bolile prionice umane 5
Carmen Carașca, G. Simu: Leziunile sistemului nervos central în infecția
cu virusul imunodeficienței umane 17
M. Păreanu, I. Pascu: Corelații între modificările morfopatologice și
aspectele electrofiziologice în polineuropatiile nonereditare 26
M. Păreanu, I. Pascu: Aspecte etiopatogenice în polineuropatia uremică 32

STUDII CLINICE

- Gh. Grecu, I. Grecu-Gabos, Marieta Grecu-Gabos:* Fluanxol in the
treatment of schizoaffective psychoses 40
Carmen Simion, V. Oșan, D. Nicolescu: Rezultatele ESWL în raport cu
compoziția chimică și localizarea calculilor 47
Ana Bratu, Imola Török, Ligia Bancu, Simona Băgaș, C. Duda:
Posibilitățile ecografiei vezicii biliare în stabilirea diagnosticului de
infestare cu *Giardia lamblia* 54
Ó. Nagy: [C. Ciugudean], L. Seres-Sturm, A. Bálint, T. Băgaș, A. Kovács: Posibilități de reconstrucție osteoplastică și utilizarea
protezelor de umăr în tumorile osoase 57
E. Carașca, D. Dobresanu, Daniela Ciomoș: Electrostimularea
transesofagiană în tratamentul tulburărilor de ritm supraventriculare ... 60
Piroska György, Z. Brassai, Emese Györi, Gina Suciu, Corina Ureche,
A. Puskaș, C. Duda: Studiul dismetabolismului lipidic și glucidic în
arteriopatiile cronice obliterante ale membrelor 66
Corina Ureche, Z. Brassai, Gabriella Velejti, Piroska György, Ligia Bancu, C. Duda: Investigații viscozimetrice la bolnavii cu sindrom
Raynaud aflați sub tratament cu pentoxifilină 70

STUDII EXPERIMENTALE SI DE LABORATOR

<i>G. Oltean, Corina Mărginean, C. Dudea, Ana Stan:</i> Modificări ale imunității umorale în anemiile prin deficit de fier	74
<i>Ligia Bancu, Simona Bălagă, Ilona Csídey, Ana Bratu:</i> Studiu clinicomorfologic cu <i>Helicobacter pylori</i>	79
<i>Daniela Dobru, Miliana Pop:</i> Implicarea infecției cu <i>Helicobacter pylori</i> , evidențiată endoscopic, în sindromul dispeptic neulceros	82
<i>Mihaela Mera, Marina Bârză:</i> Forma vaselor din melanomul malign uveal -indicator de orientare asupra tipului Callender al tumorii	86

PROBLEME ACTUALE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

<i>Evelyn Farkas, E.Cs. Joanovics:</i> Considerații privind factorii de risc în apariția narcomaniei în România	91
---	----

CAZUISTICĂ

<i>Bakos Paula, Gáspár I.:</i> Súlyos ideggvégvászati tünetekkel járó trichinosis ritka esete	97
---	----

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

<i>Mariana Păcurar, Șt. Bocskay:</i> Compozitele - alternativă a obturațiilor cu amalgam	100
--	-----

PROBLEME DE FARMACIE

<i>Silvia Dușa, Olga Stana, Isabella Foris, C. Csödö:</i> Studiul cromatografic pe strat subțire și spectrofotometric al extractelor de rădăcini și frunze ale speciilor de <i>Stachys</i>	104
<i>Kincses Ajtay Mária, Ferencz L., Balázs J., Ilie Adriana:</i> Transzportfolyamatok in vitro vizsgálata. I. Felszívódás modellezése háromfázisú folyadékúhd rendszerben	112
<i>Ferencz L., Kincses Ajtay Mária, Dudutz Gyöngy, Ilie Adriana:</i> Transzportfolyamatok in vitro vizsgálata. II. Átviteli sebességi állandók meghatározása háromfázisú folyadékúhd modellben	117

DIN ISTORIA MEDICINEI

<i>L. Rácz:</i> Contribuția lui Xavier Bichat în dezvoltarea anatomiei și patologiei moderne	122
--	-----

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

THE PUBLICATION OF THE UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY, TÂRGU-MUREȘ

Editor's Office: 4300 Târgu-Mureș, str. Gh. Măneșcu nr.38, tel.:215551, fax:210407
Romania

1996, vol. 42

Nr. 1

JANUARY - JUNE

SUMMARY

GENERAL REPORTS

- Adriana Martin, I.Pascu*: Human prion diseases 5
Carmen Carașca, G.Simu: Central nervous system changes in human
immunodeficiency virus infection 17
M.Pereanu, I.Pascu: Correlations between the morphopathological
modifications and the electrophysiological aspects in non-hereditary
polyneuropathies 26
M.Pereanu, I.Pascu: Aetiopathogenic aspects in uraemic polyneuropathy... 32

CLINICAL STUDIES

- Gh. Grecu, I. Grecu-Gabos, Marieta Grecu-Gabos*: Fluanxol in the
treatment of schizoaffective psychoses 40
Carmen Simion, V.Oșan D.Nicolescu: ESWL results regarding the
chemical composition and location of calculi 47
Ana Bratu, Imola Török, Ligia Bancu, Simona Bătașă, C.Dudea:
Diagnostical possibilities in ultrasonography of the gallbladder
concerning the infection with *Giardia lamblia* 54
Ó. Nagy, C. Ciugudean, L. Seres-Sturm, A. Bálint, T. Bătașă, A. Kovacs:
Allograft reconstruction and shoulder endoprostheses in bone
tumors 57
E.Carașca, D.Dobreanu, Daniela Cismaș: Transoesophageal atrial
pacing in the treatment of supraventricular tachycardias 60
Piroska György, Z.Brassai, Emese Györi, Gina Suciu, Corina Ureche,
A.Puskás, C.Dudea: Study of lipid and sugar dysmetabolism in
chronic obliterant arterial diseases 66
Corina Ureche, Z. Brassai, Gabriella Velejn, Piroska György, Ligia
Bancu, C. Dudea: Investigations on blood viscosity in patients with
Raynaud's syndrome 70

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

<i>G. Oltean, Corina Mărginean, C. Dudea, Ana Stan:</i> Disorders of humoral immunity in iron-deficiency anemias.....	74
<i>Ligia Bancu, Simona Bătagă, Ilona Csídey, Ana Bratu:</i> Clinical and morphological study of <i>Helicobacter pylori</i> gastritis.....	79
<i>Daniela Dobru, Miliana Pop:</i> <i>Helicobacter pylori</i> infection, endoscopically demonstrated, and non-ulcer dyspepsia.....	82
<i>Mihaela Mera, Marina Bărz:</i> Vessel shape in malignant uveal melanoma - an indicator for the orientation of the Callender tumor type.....	86

CURRENT ISSUES OF PUBLIC HEALTH

<i>Evelyn Farkas, E. Cs. Joanovics:</i> Considerations upon the risk factors for the development of the drug dependence in Romania.....	91
---	----

CASUISTICS

<i>Paula Bakos, I. Gáspár:</i> Considerations about a severe case of trichinosis involving the central nervous system.....	97
--	----

PROBLEMS OF DENTISTRY

<i>Mariana Păcurar, Șt. Bocskay:</i> Composites - an alternative for amalgam obturations.....	100
---	-----

PROBLEMS OF PHARMACY

<i>Silvia Dușa, Olga Stana, Isabella Foriș, C. Csedő:</i> Thin-layer chromatography and spectrophotometric study of root and foliage extracts of <i>Stachys</i>	104
<i>Maria Kincses Ajtay, L. Ferencz, J. Balázsi, Adriana Ilie:</i> In vitro study of transport processes. I. The study of absorption in three-phase "liquid-bridge" system.....	112
<i>I. Ferencz, Mária Kincses Ajtay, Gyöngyi Dudutz, Adriana Ilie:</i> In vitro study of transport processes. II. Calculation of transfer coefficients in triphasic "liquid-bridge" model.....	117

HISTORY OF MEDICINE

<i>L. Rácz:</i> Contribution of Xavier Bichat to the development of modern anatomy and pathology.....	122
---	-----

REFERATE GENERALE

BOLILE PRIONICE UMANE

Adriana Martin*, I.Pascu**

*Disciplina de fiziopatologie

**Clinica de Neurologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

1. Date generale

Bolile prionice constituie un grup heterogen de boli neurodegenerative transmisibile-BNT (encefalopatii spongiforme) întâlnite la om și animale cu următoarele caracteristici comune: a) afectarea sistemului nervos central; b) perioada de incubare lungă, de luni sau ani; c) evoluția lent progresivă, de săptămâni sau ani, cu deces invariabil; d) morfopatologia sistemului nervos central cuprinde vacuolizări și pierderi neuronale, astrocitoză reactivă și depozitări de plăci amiloide; e) agenții infecțioși (prionii) care determină aceste boli prezintă proprietăți distincte de cele ale virusurilor sau viroizilor. În prezent sunt cunoscute 10 boli prionice, din care 5 sunt umane: boala Kuru, boala Creutzfeldt-Jakob, boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnia familială fatală și boala Alpers. Dintre acestea numai primele trei sunt boli prionice sigure. Cea mai cunoscută boală prionică la animale este "scrapia", întâlnită la oi și capre (1-4).

2. Aspecte clinice

2.1 Boala Kuru

Boala Kuru (BK) a fost prima BNT umană studiată în detaliu. Termenul "Kuru" (tremurături, fiori) este originar din limbajul tribului Fere, locuitor al provinciilor muntoase din Papua-Noua Guinee, unde boala era endemică. Peste 2500 cazuri au fost bine documentate de la descrierea originală din 1957. Studiile antropologice au sugerat că primele cazuri au apărut în primii ani ai secolului XX, boala răspândindu-se ca o consecință a unor ritualuri canibalice, care implicau ingestia creierului celor decedați de

către rude, mai ales femei și copii. Încetarea canibalismului după anul 1960 a determinat o scădere semnificativă a cazurilor (5-11).

Boala debutează insidios și are o evoluție inexorabilă spre deces, în medie după 16 luni. Mulți bolnavi acuză dureri de cap, de membre sau de articulații, care durează câteva luni. Tipic, afecțiunea începe cu semne ataxice la membrele inferioare (mers greoi, ezitant și titubant), la care se asociază rapid un tremor generalizat absent în repaus, prezent în postură și accentuat în timpul mișcărilor. Cu timpul ataxia se accentuează și cuprinde trunchiul și membrele superioare, bolnavul fiind incapabil, la un moment dat, să stea în picioare sau să meargă. Pe fondul unui tremor generalizat apar mișcări corcoatozice și mioclonii. Tonul muscular crește, îmbrăcând aspectul unui amestec de paratonie, rigiditate și spasticitate. O dată cu evoluția bolii se instalează demența, acompaniată de semne de eliberare frontală. Simptomatologia piramidală, senzitivă și de nervi cranieni este întâlnită numai la o pătrime din bolnavi (5-7; 11-14).

2.2. Boala Creutzfeldt-Jakob

Incidența și prevalența bolii Creutzfeldt-Jakob (BCJ) este de 0,5-2 cazuri/1 milion/an. Raportul bărbat/femei este 1. Vârsta medie de debut este 57-62 ani (între 17 și 83 ani). Pacienții cu o durată de supraviețuire mai mare de 2 ani au un debut al bolii la vârste mai mici (în medie 48 ani). BCJ iatrogenică (a se vedea mai departe) are un debut la o vârstă mult mai tânără (între 17-34 ani). Incidența familială a BCJ a fost remarcată la 5-15% din cazuri. BCJ nu este contagioasă, însă au fost descrise cazuri sporadice la care afecțiunea a fost transmisă prin transplant de cornee, de dura mater sau prin administrarea de hormon de creștere preparat de la cadavre. În plus, au fost demonstrate cazuri cu BCJ apărută după intervenții neurochirurgicale sau la tehnicienii histopatologi (15-25).

Spre deosebire de boala Kuru, care are un tablou clinic relativ uniform, BCJ se prezintă cu semne polimorfe. Boala debutează după o perioadă de incubatie fie de 1-3 ani, fie după 8-14 ani. Durata medie a bolii este de 7-9 luni. Un procentaj de 5-10% din bolnavi pot supraviețui peste 2 ani, în timp ce 20% au o evoluție fulminantă cu deces după 1-2 luni de la debut. Primul stadiu al bolii poate începe fie cu semne psihice (astenie, depresie, tulburări de comportament, deteriorare mintală, halucinații vizuale etc.), fie cu semne neurologice (cerebelare și/sau vestibulare). În perioada de stare constatăm grade diferite de demență, mioclonii sau alte tipuri de mișcări involuntare (tremurături, corcoatozice, hemibalice etc.) și multiple sindroame: cerebelar (la 2/3 din cazuri), vestibular, parkinsonian, piramidal (la 40-80% din bolnavi), de căi optice (la 40-60% din bolnavi) și de neuron motor periferic (la aproximativ 10% din cazuri). În plus, au mai fost descrise: crize epileptice

(la 10-20% din bolnavi), sindroame senzitive (la mai puțin de 10% din pacienți) și sindroame de nervi cranieni, în special oculomotorii (la mai puțin de 10% din cazuri). La unele cazuri s-au descris polineuropatii asociate cu disfuncții ale sistemului nervos autonom. În stadiul final bolnavul este în general mut și rigid sau în diferite grade de comă, cu posturi de decorturare sau decerebrare, mioclonii multiple, crize epileptice, atrofie optică, disfuncții majore ale sistemului nervos autonom (incontinență de urină și scaun) și infecții secundare. De notat faptul că au fost descrise câteva subtipuri clinice: a) cu predominanța semnelor cortico-talamice (tipul Stern și tipul Garcin), b) cu predominanța semnelor cerebelare (tipul Brownell-Oppenheimer); c) cu predominanța semnelor vizuale (tipul Heidenhain). În ciuda simptomatologiei variate, BCI este considerată o entitate nosologică unică (26-34).

2.3. Boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker (BGSS) este o foarte rară afecțiune (1-10/10-100 mil./an). Cea mai mare parte a cazurilor este familială, cu transmitere dominant autosomală. Boala este descrisă ca o ataxie spinocerebelară cu demență. Vârsta medie de debut a afecțiunii este 43-48 ani (între 24 și 68 ani) și durează în medie 5 ani (între 1-11 ani). Asistăm la o heterogenitate clinică într-o familie și la o mare variabilitate între diferite familii. Tabloul clinic este dominat de diferite grade de disfuncție cerebelară la care, cu evoluția bolii, se adaugă elemente demențiale, semne parkinsoniene, disfagie, hipoacuzie, paralizii oculomotorii, cecitate, tulburări de sensibilitate profundă etc. (9, 35, 36).

2.4. Insomnia familială fatală

Insomnia familială fatală (IFF) este o afecțiune familială dominant autosomală și rapid progresivă. Boala debutează în jurul vârstei de 35 ani sau de 60 ani și evoluează spre deces în medie după 13 luni. Clinic se caracterizează printr-o insomnie progresivă netratabilă, tulburări ale sistemului nervos autonom cu hiperactivitate simpatică (hipertensiune, hipertermie, hiperhidroză, tahicardie), mișcări involuntare (tremurături, mioclonii), ataxie, spasticitate și dizartrie. Bolnavii pot avea halucinații, tulburări de memorie și/sau de atenție, dezorientare și confuzie, fără să atingă gradul unei demențe severe. S-au descris tulburări endocrine asociate: a) scăderea secreției de ACTH; b) creșterea secreției de cortisol; c) pierderea ritmului circadian în secreția hormonului de creștere, a prolactinei și a melatoninei (37, 38, 90).

Boala Alpers (BA), numită și polidistrofia infantilă progresivă, este o afecțiune neurologică fatală cu debut în prima copilărie. Au fost descrise cazuri sporadice și familiale, ultimele cu transmitere recesivă autosomală. BA se caracterizează prin demență progresivă cu convulsii recurente și mioclonii multiple. La acestea se adaugă spasticitate, ataxie cerebelară, atrofie optică și surditate. Unele cazuri au leziuni hepatice până la ciroză (1, 89, 90).

3. Morfopatologie

Toate bolile prionice umane descrise se caracterizează în general prin: a) modificări spongiforme (vacuole rotunde în neuropil); b) hipertrofia și proliferarea celulelor gliale; c) pierderi neuronale; d) absența inflamației; e) respectarea relativă a substanței albe. Evident sunt diferențe între cele cinci tipuri de afecțiuni. În BK cerebelul este afectat în primul rând, iar în BCJ cortexul cerebral este lezat cel mai sever. Urmează apoi, în ordinea severității, nucleul caudat, putamenul și talamusul. Modificări minime au fost remarcate în hipocamp și mezencefal. Puntea, bulbul și măduva spinării sunt de obicei respectate. Pe de altă parte, în IFF cele mai importante leziuni au fost remarcate în nucleii talamici mediodorsali, cortexul cerebelar și olivele bulbare. În BA s-au constatat leziuni mai ales în cortexul cerebral, talamus, nucleul lenticular și cerebel (8, 9, 12, 15, 18, 33, 36, 37, 39, 40).

În plus, s-a descris prezența, mai ales în cerebel a unor plăci "amiloid-like", argirofilice și PAS-pozitive remarcate mai ales după reacția cu anticorpi anti-prion. Aceste plăci au fost remarcate la 70% din cazurile cu BK, virtual la toate cazurile cu BGSS și la 5-10% din cazurile cu BCJ (41-43).

Studii electronomicroscopice au evidențiat structuri tubuloveziculare fie de tip filamentar, fie de tip beigaș (43-47).

Teste de laborator

Tablourile clinice caracteristice sunt combinate cu o sărăcie a rezultatelor testelor de laborator. Aspectul electroencefalografic este tipic, în sensul apariției pe un traseu de fond difuz lent, a unor complexe periodice de unde ascuțite bilaterale, sincrone, bifazice sau trifazice la intervale de 0,5-2,5 secunde și care durează 200-600 milisecunde. Aceste complexe sunt întâlnite la 75-95% din bolnavii cu BCJ, uneori putând să lipsească, fie în fazele timpurii, fie în cele tardive ale afecțiunii (48-51).

Lichidul cefalorahidian (LCR) este normal la majoritatea bolnavilor. Totuși, studii care au folosit focusarea isolectrică bidimensională a LCR au evidențiat prezența unor proteine speciale (52).

Tomografia computerizată este în general normală, putând demonstra uneori atrofia cerebrală. Rezonanța magnetică însă evidențiază la unii bolnavi creșterea intensității semnalului T_1 în putamen, nucleul caudat, globul palid și talamus, fără să poată fi accentuat prin administrare de gadolinum. Scăderea intensității semnalului T_2 a fost remarcată în putamen, nucleul caudat, globul palid, substanța neagră și nucleul roșu (53, 54).

Standardul principal pentru diagnosticul bolilor prionice umane rămâne studiul histologic al materialului cerebral obținut prin biopsie (25, 41-44).

5. Patogenie

"Prion"-ul (PrP) este cea mai mică particulă proteică infecțioasă, diferită de virusuri sau viroizi și cu următoarele caractere: a) conține o unică structură glicoproteică hidrofobică de 28 Kilo-Daltoni (KD); b) nu determină inflamație; c) nu produce anticorpi specifici; d) este rezistentă la modalitățile uzuale care inactivează virusurile (formalina, razele ultraviolete, căldura etc.). În creierul uman există proteina prionică (PrP^C), encodată de o genă de pe brațul scurt al cromozomului 20 (1-4, 56, 58).

Există o singură copie genetică a PrP^C formată din 253 aminoacizi, codificată pe un exon la animale de experiență. Nu este încă stabilit rolul PrP^C la om. Se admite că PrP^C ar fi implicată în procesele de adeziune celulară, ar fi un receptor, o enzimă sau un factor hormon-like. Neuronii conțin PrP^C în cantități mari, acesta fiind detectat și pe suprafața limfocitelor, cu rol în procesele de activare celulară (1, 2, 67).

Din creierul de hamster infectat cu scrapie s-a purificat o macromoleculă specifică cu greutate moleculară de 27-30 KD, notată PrP^{Sc}. Aceasta este o sialoglicoproteină ce apare printr-un proces limitat de proteoliză la capătul aminoterminal. PrP^{Sc} diferă de PrP^C prin câteva proprietăți, cea mai importantă fiind rezistența la proteinaza K. O proteină similară (PrP^{CJD}) s-a izolat din creierul uman cu BCI. Actualmente se consideră că isoforma normală (PrP^C) suferă un proces posttranslațional sau modificări de conformație, astfel încât se convertește în PrP^{Sc}. Molecula de proteină prionică infectantă, inoculată în organism, acționează ca o matrice asupra proteinei prionice normale, imprimându-i conformația unei proteine infectante, fenomenul având caracterul unei reacții în lanț (55, 59-66).

La bolnavii cu afecțiuni prionice s-au pus în evidență mutații la nivelul genei care codează proteina prionică, prin adăugirea sau deleția unei baze din ARN-ul mesager ceea ce confirmă natura genetică și infecțioasă în același timp a acestor boli. Astfel, în BCI cea mai frecventă mutație apare la nivelul codonului 200, având ca efect înlocuirea glutamatului cu lizină. Mutația este fenotipic dominant autosomală. S-au mai descris și alte mutații la nivelul codonului 178, prin înlocuirea acidului aspartic cu asparagina (68-70).

În BGSS cea mai frecventă mutație apare la codonul 102 sau 105, prin substituția leucinei cu prolina, tradusă clinic prin fenomene cerebelare. Mutațiile la nivelul codonului 117 și 198 determină tablouri clinice dominate de fenomene extrapiramidale și demență (71-75).

În IFF mutația cea mai frecventă este cea de la codonul 178, prin înlocuirea acidului aspartic cu asparagina, modificările neuropatologice majore fiind la nivelul talamusului. S-a putut demonstra că alelele răspunzătoare de mutația de la codonul 178 encodează metionina în poziția 129 în IFF sau valina în aceeași poziție în BCJ (38, 76-77).

O parte din cercetători susțin ideea că PrP nu poate fi considerat drept agent etiologic al BNT deoarece acesta nu poate explica adecvat nici existența mai multor tipuri de afecțiuni și nici prezența diferitelor perioade de incubație. De asemenea, se consideră că agentul BNT trebuie să conțină acizi nucleici în genom. S-a propus o teorie unificată privind bolile prionice, prin care PrP^{Sc} având rol de "apriori" este suficient pentru a produce boala în absența acizilor nucleici. PrP^{Sc} ar fixa un "acid nucleic copriori" pentru a forma "holopriori", copriorul determinând diferența tipurilor de BNT. După alți autori, gena timpului de incubație este fie identică, fie apropiată legată de gena care encodează PrP. Alterările moleculare din PrP ar putea determina PrP^{Sc} cu proprietăți biologice diferite (78-80).

Cel mai frecvent model pentru replicarea PrP^{Sc} este cel în care această proteină mediază transformarea formei normale a PrP celulare în forma sa patologică. Această conversie determină acumularea progresivă de PrP^{Sc} în neuronii sistemului nervos central, ceea ce induce, printr-un mecanism încă neidentificat, disfuncția, apoi astrocitoza, depunerea amiloidă, vacuolizarea și moartea neuronală. Mutațiile din genele care encodează PrP^C, ca cele observate în BGSS sau în cazurile de BCJ familială, determină transformarea rapidă în isoforma PrP^{Sc}. Cazurile iatrogene de BCJ pot apărea ca rezultat al inoculării de PrP^{Sc} a cărei prezență, în cantități suficiente, poate cataliza PrP^C gazdă în forma patologică PrP^{Sc}. Cazurile sporadice de boli prionice umane, cum ar fi BCJ, pot apărea ca rezultat al mutațiilor somatice din gena PrP^C în PrP^{Sc} în sistemul nervos central. Se presupune chiar posibilitatea conversiei PrP^C în PrP^{Sc} la nivel proteinic. Totodată, se crede că PrP^{Sc} sub forma inoculată sau produsă in situ formează un complex tranzitoriu cu PrP^C, favorizându-se în acest fel conversia. Trecerea prionilor între specii este un proces stocastic caracterizat prin prelungirea timpilor de incubație. Faptul că fiecare specie poate sintetiza prioni cu descendenți de origine comună, implică un transfer al informației specifice de la PrP^C la PrP^{Sc}. În general, fiecare mutație PrP este asociată cu o manifestare clinică, existând însă și excepții în cazul unei mutații particulare într-un pedigree, unde se pot întâlni pacienți cu BCJ sau cu BGSS (1-4; 81, 82).

Studii în curs încearcă să explice prin teoria prionică și alte boli degenerative ale sistemului nervos central cum ar fi scleroza laterală amiotrofică, boala Parkinson și boala Alzheimer (43, 83, 84).

Tratament

Cu toate progresele înregistrate în ultimii ani privind etiopatogenia, nu există încă o terapie eficientă a bolilor prionice (85-88, 90).

Bibliografie

1. *Prusiner S.B., Hsiao K.*: Human prion diseases. *Ann.Neurol.* 1994, 35, 385-395;
2. *Prusiner S.B., Hsiao K.*: Prions Causing Transmissible Neurodegenerative Disease. In: Schlossberg D. (ed.). *Infections of the nervous system.* New York: Springer Verlag, 1990, 153-168;
3. *Collinge J., Palmer M.S.*: Human prion diseases. *Baillier Clin. Neurol.* 1994, 3, 241-257;
4. *Ravitsch K., Tyler K.L.*: Human Transmissible Neurodegenerative Disease (Prion Diseases). *Semin. Neurol.* 1992, 12, 178-192;
5. *Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr., Alpers M.*: Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature*, 1966, 209, 794-796;
6. *Gibbs C.J. Jr. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science*, 1968, 161, 388-389;
7. *Zigas V., Gajdusek D.C.*: Kuru: Clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the Eastern Highlands of Australian New Guinea. *Med.J.Aust.* 1957, 2, 745-754;
8. *Gajdusek D.C., Zigas V.*: Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea - The endemic occurrence of "kuru" in the native population. *N.Engl.J.Med.* 1957, 257, 974-978;
9. *Masters C.L., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr.*: Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Straussler syndrome with an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. *Brain*. 1981, 104, 559-588;
10. *Gajdusek D.C., Zigas V.*: Clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the eastern highlands of New Guinea. *Am.J. Med.* 1959, 26, 442-469;
11. *Klatzo I., Gajdusek D.C., Zigas V.*: Pathology of Kuru. *Lab Invest* 1959, 8, 799-847;

12. *Hornabrook R.W.*: Kuru - a subacute cerebellar degeneration: the natural history and clinical features. *Brain*, 1968, *91*, 53-74,
13. *Prusiner S.B., Gajdusek D.C., Alpers M.P.*: Kuru with incubation periods exceeding two decades. *Ann. Neurol.* 1982, *12*, 1-9;
14. *Gabizon R. et al.*: Immunoaffinity purification and neutralization of kuru agent. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1988, *85*, 6617-6621;
15. *Marzewski D.J. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease following pituitary-derived human growth hormone therapy. A new American case. *Neurology*, 1988, *38*, 1131-1133,
16. *Masters C.L. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann. Neurol.* 1979, *5*, 177-188;
17. *Brown P. et al.*: The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology*, 1987, *37*, 895-904;
18. *Weller R.O., Steart P.V., Powell-Jackson J.D.*: Pathology of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary-derived human growth hormone administration. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1986, *12*, 117-129;
19. *Brown P. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease of long duration. Clinicopathological characteristics, transmissibility, and differential diagnosis. *Ann. Neurol.* 1984, *16*, 295-304;
20. *Bernoulli C. et al.*: Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet*, 1977, *1*, 478-479;
21. *Brown P.*: The decline and fall of Creutzfeldt-Jakob disease associated with human growth hormone therapy. *Neurology*, 1988, *38*, 1135-1137,
22. *Sitwell L. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N. Engl. J. Med.* 1988, *318*, 854,
23. *Duffy P. et al.*: Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1974, *290*, 692-693,
24. *Koch T.K. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. *N. Engl. J. Med.* 1985, *313*, 731-733;
25. *Gibbs C.J.Jr. et al.*: Clinical and pathological features and laboratory confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of pituitary-derived human growth hormone. *N. Engl. J. Med.* 1985, *313*, 734-738,
26. *Miller D.C.*: Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N. Engl. J. Med.* 1988, *318*, 853-854;
27. *Davanipour Z. et al.*: Possible modes of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1984, *311*, 1582-1583;
28. *Siedler H., Malamud N.*: Creutzfeldt-Jakob's disease. Clinico-pathologic report of 15 cases and review of the literature (with special

reference to a related disorder designated as subacute spongiform encephalopathy). *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1963, 22, 381-402;

29. *May W.W.*: Creutzfeldt-Jakob disease - Survey of the literature and clinical diagnosis. *Acta Neurol. Scand.* 1968, 44, 1-32;

30. *Brown P.* et al.: Creutzfeldt-Jakob disease in France - Clinical characteristics of 124 verified cases during the decade 1968-1977. *Ann. Neurol.* 1979, 6, 430-437;

31. *Roos R., Gajdusek D.C., Gibbs C.J.Jr.*: The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*, 1973, 96, 1-20;

32. *Brownell B., Oppenheimer D.R.*: An ataxic form of subacute presenile poliоencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1965, 28, 350-361;

33. *Meyer A., Leigh D & Bagg C.E.*: A rare presenile dementia associated with cortical blindness (Heidenhain's syndrome). *J. Neurolog. Neurosurg. Psychiat.* 1954, 17, 129-133;

34. *Salazar A.M.* et al.: Syndromes of amyotrophic lateral sclerosis and dementia. relation to transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 1983, 14, 17-26;

35. *Ghetti B.* et al.: Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease - Neurofibrillary tangles and plaques with PrP-amyloid coexist in an affected family. *Neurology*, 1989, 39, 1453-1461;

36. *Kitamoto T.* et al.: A prion protein missense variant is integrated in kuru plaque cores in patients with Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Neurology*, 1991, 41, 306-310;

37. *Roberts G.W.* et al.: CNS amyloid proteins in neurodegenerative diseases. *Neurology*, 1988, 38, 1534-1540;

38. *Medori R.* et al.: Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326, 444-449;

39. *Rohwer R.G.*: Scrapie infectious agent is virus-like in size and susceptibility to inactivation. *Nature*, 1984, 308, 658-662;

40. *Masters C.L., Richardson E.P Jr.*: Subacute spongiform encephalopathy Creutzfeldt-Jakob disease - The nature and progression of spongiform change. *Brain*, 1978, 101, 333-344;

41. *Bendheim P.E.* et al.: Antibodies to a scrapie prion protein. *Nature*, 1984, 310, 418-421;

42. *Nochlin D.* et al.: Familial dementia with PrP-positive amyloid plaques: a variant of Gerstmann-Sträussler syndrome. *Neurology*, 1989, 39, 910-918;

43. *Prusiner S.B.*: Prions and neurodegenerative diseases. *N. Engl. J. Med.* 1987, 317, 1571-1581;

44. Bockman J.M. et al.: Creutzfeldt-Jakob disease proteins in human brains. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 73-78;
45. Brown P. et al.: Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by Western blot identification of marker protein in human brain tissue. *N. Engl. J. Med.* 1986, 314, 547-551;
46. Merz P.A. et al.: Scrapie-associated fibrils in Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature.* 1983, 306, 474-478;
47. Prusiner S.B. et al.: Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. *Cell.* 1983, 35, 349-358;
48. Burger L.J., Rowan A.J., Goldensohn E.S.: Creutzfeldt-Jakob disease. An electroencephalographic study. *Arch. Neurol.* 1972, 26, 428-433
49. Chiafalo N., Fuentes A., Galvez S.: Serial EEG findings in 27 cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.* 1980, 37, 143-145;
50. Lee R.G., Blair R.D.: Evolution of EEG and visual evoked response changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1973, 35, 133-142;
51. Kuroiwa Y., Celestia G.G.: Clinical significance of periodic EEG patterns. *Arch. Neurol.* 1980, 37, 15-20;
52. Piccardo P. et al.: Immunohistochemical localization of prion protein in spongiform encephalopathies and normal brain tissue. *Neurology*, 1990, 40, 518-522;
53. Kovanen J., Erkinjuntti T., Lavanainen M.: Cerebral MR and CT imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 1985, 9, 125-128;
54. Friedland R.P. et al.: Bitemporal hypometabolism in Creutzfeldt-Jakob disease measured by positron emission tomography with ^{18}F -2-fluorodeoxyglucose. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1984, 8, 978-981;
55. Bolton D.C. et al.: Scrapie PrP 27-30 is a sialoglycoprotein. *J. Virol.* 1985, 53, 596-606;
56. Prusiner S.B.: Molecular biology of prion diseases. *Science.* 1991, 252, 1515-1522;
57. Prusiner S.B.: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982, 216, 136-144;
58. Prusiner S.B., Stahl N., DeArmond S.J.: Novel mechanisms of degeneration of the central nervous system-prion structure and biology. *Ciba Found Symp.* 1988, 135, 238-260;
59. Adams D.H.: The nature of the scrapie agent. *Med. Hypotheses* 1986, 20, 37-50;
60. Kretzschmar H.A. et al.: Scrapie prion proteins are synthesized in neurons. *Am. J. Pathol.* 1986, 122, 1-5;
61. Prusiner S.B. et al.: Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. *Cell.* 1984, 38, 127-134;

62. Gabizon R. et al.: Immunoaffinity purification and neutralization of scrapie prions. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1989, 317, 583-600;
63. Caughey B. et al.: Normal and scrapie-associated forms of prion protein differ in their sensitivities to phospholipase and proteases in intact neuroblastoma cells. *J. Virol.* 1990, 64, 1093-1101;
64. McKinley M.P., Bolton D.C., Prusiner S.B.: A protease-resistant protein is a structural component of the scrapie prion. *Cell.* 1983, 35, 57-62;
65. Bendheim P.E. et al.: Scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease prion proteins share physical properties and antigenic determinants. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1985, 82, 997-1001;
66. Prusiner S.B. et al.: Immunologic and molecular biologic studies of prion proteins in bovine spongiform encephalopathy. *J. Infect. Dis.* 1993, 167, 602-613;
67. Cashman N.R. et al.: Cellular isoform of the scrapie agent protein participates in lymphocyte activation. *Cell.* 1990, 61, 185-192;
68. Goldfarb L.G. et al.: Mutation in codon 200 of scrapie amyloid protein gene in two clusters of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia. *Lancet*, 1990, 336, 514-515;
69. Hsiao K. et al.: Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1991, 324, 1091-1097;
70. Collinge J. et al.: Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion - Clinical and pathological features. *Brain*, 1992, 115, 687-710;
71. Brown P. et al.: Clinical and molecular genetic study of a large German kindred with Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Neurology*, 1991, 41, 375-379;
72. Doh-ura K. et al.: Pro-leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989, 163, 974-979.
73. Tateishi J. et al.: Immunochemical, molecular genetic, and transmission studies on a case of Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Neurology*, 1990, 40, 1578-1581;
74. Tranchesi C. et al.: Gerstmann-Straussler-Scheinker disease in an Alsatian family: clinical and genetic study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1992, 55, 185-187;
75. Tranchesi C. et al.: Mutation of codon 117 of the prion gene in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Rev. Neurol.* 1991, 147, 274-278;
76. Medori R. et al.: Fatal familial insomnia: a second kindred with mutation of prion protein gene at codon 178. *Neurology*, 1992, 42, 669-670;
77. Goldfarb L.G. et al.: Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science*, 1992, 258, 806-808;

78. *Weissmann C.*: Spongiform encephalopathies. The prion's progress. *Nature*, 1991, *349*, 569-571;
79. *Carlson G.A.* et al.: Linkage of prion protein and scrapie incubation time genes. *Cell* 1986, *46*, 503-511;
80. *Westaway D.* et al.: Distinct prion proteins in short and long scrapie incubation period mice. *Cell* 1987, *51*, 651-662;
81. *Prusiner S.B.* et al.: Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. *Cell* 1990, *63*, 673-686;
82. *Hsiao K.* et al.: Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein. *Science* 1990, *250*, 1587-1590;
83. *De Armond S.J.*: Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease. overlap of pathogenic mechanisms. *Curr. Opin. Neurol.* 1993, *6*, 872-881;
84. *Edlin G.J.*: The senile dementias: a new model. *Med. Hypotheses* 1988, *27*, 29-31;
85. *Terzano M.G.* et al.: The effect of amantadine on arousal and EEG patterns in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.* 1983, *40*, 555-559;
86. *Braham J.*: Creutzfeldt-Jakob disease: Treatment by amantadine. *Br. Med. J.* 1971, *4*, 212-213;
87. *Herishanu Y.*: Antiviral drugs in Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1973, *21*, 229-231;
88. *Kimberlin R.H., Walker C.A.*: The antiviral compound HPA-23 can prevent scrapie when administered at the time of infection. *Arch. Virol.* 1983, *78*, 9-18;
89. *Israil A.*: Prionii. *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol. București* 1988, *2*, 117-132;
90. *Israil A.*: Actualități în problema prionilor și bolilor prionice. *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol. București* 1990, *1*, 17-40.

HUMAN PRION DISEASES

Adriana Martu, I. Pascu

We are presenting a synthesis of the findings from the literature on human prion diseases. Kuru, Creutzfeldt - Jakob disease (CJD) and Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome are transmissible degenerative diseases of the central nervous system caused by less known pathogenic agents called prions. Prion, the smallest infectious particle of proteic nature known (PrP), does not produce inflammation or specific antibodies, and it is resistant to the usual techniques that inactivate viruses. PrP^C which is encoded by the gene from the short branch of the twentieth chromosome can be found in normal brains. The abnormal PrP are PrP^{SC} and PrP^{CJD} and they determine either the spongiform degeneration of the grey matter (CJD) or the amyloid plaques (GSS). All the prion diseases currently recognized

have a slow progressive evolution and they are invariably fatal. There is not any efficient treatment yet that could alter the clinical course.

Sosit la redacție: 27.03.1995

LEZIUNILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ÎN INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE

Carmen Carașca, G.Simu

Disciplina de morfopatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Sistemul nervos central (SNC) este frecvent interesat la persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane (VIH) sau la cei prezentând sindromul de imunodeficiență câștigată (SIDA). Fenomenul este urmarea afinității virusului atât pentru limfocitele T_4 cât și pentru macrofage, inclusiv pentru celulele microgliale. Prezența virusului în aceste celule a fost demonstrată prin tehnici de imunohistochimie, virusologie și biologie moleculară (hibridare in situ). Histiocitele sau macrofagele, ca și celulele microgliale din SNC constituie un rezervor important de virus, contribuind la răspândirea infecției în organism (20).

Prezența VIH în SNC duce la apariția de modificări caracteristice de natură inflamatoare sau tumorală, uneori și de altă natură, care nu se întâlnesc la cei care nu sunt infectați cu virusul respectiv. Când se utilizează metode microscopice speciale, 80 până la 100% din cei infectați cu VIH prezintă astfel de modificări, în comparație cu 35-47% care prezintă și manifestări clinice neurologice; la 10% din bolnavii cu SIDA manifestările neurologice constituie primele semne de boală (20, 24).

Un aspect microscopic cu totul caracteristic este apariția în creier de celule gigante multinucleate (CGM) considerate amprenta neuropatologică a infecției cu VIH. Aceste celule de natură histiomonocitară sau macrofagică conțin în citoplasma lor virusul și provin din fuziunea histiocitelor sau celulelor microgliale cerebrale activate de prezența acestuia. Aspectul lor exprimă atât proprietatea virusului de a genera inflamație de tip productiv, cât și efectul citopatogen al acestuia (14, 17, 20).

Alte leziuni ale SNC mai puțin caracteristice sunt considerate ca fiind asociate infecției cu VIH, prezența virusului nefiind demonstrată în aceste cazuri decât în mod inconstant. Toate aceste modificări survin în stadiile tardive ale bolii. Cu toate că există observații care sugerează că VIH

invadează SNC într-o fază timpurie a infecției, studiile neurohistologice în această fază sunt rare, întrucât cea mai mare parte a bolnavilor nu prezintă tulburări neurologice în perioada de incubatie. Rarele forme simptomatice de infecție timpurie a SNC sunt de obicei regresive: s-au observat rare cazuri de meningită limfocitară, vascularită cerebrală sau leucoencefalopatie înainte de aparitia semnelor de imunodepresie.

În sfârșit, în creierul persoanelor infectate cu VIH s-au observat în mod frecvent și alte modificări, a căror semnificație în ce privește relația cu acest virus nu este clară. Ele pot fi urmarea infecției infraclinice sau incipiente cu VIH dar și cu un agent oportunist care n-a putut fi pus în evidență; altele pot fi urmarea meningitei sau vasculitei regresive menționată în stadiile timpurii ale bolii.

Pe baza acestor considerații, se pot distinge, atât la copii cât și la adulți, 4 categorii de leziuni ale SNC în urma infecției cu VIH:

I. *Leziuni legate direct de infecția cu VIH* și caracterizate prin prezența de CGM: encefalita sau encefalomielita cu VIH, leucoencefalopatia cu VIH, meningita cu VIH.

II. *Leziuni probabil legate de infecția cu VIH*: leucoencefalopatia și mielopatia vacuolară, polidistrofia difuză, encefalopatia spongiformă, vasculita cerebrală, uneori granulomatoasă, mineralizări ale nucleilor cenușii, ale substanței albe și ale pereților vasculari, granulați ependimare.

III. *Leziuni secundare imunodepresiei* (infecții și tumori oportuniste).

IV. *Diferite leziuni cu etiologie și patogeneză imprecis cunoscute* (infarcte, encefalopatie Wernicke, depozite minerale, mielomoliză) (20, 21, 33).

1. Leziuni legate direct de infecția cu VIH

Observate pentru prima dată în creierul persoanelor infectate cu VIH, de către Sharer în 1985 (37), CGM au fost curând considerate ca amprenta caracteristică a infecției cu acest virus (9). Studiile imunohistochimice au demonstrat natura histiomonocitară, macrofagică sau microglială a acestor celule, ca și prezența constantă în interiorul lor a genomului sau a diferitelor structuri componente ale VIH. Leziunile cerebrale conținând CGM se prezintă sub trei forme principale:

1. *Encefalita cu VIH* se caracterizează prin prezența de multiple focare diseminate constituite din celule microgliale, macrofage și CGM. Există și focare de glioză reactivă și necroză, ca și infiltrate limfocitare. În jurul acestor focare, țesutul cerebral poate prezenta un aspect lax, cu zone de demielinizare. Neuronii și axonii sunt excepțional lezați. Leziunile prezintă predilecție pentru substanța albă, pentru nucleii cenușii bazali sau din trunchiul cerebral. Nu este rară nici interesarea scoarței. Uneori există leziuni în măduvă (encefalomielita cu VIH) sau este interesată exclusiv măduva (mielita cu VIH).

2. *Leucoencefalopatia cu VIH*. Se evidențiază prin prezența de leziuni difuze în substanța albă, constând din demielinizări, glioza astrocitară cu caracter reactiv, macrofage și CGM, dar infiltrate inflamatoare rare sau absente. Dispoziția leziunilor este de obicei simetrică, interesând substanța albă a emisferelor cerebrale dar și cerebeloase. Demielinizarea se traduce nu numai prin paloarea zonelor respective în colorații pentru mielină, ci și prin aspecte de reală distrugere a mielinei, care apare sub formă de detritusuri fagocitate de macrofage și CGM. Aceste celule conțin și structuri virale. Pereții vasculari din substanța albă apar îngroșați, cu celule endoteliale polimorfe, aceste vase găsindu-se în centrul zonelor de demielinizare. Aceste aspecte sugerează că creșterea permeabilității barierei hematoencefalice este responsabilă de leziunile mielinice (39).

3. *Meningita cu VIH*. În unele cazuri de encefalită cu VIH, infecția se extinde la leptomeninge determinând apariția unei inflamații cu macrofage și CGM conținând structuri virale, pe lângă infiltratul limfocitar. Procesul este diferit de meningita limfocitară care poate surveni în stadiile timpurii ale infecției sau, mai rar, la cei cu simptome manifeste de SIDA; se caracterizează prin prezența de infiltrate limfocitare în spațiile leptomeningeale și perivascularare, în lipsa unei infecții oportuniste.

II. Leziuni asociate infecției cu VIH

Sunt modificări cu caracter predominant distrofic în SNC al celor infectați cu VIH, dar în care structurile virale nu pot fi puse în evidență. Nu se cunoaște exact mecanismul lor de producere.

1. *Leucoencefalopatia și mielopatia vacuolară* este o leziune rară cu caracter difuz sau multifocal, sub formă de vacuole în substanța albă a encefalului, uneori și a măduvei; se întâlnește și interesarea exclusiv modulară. Este caracteristică prezența în unele vacuole de macrofage hipertrofiate conținând resturi de mielină (astfel de vacuole se întâlnesc uneori și în cadrul leucoencefalopatiei cu VIH). În măduvă sunt interesate cu predilecție cordoanele dorsolaterale, amintind leziunile bolnavilor cu anemie pernicioasă, ca și cele întâlnite la unii imunodeficienți fără legătură cu VIH. Aceste observații sugerează că anumiți factori prezenți și în cursul infecției cu VIH, sunt responsabili de producerea acestor leziuni (20, 35, 40).

2. *Polioidistrofia difuză* se traduce microscopic printr-o hiperplazie de astrocite și celule microgliale în substanța cenușie cerebrală. Modificările pot fi discrete, greu vizibile pe colorații de rutină, în ciuda frecvenței lor. Sunt însă foarte evidente pe colorații speciale, atât în scoarță cât și în nucleii bazali sau cei din trunchiul cerebral. Se însoțesc de o scădere a numărului neuronilor care reprezintă probabil substratul anatomic al atrofiei cerebrale frecvente la cei cu SIDA. Se presupune intervenția unor factori toxici sau a unor tulburări metabolice (1, 2, 20).

3. *Encefalopatia spongioformă*. În câteva cazuri, substratul morfologic al demenței apărute la bolnavii de SIDA au fost leziunile de encefalopatie spongioformă în substanța cenușie. Când interesează totalitatea scoarței și nucleii bazali, cu hiperplazie de astrocite, se realizează tabloul morfologic al bolii Creutzfeld-Jakob. Întrucât nu se izolează structuri virale, nu este clar raportul acestor modificări cu infecția cu VIH (20, 35).

4. *Vascularitele cerebrale* constau din infiltrații limfocitare, uneori cu caracter *granulos* în pereții vaselor cerebrale, asociate cu necroză. Ele trebuie diferențiate de infiltratele limfocitare perivasculare din cursul meningitelor limfocitare. Nici raportul acestor modificări cu infecția cu VIH nu este clară (12, 20).

5. *Nodulii microgliali* diseminați realizează aspectul unei encefalite micronodulare, diferită de encefalita cu VIH. Se presupune intervenția unui virus citomegalic, deși acesta nu poate fi pus în evidență (20, 24).

6. *Mineralizări ale pereților vasculari*. La bolnavii cu SIDA se întâlnesc frecvent depozite siderocalcare în pereții vaselor din nucleii cenușii bazali și dinți, ca și din substanța albă. Modificarea, prezentă la persoane în vârstă și în alte situații, este semnificativă la copiii și tinerii cu SIDA. Fenomenul ar fi urmarea unei vascularite din stadiile timpurii ale bolii. În unele cazuri, mai ales coexistând cu tulburări ale metabolismului fosfocalcic, mai ales la adulți, depozitele calcare pot fi vizibile radiologic (20).

7. *Ependimita granulară*. Până la 65% din bolnavii adulți prezintă granulații ependimare, aparent urmarea a infecției cu VIH sau cu germeni oportuniști (infecția lichidului cefalorahidian cu mixovirusuri sau paramixovirusuri) (20).

III. Leziuni secundare imunodepresiei

A. Infecții oportuniste

Cele mai frecvente complicații neurologice la bolnavii cu SIDA sunt consecințele infecțiilor oportuniste favorizate de starea de imunodepresie (11). Ele apar în fazele avansate ale bolii. Din cauza particularităților de virulență ale agentului patogen dar și ale reacției bolnavului, aceste infecții prezintă aspecte clinice și anatomo-patologice neobișnuite și nu rar sunt produse de mai mulți agenți. Frecvența și aspectul acestor infecții sunt condiționate și de regiunea geografică, condițiile social-economice sau tratamentul aplicat. Ele sunt produse de virusuri, bacterii, ciuperci sau paraziți (1, 2, 20).

1. *Infecțiile virale*. Infecția cu virus citomegalic este cea mai frecventă infecție oportunistă a SNC la acești bolnavi. Cu excepția meningomieloradiculitei, leziunile produse de acest virus nu sunt caracteristice clinic și de cele mai multe ori sunt recunoscute la necropsie. Ele îmbracă 5 forme microscopice: a) encefalita nodulară ai cărei noduli microgliali conțin uneori

incluzii; b) celule izolate conținând incluzii (astrocite, neuroni, celule ependimare, celule endoteliale, macrofage, CGM); c) focare necrotice intraparenchimatoase; d) ventriculită necrozantă; e) mieloradiculită necrozantă asociată uneori cu sindrom de coadă de cal (5, 20, 21, 31).

Dintre cele două tipuri de *virusuri Papova* care produc leucoencefalopatia multifocală progresivă, la bolnavii de SIDA se întâlnește în exclusivitate virusul JC. Acesta infectează cu predilecție oligodendrocitele, distrugându-le și determinând procese de demielinizare. Modificările pot fi similare celor întâlnite la alți imunodeficienți: focare bilaterale simetrice de demielinizare în substanța albă subcorticală, interesând predilect zonele parieto-occipitale. Microscopic se observă focare de demielinizare, macrofage încărcate cu resturi de mielină, infiltrate inflamatoare, glioză reactivă cu prezența de astrocite monstruoase și oligodendrocite transformate, conținând incluzii virale intranucleare. Nu rar apar abateri de la acest aspect în sensul unor localizări atipice și asimetrice, interesarea altor celule decât oligodendrocitele și un contrast între discreția reacției inflamatoare și abundența incluziunilor virale (7, 8, 19, 20, 34, 39, 44, 45).

Infecția cu *virusul zoster* determină la bolnavii cu SIDA encefalomielită cu leziuni oculare, leucoencefalită și vasculopatie obliterantă cerebrală de tip neinflamator. În stabilirea diagnosticului este importantă existența erupției caracteristice (18). Encefalita cu *herpes simplex* este rară, fiind asemănătoare celei întâlnite la alți imunodeficienți.

2. *Infecții bacteriene*. Interesarea SNC de către *Mycobacterium avium* intracelulare se observă de obicei în cadrul unei infecții generalizate și este numai excepțional simptomatică. Aglomerări de macrofage cu citoplasmă spumoasă, cu dispoziție perivasculară conțin numeroși bacili acido-alcooli rezistenți. *Tuberculoza* este rară la bolnavii din Europa și America de Nord, dar frecventă la africani și haitieni sub formă de meningite sau leziuni cerebrale nodulare, tuberculoame, uneori abcedate. Au fost observate și câteva cazuri de *sifilis*, forme secundare sau terțiare, meningoencefalită sau mielită, dar și gome cerebrale.

3. *Infecții micotice*. Micoza caracteristică SNC în SIDA este *criptococoza*. Ea determină o meningită cronică cu predilecție bazilară, complicată uneori cu ventriculită. Se observă și modificări în substanța cerebrală sub formă de chisturi paravascularare fără reacție inflamatoare sau glială. Interesarea SNC este constantă în diseminările septicemice ale ciupercii (16, 20, 21, 23).

4. *Leziuni produse de paraziti și alge*. *Toxoplasmoza* SNC reprezintă una din cele mai frecvente complicații neurologice la bolnavii cu SIDA și principala cauză de leziuni cerebrale în focar. Multiple focare interesează cu predilecție emisferele cerebrale, în special nucleii bazali și joncțiunea cortico-subcorticală, dar există și leziuni cerebeloase, în trunchiul cerebral și în

măduvă. În funcție de stadiul bolii se pot întâlni trei tipuri de leziuni, uneori asociate: a) leziuni necrotice cu aspect de encefalită nesupurată acută, b) abcese organizate cu tendință de cronicizare și c) leziuni cicatrizate în urma tratamentului. Față de aceste leziuni caracteristice în focare, mai rar se observă și leziuni difuze, lipsite de reacție parenchimatooasă și constituind singura manifestare a toxoplasmozei cerebrale. forma encefalitică difuză, fără necroze, cu noduli microgliali, conținând uneori parazitul în formă liberă sau închisată (20, 21, 23, 27, 32, 46).

Au fost descrise și câteva cazuri de infestație a SNC cu parazitul *Acanthamoeba*, care produce meningoencefalită acută cu necroză extinsă, ca și un caz de encefalită acută cu *Trypanosoma cruzi*. Este interesant și cazul de leptomeningită cu alga *Prototheca wickerhamii* la un bolnav de SIDA, singurul caz din literatura de specialitate când o algă capabilă să producă rareori leziuni cutanate, determină leziuni cerebrale (20).

B. Tumori oportuniste

Starea de imunodepresie caracteristică bolnavilor de SIDA determină o incidență semnificativ crescută a tumorilor maligne, în special a limfoamelor maligne nchodgkiniene (LMN) și a sarcomului Kaposi (SK), justificând denumirea de tumori oportuniste, tumori favorizate de starea de imunodeficiență. Fenomenul subliniază importanța reacției imune în geneza și evoluția acestor boli (10, 38). La bolnavii cu SIDA, LMN prezintă o evidentă predilecție pentru SNC.

1. *Limfoamele maligne*. LMN primare în SNC au fost recunoscute din 1985 ca o complicație caracteristică în SIDA subliniind trecerea de la stadiul de seropozitivitate asimptomatică la cel de infecție aparentă. Au fost întâlnite în până la 45% din biopsiile cerebrale executate la acești bolnavi și incidența lor pare în plină creștere, la adulți ca și la copii. Prezența lor este de multe ori semnalată de metodele imagistice, în special de rezonanța magnetică. De obicei sunt limfoame cu celule B cu malignitate ridicată, asemănătoare celor produse de virusul Epstein-Barr la pacienți cu transplant de organe (3, 4, 13, 15, 20, 25, 26, 28, 32, 35, 42, 43). Se observă și interesări secundare ale SNC de către limfoame plecate din alte organe, în special din țesuturile limfoide. Acestea interesează spațiile leptomeningeale, extinzându-se de-a lungul nervilor cranieni și rahidieni.

Rar a fost observat la bolnavii cu SIDA și *limfomul Hodgkin* (22), de obicei tipuri histologice cu malignitate ridicată, fără ca legătura dintre cele două boli să fie atât de evidentă ca în cazul LMN. De asemenea, s-au observat interesări ale SNC în cazul unor *granulomatoze limfomatoide* transformate malign.

2. *Sarcomul Kaposi*. Interesarea SNC de către SK este rară în comparație cu incidența extracerebrală a tumorii. Se întâlnește în cazul unor forme multiviscerale cu interesare predilectă pulmonară sau cardiacă. Leziunile sunt parțial anaplastice dar se observă totdeauna și proliferare vasculară.

3. *Alte tumori.* Nu se întâlnesc interesări cerebrale predilecte în cazul altor tumori observate mai frecvent la cei cu SIDA (hepatom, carcinom orofaringian sau anorectal, tumori testiculare). Există însă observații asupra unei incidențe mai mari a tumorilor nervoase propriu-zise la acești bolnavi (40).

IV. Leziuni neinfecțioase și netumorale

În afară de leziunile consecutive infecției SNC cu VIH și a infecțiilor și tumorilor oportuniste, în SNC al bolnavilor cu SIDA se observă și alte modificări cu patogeneză incomplet elucidată: *leziuni vasculare* (ischemii, hemoragii) sau *metabolice* (encefalopatie Wernicke, encefalopatie hepatică, depozite minerale, mielinoliză cu dispoziție pontică). Nu excepțional se întâlnește o *hipetrofie a olivelor bulbare* corespunzând unei degenerescențe transsinaptice retrograde a neuronilor acestei structuri.

În sfârșit, se observă frecvent asocierea la același bolnav a unor leziuni produse de agenți patogeni diferiți acționând succesiv sau simultan: apariția unui limfom cerebral la un bolnav cu toxoplasmoză cerebrală, ridicând deosebite dificultăți de diagnostic în cazul unei biopsii cerebrale. Această tendință de *asociere a leziunilor* întărește ipoteza după care anumite infecții oportuniste acționează ca factori ajutători susceptibili să transforme o infecție latentă cu VIH într-o infecție productivă, simptomatică, prin activarea acestui virus (1, 2, 5, 16, 20).

Bibliografie

1. *Anders K.H., Guera W.H., Vinters H.V.*: The neuropathology of AIDS: UCLA experiments and review. *Am.J.Pathol.* 1986, 124, 537-558;
2. *Anders K.H., Steinsapir K.D., Inerson D.J.*: Neuropathologic findings in AIDS. *Clin. Neuropath.* 1986, 5, 1-20;
3. *Bashir R.M., Harris N.L., Singer R.M.*: Detection of EBV in CNS-lymphomas by hybridisation. *Neuropath.* 1989, 39, 813-817;
4. *Bashir R.M., Hochemberg F.H., Harris N.L.*: Variable expression of EBV genome as demonstrated by in situ hybridisation in CNS lymphomas in AIDS. *Modern Pathol.* 1990, 3, 429-434;
5. *Belec L., Mhiri C., Balghiti D.*: Co-infection par CMV et VIH des cellules géantes multinuclées dans l'encephalopathie du SIDA. *Arch.Anat. Cytol. Pathol.* 1990, 38, 189-197;
6. *Belec L. et al.*: Lésions précoces du SNC au cours de l'infection par VIH. *Médecine & Science*, 1992, 8, 1057-1065;
7. *Berger J.R., Kaszovitz B., Dickinson G.*: Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV. *Arch Neurol.* 1984, 41, 780-782;
8. *Bernick C., Gregotrios J.B.*: LEMP in a patient with AIDS. *Arch. Neurol.* 1984, 41, 784-786;

9. *Budka H.*: Multinucleated giant cells, a hallmark of the AIDS. *Acta Neuropathol.* 1986, 69, 253-258;
10. *Burnet F.M.*: Immunological factors in the process of carcinogenesis, *Brit. Med. Bull.* 1964, 20, 154-158;
11. *Carașca C. et al.*: Dublă infecție oportunistă la bolnav cu imunodeficiență câștigată. *Rev. med.* 1991, 37, 33-37;
12. *Cohen P. et al.*: Vascularites au cours de l'infection par le VIH. *Ann. Méd. Int.* 1991, 142, 53-62;
13. *Cornford M.E., Said J.W., Vinters H.V.*: Lymphoproliferative lesions of the brain in AIDS. *Am. J. Pathol.* 1986, 124, 559-570;
14. *Dal Canto M.C.*: AIDS and the nervous system. current status and future perspectives. *Hum. Pathol.* 1989, 20, 410-418;
15. *Geddes J.F., Bhattacharjee M.B., Scaravilli F.*: Primary cerebral lymphoma: a study of 47 cases probed for EBV genome. *J. Clin. Pathol.* 1992, 45, 587-590;
16. *Gray F., Gherardi R., Baudrimont M.*: Leucoencephalopathy with multinucleated giant cells containing HIV. *Brain*, 1988, 111, 245-246;
17. *Gray F. et al.*: Etude neuropathologique de 135 cas adultes de SIDA. *Ann. Pathol.* 1991, 11, 236-247;
18. *Gray F., Mohr M., Rosenberg F.*: Varicella-Zoster virus encephalitis in AIDS; report of four cases. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1992, 18, 502-514;
19. *Gray F. et al.*: Leucoencephalopathie multifocale progressive limitée aux fibres en U au cours de SIDA. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.* 1992, 40, 132-137;
20. *Gray F. et al.*: Atlas of neuropathology of HIV infection. Oxford Sc. Publ. Oxford, 1993;
21. *Hall W.W., Farmer P.M., Tanaka S.*: Pathological features of infections of viruses of the CNS in AIDS. *Acta Pathol. Jpn.* 1991, 41, 172-181;
22. *Ioachim H., Cooper M.C., Hallman G.C.*: Lymphomas in men at high risk for AIDS. *Cancer*, 1985, 56, 2831-2842;
23. *Kanzer M.D.*: Neuropathology of AIDS. Critical review. *Neurobiol.* 1990, 5, 313-362;
24. *Katlama C.*: Manifestations neurologiques au cours de l'infection à VIH. SIDA, infections à VIH, aspects en zone tropicale. Ellipses, Paris, 1989, 129-140;
25. *Kahn G., Coates P.J., Kangro H.*: EBV encoded RNA, targets for detection by in situ hybridization with oligonucleotide probe. *J. Clin. Pathol.* 1992, 45, 616-620;
26. *Lang W., Miklossy J., Denuaz J.P.*: Neuropathology of AIDS: a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland. *Acta Neuropathol.* 1989, 77, 379-390;

27. Luft B.J., Remington J.S.: Toxoplasmic encephalitis. *Inf. Dis.* 1988, 157, 1-6;
28. Mac Mahon E.M., Glass J.D.: EBV in AIDS - related primary CNS lymphoma. *Lancet.* 1993, 341, 242;
29. Martinez F., Marcos A.: Brain biopsy for intracranial mass lesions in AIDS. *Lancet.* 1993, 341, 968-973;
30. Mirra S.S., Del Rio C.: The fine structure of AIDS encephalopathy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1989, 113, 858-865;
31. Montgomery H., Choes A., Nilsen S.: Cytomegalic virus encephalitis in patients with AIDS: an autopsy study of 30 cases and review of the literature. *Hum. Pathol.* 1987, 18, 289-297;
32. Montgomery H.: Cerebral mass lesions in patients with AIDS; role and timing of cerebral biopsy. *Brit. Med. J.* 1990, 301, 226-228;
33. Rhodes R.H.: Histopathology of the CNS in the AIDS. *Hum. Pathol.* 1987, 18, 636-643;
34. Rhodes R.H., Ward J.M.: Progressive multifocal leukoencephalopathy and retroviral encephalitis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1988, 112, 1207-1213;
35. Rouah E., Rogers B.B., Wilson D.R.: Demonstration of EBV in primary central nervous system lymphomas by the polymerase chain reaction and in situ hybridisation. *Hum. Pathol.* 1990, 21, 545-550;
36. Shapshak P., Yoshioka M.: The use of combined in situ hybridization and immunohistochemistry to identify HIV-infected cells in brain tissue. *Modern Pathol.* 1992, 5, 649-654;
37. Sharer L.R.: Pathology of HIV infection of the CNS. *Acta Neuropathol.* 1987, 73, 99-104;
38. Simu G.: Imunitate și cancer. Editura Medicală, București, 1978;
39. Smith T.V., Girolami U.: HIV leukoencephalopathy and the microcirculation. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 1990, 49, 357-370;
40. Spittle M.F.: Lymphomas and other tumours. A. Mindel ed.: AIDS; a pocket book of diagnosis and management. E. Arnold, London, 1990, 131-141;
41. Vazeux R., Cumont M., Girard P.M.: Severe encephalitis resulting from coinfections with AIDS related complex. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1989, 112, 245;
42. Vital A., Vital C., Martin N.L.: Twelve autopsied cases of cerebral lymphoma in AIDS patients; infiltration of the cerebellar dentate nuclei. *Path. Res. Pract.* 1993, 198, 838-839;
43. Vital C., Merilo J.B., Rivel J.: Three cases of cerebral lymphomas in AIDS patients: detection of EBV virus by in situ hybridization and Southern blot technique. *Acta Neuropathol.* 1992, 849, 331-334;

44. Von Einsiedel R.W., Fife T.D., Aksamit A.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: a clinicopathologic study and review of the literature. J. Neurol. 1993, 240, 391-406;

45. Wiley C.A., Grafe M., Kennedy C.: Human immunodeficiency virus and JC virus in AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Acta Neuropathol. 1988, 76, 338-346;

46. Zimmer C., Daeschlein G.: Strategy for diagnosis of Toxoplasma gondii in stereotactic biopsies. Stereotact. Funct. Neurol. 1991, 2, 179-190;

CENTRAL NERVOUS SYSTEM CHANGES IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION

Carmen Carașca, G.Simu

The central nervous system (CNS) is frequently involved in persons infected with human immunodeficiency virus (HIV). The phenomenon is the consequence of the virus affinity for both T₄ lymphocytes as well as for cerebral macrophages and microglial cells.

The CNS lesions in this condition may be classified in four categories:

(1) CNS lesions specific to HIV infection distinguished by the presence of multinucleated giant cells: HIV-encephalitis or encephalomyelitis, HIV-leukoencephalopathy, HIV-meningitis.

(2) CNS lesions associated with HIV infection: vacuolar encephalopathy and myelopathy, diffuse polydystrophy, spongiform encephalopathy, cerebral vasculitis, foci of mineralization, microglial nodules, granular ependymitis.

(3) Immunodepression subsequent lesions: CNS opportunistic infections and tumors.

(4) Different circulatory and metabolic changes with uncleared pathogenesis.

Sosit la redacție: 15.12.1994

CORELAȚII ÎNTRE MODIFICĂRILE MORFOPATOLOGICE ȘI ASPECTELE ELECTROFIZIOLOGICE ÎN POLINEUROPATIILE NONEREDITARE

M.Pereanu*, I.Pascu**

* Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Județean Sibiu

** Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Județean Mureș
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Accumulările cantitative raportate de către numeroși autori în ultimul timp permit efectuarea unor corelații între modificările structurale și cele electrofiziologice ce au ca și consecință logică clasificarea polineuropatiilor

generalizate în două mari categorii: polineuropatii ereditare (PE) și polineuropatii nonereditare (PNE).

Există câteva argumente esențiale care vin să susțină această nouă modalitate de abordare a problemei, și anume:

-PE debutează de obicei în copilărie sau la adultul tânăr, în timp ce PNE apar cel mai frecvent la vârsta adultă (15, 24, 26);

-PE se caracterizează morfopatologic îndeosebi prin demielinizarea cu/fără degenerare axonală secundară și scăderea consecutivă a vitezelor de conducere nervoasă (VCN). În PNE se descriu mai frecvent leziuni de degenerare axonală cu/fără demielinizare secundară, valorile VCN fiind ușor scăzute sau normale (6, 7, 12);

-PE au o evoluție progresivă, inexorabilă, invalidantă în timp, spre deosebire de PNE ce au ca și caracteristică esențială regenerarea (mai întâi mielinică, apoi axonală) o dată ce acțiunea agentului cauzal este înlăturată (1, 15, 24).

Modificări ale sistemului nervos autonom au fost descrise în ambele categorii de afecțiuni (3, 14, 23, 25).

Leziunile morfopatologice ale sistemului nervos periferic (SNP) socotite până în prezent fundamentale: interstițiale, parenchimotoase (de tip neuronal, axonal și/sau demielinizant) sau mixte (degenerarea walleriană) (14, 20) sunt comune până la un punct, atât în PE cât și în PNE. Studiile electrofiziologice nuanțează această clasificare, permițând în plus decelarea leziunilor metabolice, produse cel mai probabil prin afectări enzimatice reversibile, dar în care nu au fost decelate până în prezent modificări structurale (1).

Determinările electroneurografice (ENG) și parțial cele electromiografice (EMG) au condus la apariția unui nou termen în patologia nervoasă periferică: acela de neuropatie subclinică (6, 9, 21). Această entitate pur electrofiziologică, fără corespondent clinic, are o importanță deosebită în diagnosticarea precoce a polineuropatiilor, deoarece o atitudine terapeutică etiologică adecvată, promptă, corectă și eficientă poate preveni apariția semnelor clinice, adesea mult prea tardive, ale PNE.

Analize electrofiziologice de mare finețe au produs reverberații asupra clasificării morfopatologice "clasice" a polineuropatiilor generalizate. *Albers* (1) susține chiar faptul că *degenerările axonale* reprezintă în fond stadii diferite ale degenerării walleriene, gradul afecțiunii fiind reprezentat de durata și intensitatea acțiunii agentului cauzal. Studiile electrofiziologice, prin elementele lor comune, par să susțină această afirmație, și anume:

-determinările ENG relevă valori ale VCN în limite normale, rarori ușor scăzute. Studiul latențelor și al caracteristicilor potențialelor evocate păstrează aceiași parametru, atât în PE cât și în PNE. Trebuie menționat că determinările ENG evidențiază înregistrări ale VCN la nivelul fibrelor cu

diametrul cel mai mare, comportamentul fibrelor cu diametrul mai mic nefiind îndeajuns studiat (4);

-înregistrările EMG constată apariția de potențiale de fibrilație la 1-4 săptămâni după regenerarea axonală, fapt datorat hipersensibilității fibrei musculare izolate la acetilcolină. Amplitudinea și frecvența acestor activități anormale diminuează în timp, proporțional cu atrofia fibrei musculare (1, 16).

Păreră noastră este însă aceea că în ceea ce privește consecințele prognostice, a căror finalitate ne interesează din punct de vedere clinic în ultima instanță, deosebirea dintre cele două tipuri de afecțiuni este netă. Degenerarea walleriană odată apărută după secționarea prelungirii nervoase este ireversibilă, cel puțin în porțiunea distală leziunii, în timp ce degenerarea axonală este reversibilă, deși durată în timp a acesteia este uneori considerabilă, de luni și chiar ani (7, 17). Recuperarea morfofuncțională a neuronului și a prelungirilor sale în stadiul al doilea, tardiv, după efectuarea cu succes a transplantului renal reprezintă în opinia noastră tocmai intervalul de timp necesar regenerării fibrei nervoase după degenerarea axonală (2, 7).

Demielinizarea constituie unul dintre procesele morfopatologice de bază, care apar atât în cursul PE, cât și al PNE. *Albers* (1) susține că patofiziologia leziunilor demielinizate este similară cu cea datorată unei compresiuni nervoase localizate, care nu produce degenerare axonală. Încetarea sau stoparea conducerii nervoase s-ar datora unei blocări a fluxului de curent ionic secundar telescoperii segmentului de mielină dedesubtul următorului nod Ranvier. Păreră noastră este că pe lângă acest proces pur fizic există și alte mecanisme, mai frecvente chiar, care să producă demielinizarea (tulburări metabolice, toxice, imunologice ș.a) (13, 14, 16, 21).

La întrebarea de ce leziunile de demielinizare segmentală apar în anumite zone, răspândite aleator la nivelul întregului SNP, răspunsul este că fenomenele sunt întrucâtva asemănătoare cu afectările diseminate descrise la nivelul substanței albe la nivelul întregului sistem nervos central (SNC) în cadrul sclerozei multiple.

Pattern-urile electrofiziologice în leziunile demielinizate segmentare ale SNP sunt considerate următoarele (1, 27):

-ENG - scăderea masivă, până la dispariție a VCN, în funcție de intensitatea leziunilor cu creșterea duratei latențelor (18) și modificări ale potențialelor evocate în special la stimularea proximală (amplitudine, durată, formă) (1, 27). Apare, de asemenea, frecvent blocul de conducere în propagarea influxului nervos și dispersia temporală focală (4, 8, 13);

-EMG - aspectele par a fi necaracteristice atât pentru PE, cât și pentru PNE.

Trebuie menționat că remielinizarea se produce mai rapid (zile, săptămâni) decât regenerarea axonală, fapt ce explică în parte revenirea rapidă a parametrilor electrofiziologici în prima fază a neuropatiei uremice după transplantul renal reușit (3, 5, 7, 17, 18).

O remarcă aparte trebuie făcută polineuropatiei distale cu involuție proximală progresivă: "dying-back polyneuropathy", datorată cel mai probabil unei afectări a sistemului de transport axonal (1, 8, 10, 12). Această entitate este caracterizată morfopatologic atât prin apariția de leziuni demielinizante, cât și degenerative axonale. Predominanța uneia sau alteia sunt reflectate biologic de timpul necesar regenerării după încetarea acțiunii agentului cauzal: degenerarea axonală cu demielinizare secundară se recuperează mai lent, în timp ce demielinizarea primară cu degenerare axonală secundară are o durată mai scurtă de regenerare (6). Este de subliniat însă faptul că în lumina datelor actuale, axonii odată afectați se regenerează cu internoduri mai scurte, frecvența lor crescută ducând la scăderea vitezei de propagare a influxului nervos astfel ca, cel puțin teoretic, revenirea VCN la parametrii anteriori afecțiunii este discutabilă.

În leziunile acute ale SNP afectările fibrelor nervoase dau un aspect morfopatologic degenerativ oarecum uniform (20). Leziunile nervoase cronice însă, prin apariția proceselor regenerative prezintă un aspect morfopatologic extrem de mozaicat, astfel că raportul fibre regenerate/fibre degenerăte, cuantificat în timp, poate să evalueze prognostic destul de fidel sensul evoluției afecțiunii. Microscopic, dispariția disjunției axogliale poate fi considerată ca un proces final al recuperării (8, 20).

O mențiune aparte trebuie făcută influenței asupra proceselor electrofiziologice neuronale ale anomaliilor metabolice care se manifestă într-un stadiu precoce, anterior apariției leziunilor structurale (ex. diabet zaharat, uremie, etilism cronic ș.a.). Reversibilitatea într-o durată scurtă de timp a VCN după normalizarea constantelor biologice conduce la ipoteza unei inhibări rapid reversibile a unor sisteme enzimactice și în primul rând al Na^+/K^+ -ATP-azei, care reglează permeabilitatea selectivă a canalelor pentru ioni respectivi (1, 8).

Normalizarea precoce a VCN după revenirea la parametri fiziologici ai datelor de laborator (după 6 ore de euglicemie la hiperglicemici) (1) precum și modificările raportate în funcționalitatea fibrei nervoase după o singură ședință de dializă (11) sugerează faptul că recuperarea nervoasă se poate produce cu atât mai precoce cu cât diagnosticul afecțiunii cauzale este pus mai timpuriu. Modificările structurale, odată apărute, încetinesc, invers proporțional în timp, regenerarea morfopatologică și deci procesul de recuperare clinică (19).

Bibliografie

1. *Albers J.W.*: Clinical Neurophysiology of Generalized Polynuropathy. *J.Clin.Neurophysiol.* 1993, 10, 149-166;
2. *Bolton C.F.*: Electrophysiologic changes in uremic neuropathy after successful renal transplantation. *Neurology*, 1976, 26, 112-161.

- 3 Bolton C.F., Young G.B.: Disorders of the Peripheral Nervous System in Renal Failure. *Seminars in Dialysis*, 1994, 17, 199-204;
- 4 Caruso G., Santoro L.: Nerve conduction and electromyography. *Curr Opin Neurol Neurosurg*, 1992, 5, 689-696;
- 5 Chaumont P. et al.: Signes electriques et electromyographiques des uremies chroniques graves apres transplantation renale. *Rev.Neurol* 1966, 115, 150-153;
- 6 Dayan A.D. et al.: Peripheral neuropathy in uremia. Pathological studies on peripheral nerves from 6 patients. *Neurology*, 1970, 20, 649-658;
- 7 Dohblestein V.H. et al.: Periphere Neuropathie bei Chronischer Niereninsuffizienz, bei Dauerdialysebehandlung und nach Nierentransplantation. *Med.Klin* 1968, 63, 616-622;
- 8 Greene D.A. et al.: Complications: Neuropathy, Pathogenetic Considerations. *Diabetes Care*, 1992, 15, 1902-1925;
- 9 Hendriksen P.H. et al.: Subclinical diabetic polyneuropathy: early detection of involvement of different nerve fibre types. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 1993, 56, 509-514;
- 10 Jakobsen J., Sidenius P.: Diabetic Neuropathy. *Curr.Opin.Neurol* 1994, 7, 388-397;
- 11 Jennekens F.Gl., Jennekens-Schinkel A.: Neurological aspects of dialysed patients. In: Maher JF ed. *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Kluwer Academic Publishers. 1989, 978-985;
- 12 Kiley J.E.: Neurological aspects of dialysis. In: Nissenson A.R. Fine A.R., Gentile G.E. eds. *Clinical Dialysis*. Prentice Hall International Inc 1990, 544-586;
- 13 Magistris M.R., Kohler A., Estade M.: Conduction Block in Vasculitic Neuropathy. *Eur.Neurol*, 1994, 34, 283-285;
- 14 Melgaard B.: Chronic encephalopathy and peripheral neuropathy associated with alcoholism. Kobenhavn: Laegeforeningens Forlag. 1992, 9-10.
- 15 Mumenthaler M.: *Neurologie*. 9 Auflage. Stuttgart New York Georg Thieme Verlag. 1990, 314-320;
- 16 Neundörfer B. et al.: Neuropsychiatric Symptomatology with Chronic Renal Insufficiency in the Stage of Compensated and Decompensated Retention. II. Peripheral Nerve Disturbances. *J. Neurol*. 1976, 211, 263-274.
- 17 Nielsen V.K.: The Peripheral Nerve Function in Chronic Renal Failure. A Survey. Christren & C.C.Petersens Eftf. 1976, 7-26;
- 18 Nissenson A.R. et al.: Neurological sequelae of end stage renal disease (E.S.R.D.). *J Chronic.Dis*. 1977, 30, 705-733;
- 19 Pereanu M. et al.: Studies about nerve conduction velocities of the peroneal nerve on chronic dislysed patients. *Sibiul medical* 1992, 4, 37-43.
- 20 Schröder J.M.: Pathomorphologie peripheren Neuropatien. *Nevenheilk* 1993, 12, 388-394;

21. *Seppäläinen A.M.*: Electrophysiological Evaluation of Central and Peripheral Neural Effects of Lead Exposure. *Neurotoxicology*, 1984, 5, 43-52;

22. *Sima A.A.F.* et al.: Overt Diabetic Neuropathy Repair of Axo-glial Dysfunction and Axonal Atrophy by Aldolase Reductase Inhibition and its Correlation to Improvement in Nerve Conduction Velocity. *Diabetic Medicine* 1993, 10, 115-121;

23. *Solders G.* et al.: Improvement of Nerve Conduction in Diabetic Neuropathy: A Follow-up Study 4 Yr. After Combined Pancreatic and Renal Transplantation. *Diabetes*, 1992, 41, 946-950;

24. *Tyler H.R.*: Neurological complications of dialysis, transplantation, and other forms of treatment in chronic uremia. *Neurology*, 1965, 15, 1081-1088;

25. *Vita G.* et al.: The course of autonomic neural function in chronic uraemic patients during haemodialysis treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992, 7, 1022-1025;

26. *Walton J.*: Brain's Diseases of the Nervous System. Oxford University Press. 1985, 523-547;

27. XXX Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. *Muscle & Nerve*, 1992, 11:43-1170.

CORRELATIONS BETWEEN THE MORPHOPATHOLOGICAL MODIFICATIONS AND THE ELECTROPHYSIOLOGICAL ASPECTS IN NON-HEREDITARY POLYNEUROPATHIES

M. Păreanu, I. Pascu

Between hereditary polyneuropathies (HP) and non-hereditary polyneuropathies (NHP) there are differences which can be systematized as follows: a) HP usually starts in childhood or in the young adult; b) HP is characterized by demyelination with or without secondary axonal degeneration, while NHP shows lesions of axonal degeneration with or without secondary demyelination; c) HP has low speeds of nervous conduction, whereas in NHP the speeds of nervous conduction are slightly reduced or normal; d) HPs have a progressive, inexorable, disabling evolution in time, unlike NHP which is characterized by nervous regeneration - at the beginning myelinic, later on axonal - as soon as the causative agent has been eliminated.

Sosit la redacție: 23.01.1995

ASPECTE ETIOPATOGENICE ÎN POLINEUROPATIA UREMICĂ

M. Păreanu*, I. Pascu**

*Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Județean Sibiu

**Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Județean Mureș
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Sindromul uremic este caracterizat printr-o afectare cantitativă și calitativă a performanțelor biologice ale întregului organism. În paralel cu progresiunea insuficienței renale se constată o deteriorare a funcțiilor fiziologice și biochimice, ce are ca rezultat retenția de compuși metabolici care sunt în mod normal epurați de rinichii sănătoși. Acest concept este relevant de succesele înregistrate prin dializă în insuficiența renală terminală.

Cunoștințele noastre cu privire la factorii specifici care determină sindromul uremic rămân totuși incomplete. Caracteristicile clinice sunt nespecifice, ele mimând tabloul unei intoxicații endogene. Cele mai pronunțate modificări sunt descrise la nivelul sistemelor cardiovascular, neurologic, hematologic, osteoarticular și imunologic, asociate cu dereglări ale câtorva sisteme hormonale, hemostatice și metabolice (4, 35).

În contrast cu anomalii histologice bine definite ale mielinei și axonilor în neuropatia uremică periferică, bazele metabolice și clinice pentru aceste modificări nu au fost încă definitiv identificate (13).

Etiopatogenia polineuropatiei uremice este extrem de complexă. După *Jennekens* (16) trebuie distinse cel puțin trei mecanisme patogenice:

1. *Deficiența de vitamina B₁ (tiamina)* este cel mai adesea implicată datorită similitudinii neuropatiei uremice cu cea produsă prin carența de tiamină (boala beri-beri). Totuși, cercetările experimentale nu au evidențiat o scădere a nivelului plasmatic al vitaminei B₁ la bolnavii uremici cu insuficiență renală cronică (IRC) și nu s-a putut dovedi o pierdere substanțială de tiamină în cursul hemodializei, probabil din cauza legăturii acesteia de proteinele plasmatic.

Pe de altă parte, administrarea parenterală de vitamina B₁ suplimentară nici nu previne, nici nu ameliorează polineuropatia uremică.

2. *Nivelele crescute de hormon paratiroidian (PTH)* pot provoca experimental o neuropatie, mecanism posibil prin creșterea concentrației de calciu în nervii periferici (16, 22).

Această teorie este susținută de următoarele observații:

- Concentrații crescute de PTH în nervii periferici și încetinirea vitezei de conducere nervoasă observate experimental la câinii uremici. Paratiroidectomia efectuată înainte de inducerea uremiei previne aceste modificări.

- În comparație cu pacienții hemodializați care au nivele de PTH normale, la bolnavii uremici cu nivele de PTH crescute în sânge s-a constatat o scădere a vitezei de conducere nervoasă.

PTH are o greutate moleculară (GM) de 9.424 daltoni (d) și este produs ca un efort nereușit al organismului de a corecta hipocalcemia, hiperfosfatemia și hipovitaminoza D (35).

Ivic și colab. (20) și Schoot și colab. (31) au relevat scăderi ale vitezei de conducere nervoasă (VCN) la bolnavii cu valori crescute ale PTH.

Există însă și argumente care diminuează rolul PTH în producerea polineuropatiei uremice și anume: a) faptul că nu s-a stabilit nici o corelație la pacienții hemodializați între cele patru forme ale PTH definite imunochimic și VCN; b) la bolnavii hemodializați VCN nu s-a îmbunătățit după paratiroidectomie; c) polineuropatia clinică sau scăderea VCN nu constituie o caracteristică a hiperparatiroidismului ca boală (22).

3. *Inhibiția activității enzimice prin toxine uremice cu masa moleculară medie* (7).

Substanțele uremice sunt împărțite arbitrar în 3 grupe în funcție de greutatea lor moleculară: a) cu GM joasă (<300 d) de ex. ureea, creatinina; b) cu GM medie (între 300 și 1200 d) de ex. PTH, β_2 microglobulina; c) cu GM înaltă (>12000 d) de ex. macroglobulinele (35).

Caracterizarea toxinelor specifice care pot fi responsabile de simptomele uremice a fluctuat, de-a lungul anilor, paralel cu aplicarea acestor igră în practica terapeutică generală. După ce inițial s-a pus accent pe substanțele cu GM joasă, în perioada 1965-1975 cercetătorii au identificat rolul fiziopatologic al substanțelor cu GM medie. Datorită faptului că au fost dificil de identificat compușii responsabili, s-a revenit asupra moleculelor mici, iar din 1975 ureea (GM=60 d) a fost acceptată ca un marker al uremiei la pacienții dializați și s-a acordat o mai mică atenție moleculelor medii ca toxine uremice potențiale (35).

Ipoteza inhibiției activității enzimice prin toxine uremice se datorează observației că această polineuropatie a fost mult mai rar observată clinic la pacienții cu dializă peritoneală de lungă durată, probabil din cauză că membrana peritoneală este mai permeabilă pentru substanțele cu GM medie. În sprijinul acestei supoziții vine faptul că dimensiunea neuropatiei depinde de creșterea orelor de dializă/săptămână și că dializa peritoneală pare să fie asociată cu o mai scăzută incidență a afecțiunii nervoase periferice (28).

După Roza Sanz și Martin Mateo (30) una dintre multiplele manifestări ale IRC îl constituie acumularea în plasmă a unor substanțe toxice. Faptul că prevenirea neuropatiei uremice se poate face prin prelungirea timpului de hemodializă permite să se tragă concluzia că afectarea SNP poate fi datorată retenției în organism a unor molecule cu GM superioară celei a ureei și creatininei.

Tratarea bolnavilor prin diverse "strategii" de hemodializă a permis punerea în discuție a rolului retenției în organism a unor substanțe cu GM medie (teoria "middle molecule toxins"). S-a ajuns astfel treptat la reducerea cu jumătate a timpului de dializă fără ca semnele de neuropatie să apară, utilizându-se o membrană de poliacrilonitril, a cărei permeabilitate este mult mai mare pentru moleculele cu greutate moleculară medie decât acelea de cuprofan (10, 11, 29, 37).

Cel mai puternic argument împotriva rolului iatrogen al substanțelor cu moleculă medie îl constituie lipsa de corelare dintre nivelele lor plasmatice și severitatea polineuropatiei (1, 11, 16).

O serie de investigații experimentale au demonstrat totuși efecte neurotoxice la câteva substanțe acumulate în serul uremic: mioinozitolul, β_2 microglobulina, metilguanidina etc. (5).

Mioinozitolul este un hexitol traciclic, hidrosolubil cu o GM de 180 d. El constituie precursorul fosmiozitidelor, o clasă de fosfolipide al căror turn over rapid în țesutul nervos ar putea afecta activitatea sistemului nervos periferic. În IRC se produc tulburări ale sistemului de menținere normală a concentrației mioinozitolului în plasmă, probabil prin scăderea catabolismului acestei substanțe la nivel renal. Pornind de la această ipoteză, *Raskin* și *Fishmann* (28) au putut demonstra o scădere a VCN la șobolanii cu uremie experimentală cărora li s-a administrat un regim alimentar conținând 35% mioinozitol. VCN a revenit la normal după instituirea unei diete obișnuite.

După alți autori, posibilitatea ca nivelele de mioinozitol plasmatic crescute să fie implicat în patogeniza neuropatiei uremice trebuie încă experimentată (23).

Pe de altă parte, scăderea mioinozitolului în celula nervoasă conduce la o diminuare a activității $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azei și are ca rezultat o creștere a Na^+ intracelular. Această ușoară diminuare a potențialului de membrană scade VCN independent de alterările structurale (1).

În ultima perioadă se pune accent deosebit pe activitatea serică a β_2 microglobulinei (B_2M) constituent principal al depozitelor de amiloid (17, 18). Aceste depozite, cumulate în timp, sunt susceptibile să producă leziuni ale nervilor periferici în special la pacienții care beneficiază de o hemodializă pe termen mai îndelungat (2). *Murase* și *Kawai* (25) dă ca exemplu tenosinovita indusă de amiloid în sindromul de tunel carpian, care se manifestă mai pregnant pe o polineuropatie uremică preexistentă.

O serie de autori (8, 9, 19, 21) consideră că B_2M nu este îndepărtată prin hemodializa convențională în special când se utilizează membrane de cuprofan. Riscul de producere a amiloidozei este mărit în hemodializa pe termen lung, unde concentrațiile serice de B_2M s-au dovedit a fi semnificativ mai crescute (17, 18).

Alți autori consideră că această proteină cu o GM de 11.818 d (19), care în mod normal este catabolizată în rinichi, se acumulează în plasma pacienților cu IRC avansată și la hemodializați cronici. Amiloidoza rezultată se datorează clearance-ului mic sau chiar absent al acestei proteine chiar și prin membranele de celuloză sau de pliacrilonitril (3, 5, 14, 18).

După Druke (12) pentru tratamentul profilactic al amiloidozei singura modalitate terapeutică eficientă o constituie transplantul renal sau în cazul în care acesta nu este posibil, utilizarea de membrane dializate înalt compatibile. Acest fapt este cu atât mai necesar cu cât posibilitatea depunerii de amiloid în spațiile peri- și endoneurale pare să fie mai mare cu timpul la dializați cronici favorizând chiar, după o perioadă mai îndelungată de timp, modificări morfologice care să ducă la agravarea polineuropatiei uremice (15, 27).

Van der Vliet (36) susține că din punct de vedere etiopatogenic polineuropatia uremică pare să difere de cea diabetică, deși ambele sunt de origine dismetabolică.

Căutarea pe cale experimentală a enzimelor inhibitate reversibil în uremie a adus contribuții importante în încercările de elucidare a mecanismelor de implicare a sistemului nervos periferic în uremie.

Procesul prin care o toxină dializabilă ar putea produce o neuropatie a condus la ipoteza că transketolaza prezintă în eritrocite, țesutul nervos etc. ar fi inhibată de toxine uremice. Acest fapt este deosebit de important pentru similitudinile clinice și patogenice dintre neuropatia uremică și cea produsă prin deficiența de tiamină (24). Sterzel (34) a raportat o creștere a activității transketolazei în eritrocitele predializate comparativ cu cele postdializate și postulează că acest fapt se datorează îndepărtării unei substanțe inhibitoare necunoscute. Alți autori neagă importanța inhibării transketolazei în producerea neuropatiei uremice (16, 22).

Dobbelstein și colab. (11) au urmărit metabolismul vitaminei B₆ la pacienții uremici prin măsurarea activității transaminazei glutamicoxalacetice eritrocitare, cu și fără adăugarea de piridoxal-5-fosfat ca și coenzimă. Autorii studiului subliniază că toxinele uremice inhibă și activitatea piridoxalkinazei, astfel că unele din consecințele clinice ale coexistenței deficitului de vitamina B₆ și a uremiei includ existența neuropatiei periferice.

O serie de autori au dovedit că substanțele dializabile inhibă reversibilitatea ATP-ază dependentă de potasiu, iar inhibarea "in vivo" a acestei enzime a fost evidentă la șobolani uremici. Inhibarea transportului de Na⁺ de-a lungul membranei neuronale duce la încetinirea conducerii influxului nervos. O observație interesantă este aceea cu privire la scăderea permeabilității pentru Na⁺ a membranei neuronale în insuficiența renală cronică. S-a sugerat că această descreștere poate fi corelată cu creșterea Ca⁺⁺ intracelular sau cu acumularea intraaxonală de metaboliți toxici (16).

Shibahara și colab. (32) au studiat mecanismul de producere a neuropatiei uremice utilizând modele experimentale de IRC la șobolani. După inducerea insuficienței renale au fost determinate VCN, conținutul electrolitic axoplasmatic și suprafața ariei de secțiune a fibrelor mielinizante ale nervului sciatic. Valorile axoplasmice ale conținutului de Na^+ , K^+ , Cl^- și Ca^{++} au fost determinate prin microanaliza cu raze X. Rezultatele obținute relevă faptul că față de grupul de control, VCN pe nervul sciatic era semnificativ scăzut. A fost observată o scădere semnificativă a conținutului de Na^+ axoplasmatic a nervului sciatic și o reducere în suprafața de secțiune a fibrelor mielinizate. Aceste fapte sugerează că afectarea permeabilității membranei axonale pentru Na^+ și reducerea diametrului fibrelor mielinizate pot juca un rol deosebit de important în scăderea VCN din polineuropatia uremică (32).

Diminuarea activității Na^+ - K^+ ATP-azei la bolnavii uremici a fost dovedită de Boero și colab. (6) care pun în evidență faptul că în scăderea transportului de Na^+ prin intermediul pompei de Na^+ - K^+ joacă un rol foarte important în patogeniza hipertensiunii arteriale și a neuropatiei la bolnavii cu IRC terminală.

Shobh și colab. (33) consideră că responsabile pentru apariția polineuropatiei uremice sunt atât modificările funcționale neuronale cât și modificările morfologice ce apar tardiv în evoluția afecțiunii. Principalele argumente pe care le aduc autorii articolului sunt acelea că o creștere rapidă a VCN la câteva zile după un transplant efectuat cu succes nu poate fi explicată prin remielinizare sau regenerare, deoarece aceste procese sunt lente în timp; pe de altă parte, modificările în funcția nervoasă, raportate după o singură dializă, indică existența unui element funcțional în mecanismul de producere a polineuropatiei uremice.

Nielsen (26) a menționat faptul că există o dublă explicație a afectării sistemului nervos periferic în cursul IRC și anume *disfuncția membranei axonale* prin diverse mecanisme pe de o parte, iar pe de altă parte *existența de leziuni nervoase degenerative*. Creșterea rapidă a VCN după efectuarea cu succes a transplantului renal este compatibilă cu ambele ipoteze. Astfel, o restaurare a potențialului de membrană axonală se observă imediat după restabilirea funcției renale. Aceasta, per se, duce la o creștere a VCN indiferent de persistența leziunilor morfologice.

În studiile experimentale, primul semn de regenerare după demielinizarea segmentală o reprezintă reconstrucția nodulilor Ranvier, proces care are loc la câteva săptămâni după transplant. Evidențierea creșterii VCN încă din prima săptămână postoperatorie consuetă însă un argument important în favoarea restaurării potențialului de membrană ca un mecanism de bază în reluarea funcției de conducere neuronale la parametrii normali. Pe

funcției membranei axonale asupra încetării conducerii nervoase o constituie creșterea VCN în cursul fazei lente de recuperare după transplant. Este puțin probabil ca restaurarea funcției membranei axonale să întârzie câteva luni după normalizarea funcției renale. Din contră, recuperarea lentă a VCN pare să corespundă cu regenerarea axonului. Dacă acest fapt este adecvat, el aduce probe indubitabile privind degenerarea axonală de tip "dying back"

Bibliografie

1. *Albers J.W.*: Clinical neurophysiology of generalised polyneuropathy. *J.Clin. Neurophysiol.* 1993, 10, 149-166;
2. *Assounga A.G., Bascoul S., Canaud B.*: A Study of β_2 Microglobulin Skin Deposits in Dialysed Patients and Healthy Controls. *Am.J. Kidney Dis.* 1990, 15, 556-561;
3. *Ballardie F.W., Kerr D.N.S., Pepys M.B.*: Haemodialysis versus C.A.P.D. Equal Predisposition to Amyloidosis? *Lancet.* 1986, 8484: 796-798;
4. *Barany P., Fehrman-Ekholm I.*: Immunological Aspects of Haemodialysis. *Clin. Immunother.* 1994, 1, 469-480;
5. *Bergström J.*: Toxicity of Uremia: Physiopathology and Clinical Signs. In: Present Day Concepts in the Treatment of Chronic Renal Failure. *Contrib. Nephrol.* 1989, 71, 1-9;
6. *Boero R. et al.*: Pathogenesis of arterial hypertension in chronic uremia: the role of reduced Na, K-ATP-ase activity. *J.Hypertens.* 1988, 6, 363-365;
7. *Bolton C.F., Young G.B.*: Disorders of the Nervous System in Renal Failure. *Seminars in Dialysis*, 1994, 7, 199-204;
8. *Campistol J.M., Skinner M.*: β_2 Microglobulin Amyloidosis: An Overview. *Seminars in Dialysis*, 1993, 6, 117-126;
9. *Chanard J. et al.*: β_2 Microglobulin associate amyloidosis in chronic haemodialysis patients. *Lancet*, 1986, 8491 1212-1217.
10. *Djukanovic J., Mimic-Oka J.I., Potic J.B.*: The effects of hemodialysis with different membranes on middle molecules and uremic neuropathy. *Int.J. Artif. Organs.* 1989, 12, 11-19.
11. *Dobbelstein H.*: Die Urämische Neuropathie in Abhängigkeit von Dialysedauer und Dialysegerät. *Klin Wschrt.* 1972, 50, 533-539.
12. *Drueke L.M.* Berliner Dialyse Seminar. Aktuelle Nephrologie. Heft 2 Berlin: Fresenius Stiftung. 1992, 417.
13. *Dyck P.J.*: Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Mayo Clin. Proc.* 1971, 50, 400-431;
14. *Floege J., Burchert W., Brandis A.*: Imaging of dialysis-related amyloidosis deposits with 131 microglobulin. *Nephrologie.* 1991, 6, 76.

15. *Floege J., Koch K.M.*: $\beta 2$ microglobulin associated amyloidosis and therapy with high flux hemodialysis membranes. *Clin. Nephrol.* 1994, 42(suppl 1):s52-s56;
16. *Jennekens F.G., Jennekens-Schinkel A.*: Neurological aspects of dialysed patients. In: Maher J. (ed.). Replacement of renal function by dialysed patients. Dordrecht, Boston, Lancaster: Kluwer Academic Publishers 1989, 979-985;
17. *Geyo F., Arakawa M.*: $\beta 2$ microglobulin-associated amyloidosis. *J.Int.Med.* 1992, 232, 531-532;
18. *Geyo F., Arakawa M.*: New Type of Amyloidosis: $\beta 2$ Microglobulin and Hemodialysis. *Int.Med.* 1993, 12, 925-26;
19. *Geyo F. et al.*: A New Therapeutic Approach to Dialysis Amyloidosis: Intensive Removal of $\beta 2$ Microglobulin with Adsorbant Column. *Artif. Organs.* 1993, 17, 240-243;
20. *Ivic N.A. et al.*: The effect of parathyroid hormone in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Med. Jugosl.* 1989, 43, 349-354;
21. *Jahn B. et al.*: Cuprophane dialysemembranen stimulieren humane lymphozyten zur $\beta 2$ Mikroglobulinen synthese in vitro und in vivo. *Info Dienst Nephrologie.* 1992, 7, 91;
22. *Kiley J.E.*: Neurological Aspects of Dialysis. In: Nissenson A.R., Fine A.R., Gentile G.E. (eds.) *Clinical Dialysis*. New Jersey: Prentice Hall International Inc. 1990, 544-546;
23. *Kuzuhara K. et al.*: Relationship between serum myomositol and peripheral neuropathy in patients with chronic renal failure. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 1986, 28, 739-747;
24. *Lonergan E.T., Semar M., Lange R.*: Transketolase activity in uremia. *Arch. Intern. Med.* 1970, 126, 851;
25. *Murase T., Kawai H.*: Carpal-tunnel syndrome in hemodialysis. *Acta Orthop. Scand.* 1993, 64, 475-478;
26. *Nielsen V.K.*: The Peripheral Nerve Function in Chronic Renal Failure. Copenhagen: Christtreu & C.C.Petersen. 1973, 20-25;
27. *Ono S. et al.*: Peripheral neuropathy associated with dialysis amyloidosis. *J.Neurol.Neurosurg. Psychiat.* 1994, 57, 1137-1138;
28. *Raskin N.H., Fishmann R.A.*: Neurologic Disorders in Renal Failure. *New. Engl.J.Med.* 1976, 294, 143-148;
29. *Robles N.R.*: Hemodialysis with Cuprophane or Polysulphone: Effect on Uremic Polyneuropathy. *Amer.J.Kidney Dis.* 1993, 21, 282-287;
30. *Rosa Sanz J.A., Martin Mateo M.C.*: Isolation and Characterisation of Middle Molecules in Plasma of Uremic Patients. *Nephrologia.* 1992, 12, 314-320;

31. *Schoots A.D. et al.*: Biochemical and neurophysiological parameters in hemodialysed patients with chronic renal failure. *Acta. Clin. Chim.* 1989, 185, 91-107;

32. *Shibahara N. et al.*: Axoplasmatic electrolyte contents measured by X-ray microanalysis in experimental uremic neuropathy. *Nippon Jinzo Gokki Shi.* 1990, 32, 885-892;

33. *Shobh M.A. et al.*: Effect of treatment of anaemia with erythropoietin on long term haemodialysis. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1992, 26, 65-69;

34. *Sterzel R.B.*: Relationship of nervous transketolase to the neuropathy in chronic uremia. *J. Clin. Invest.* 1971, 50, 2295-2304;

35. *Van Holder R. et al.*: Uremic Toxicity: The Middle Molecule Hypothesis Revisited. *Seminars in Nephrology*, 1994, 14, 205-218,

36. *Van der Vliet J.A. et al.*: Long-term follow up of polyneuropathy in diabetic kidney transplant recipients. *Diabetes*, 1988, 37, 1247-1252;

37. *Violante F.*: Clinical and neurophysiological investigation of dialysis patients using different chemical membranes. *Eur. Neurol.* 1985, 24, 398-404.

AETIOPATHOGENIC ASPECTS IN URAEMIC POLYNEUROPATHY

M. Pereanu, I. Pascu

In the aetiopathogenesis of uraemic polyneuropathy at least three mechanisms may be distinguished: a) vitamin B₁₂ deficiency, insufficiently proved, b) increase of the amount of parathyroid hormone, which accounts only partly for the electrophysiological modifications, c) accumulation of certain neurotoxic substances (myoinositol, β_2 microglobulin, methylguanidine etc.) in the serum represents the most proved mechanism. The involvement of the peripheral nervous system during chronic renal failure is the final result of both the dysfunction of the axonal membrane and of the degenerative processes.

Sosit la redactie: 21.03.1995

FLUANXOL IN THE TREATMENT OF SCHIZOAFFECTIVE PSYCHOSES

Gh. Grecu, I. Grecu-Gabos, Marieta Grecu-Gabos

Psychiatry Clinic of Târgu-Mureş

The schizoaffective psychoses consist of a group of psychic disturbances situated at half way between schizophrenias and major disorders of the state of mind. During the last decades many studies have been dedicated to them and the dominant idea is that they are of a heterogenous nature, as well as that their therapy should be founded upon a sure diagnosis based on a longitudinal estimation of the patient, of the psychopathological phenomenology, and the autolytic risk as well (Grecu, 1975; Angst, Felder, Lohmeyer, 1979; Brockington, Mendell, Wainwright, 1980; Goodnick, Meltzer, 1984; Predescu, Ciurezu, 1985; Marneros, Tsuang, 1986; Kielholz, 1988; Tuulio, Achte, 1989).

Regarding the therapy with standard neuroleptics given daily in fractionated doses, we noted the presence of certain difficulties both for the patients and their families. On the contrary, the retard neuroleptic given intramuscularly for approximately 30 days has supplied large perspectives for therapeutical rehabilitating actions by the increase of compliance and accept of the prescribed treatment.

Fluanxol is an esterified substance with fatty acids and a carbon atom in its molecule, a fact that grants its liposolubility and its injectability as well. The liposolubility of the Fluanxol-fatty acid complex facilitates to carry out certain constant levels of plasmatic concentrations of active substance which are higher than when given orally. This phenomenon is determined by the fact that the hepatic transit and hepatic inactivation are avoided when Fluanxol is injected. Among the clinical-therapeutical advantages we mention: the anup psychotic action is approximately equal to that of the standard product given in adequate doses; reduction of the toxicity risk and of the severe secondary phenomena; therapy is more easily and simply carried out; the improvement of the patient-doctor relationships and with the family as well; reduction of relapses, time and posological savings, etc.

Material and Method

The present paper is based on the clinical-therapeutical observations performed on 130 patients hospitalized during 1970-1993 in the Psychiatric Clinic of Târgu-Mureş for psychic disorders of the mixtural type (schizo-affective, with or without interpretative elements) and who benefited of a treatment with Fluanxol retard.

The selection of the patients of the both sexes was made on diagnosis criteria, but also considering certain demographic parameters, too. The patients that were admitted received Fluanxol under hospitalization conditions, after a period of 14 days in which they received orally the standard neuroleptic, and which was a "tolerance test", too.

When Fluanxol retard began to be given in doses of 20-40 mg., at intervals of approximately 30 days, the standard neuroleptics were retired. Fluanxol was administered for a period of 6-12 months and during the first days of treatment the patients also received reduced doses of anti-parkinsonics.

According to the somato-psychopathological phenomenology, Fluanxol was associated with other drugs such as: antidepressors, antiparkinsonics, cardiovascular analeptics, vitamins, barbiturics, and the like, while for the suicidal risks a few sessions of electroconvulsiotherapy were administered.

Results and Discussion

The studied group consisted of 130 patients between: 19 and 49 years old, out of which 57% were females and 43% males (Fig. 1). As regards their marital status the predominance of "married" is noted with 61%, followed in decreasing order by "unmarried" with 15%, the "divorced" with 13%, and those with nonofficial marital relationships (the "concubines") with 7%, and the widows with 4%. As regards the age decades in which the schizoaffective psychoses occurred we got the following data:

- in the second decade (10-19 years) = 10%
- in the third decade (20-29 years) = 41%
- in the fourth decade (30-39 years) = 36%
- in the fifth decade (40-49 years) = 13%

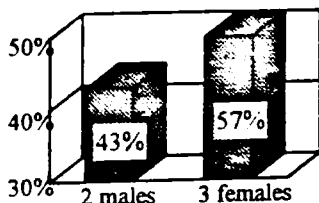


Fig. 1.: The distribution on sexes

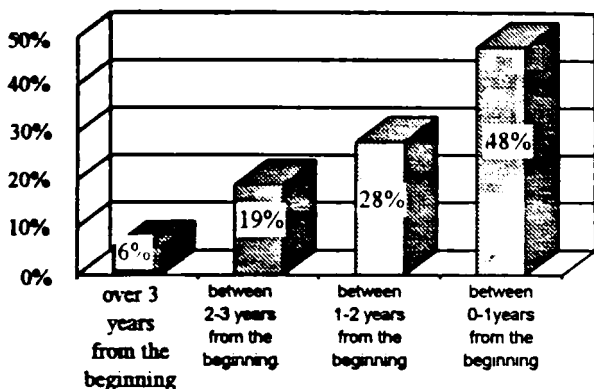


Fig. 2.: The distribution of the patients according to the oldness of the disorder and beginning of the therapy

As for the patients' distribution according to their seniority in disease and diagnosis we established that in 47% of the cases therapy was started between 0-1 year from the onset, in 28% between 1-2 years, in 19% between 2-3 years and in 6% after more than 3 years from the onset of the psychosis (Fig. 2).

The tabulated data showed a significant prevalence of the females as compared to males, as well as a concentration of the both onset and start of therapy with Fluanxol in the III-rd and IV-th decades of age (77%), and a high percentage (75%) of the patients having a seniority between 0 and 2 years from the onset to the start of the therapy.

The analysis of the data regarding the socio-professional status of the patients reveals that 30% of them were workers and farmers, 20% were pensioners, 18% without jobs, 13% housewives and 10% pupils and students. The longitudinal study and the analysis of personal antecedents showed that 62% of the patients had manifested previously to illness certain schizo-affective and interpretative features. Concomitantly with the onset 53% of them lived anxiously, depressively or, from an interpretative point of view, they manifested depersonalization, derealization, blurring or dimming of reality in the form of an "existential deadlock" or a "personal desintegratory catastrophe". In 41% of the patients paranoid ideas were present and in 28% there were suicidal concerns. Sexual desires were manifested by wish and repulsion, frigidity, shyness, fear and tendencies for perversion, but more rarely for zoophily, all these existing in 1% of them.

The peredocolateral antecedents evidenced the presence of schizophrenoid and state of mind disorders in 42% of the close relatives and alcohol and drug excesses in 16%, while in 42% of the patients there was no evidence of the presence of family vulnerability. As regards their familial situation when the patient was taken into study, we pointed out the fact that many of them came from disorganized families (54%), showing affective-educational deficiencies and having difficulties in communicating with partners and children.

The schizoaffective psychoses are constituted of a dissociating-interpretative and depressive-maniacal mixtural symptomatology. The intensity or predominance of these symptoms may change from one moment to the other, and for this reason their estimation and clinical diagnosis, as well as the establishment of a therapeutic plan require much attention and professional competence. In 56% of our patients, the disorders of the state of mind that had settled during the onset period of the dissociating phenomenology were more or less evident or screened from the affective ones, in 25% they started during the schizophrenic state, and 19% during the post-psychotic period after the therapy with standard neuroleptics for a few weeks or months, and, very seldom, even with Fluanxol.

In 26% of the patients, the depressive symptoms were prevalent and screening the discordant syndrome, while the rest of 74% of them presented a psychopathologic picture that consisted of mixtural-schizo-affective and interpretative symptomatology the predominance of which could change from one day to the other.

In the patients who had the schizoaffective onset by the means of depressive phenomenology, the administering of antidepressives contributed to a more significant evidence of the dissociating phenomena which had been previously screened by the depressive syndrome, thus even the antidepressors could help to establish a precise diagnosis. In the patients in whom the depressions settled against a schizophrenia with known antecedents or at the closing of the attack or after a certain time from it, the diagnosis establishment did not present any difficulty.

Taking into account the above said, we could evidence the important role played by a correct anamnestic investigation for both a precise and correct diagnosis and the setting up of an adequate treatment. As a first remark we should like to point out the fact that only 29% of the patients treated with Fluanxol retard presented an unfavourable evolution, being necessary to change therapeutical conduct by renouncing to administer the drug. In 41% of the patients the remission was characterized by a gradual dissipation of the schizo-affective and interpretative phenomenology and presenting further pseudo-neurotic accuses, while the rest of 30% showed a good enough improvement, but with the persistence of isolated phenomena of

the hyperpublic type internal and relational discomfort with a diminished spontaneity and initiative.

The therapeutic efficiency (superior to that of the standard preparations or even of other retard neuroleptics) is expressed by the socio-professional reinsertion of the treated patients and especially when it is given during more months associated with some other adequate medicine (antidepressives, antiparkinsonics, vitamins, etc.).

The best results were obtained with the patients that had a diagnosis and a treatment during the first months after the onset or relapses (Fig.3.).

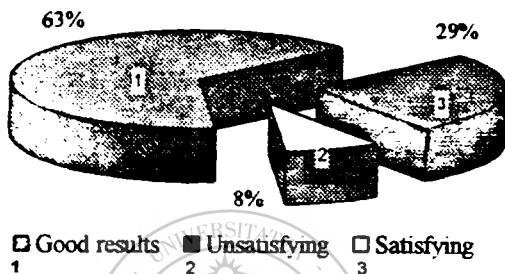


Fig. 3.: Therapeutic efficiency

Good results were obtained in 63% of the patients, satisfactory in 8% and unsatisfactory in 29%, all these demonstrate that Fluanxol retard when given associated with other adequate preparations, has a good therapeutic value in schizo-affective psychoses.

Our observations show the fact that Fluanxol retard has also certain depressive and anxiolytic potencies, without excluding the possibility of its intervention in the depressogenous mechanism, especially after a long duration treatment, these depressions being dimmed in a short time after its association with antidepressors.

Generally, we have succeeded in reducing the dimension of both acute episodes and their recurrences, improving them alongside with the consolidation of their connection with reality. In this respect, the patients were offered various strengthening programs in accordance with the occurrence of the improvements, helping thus their easier reinsertion in the daily circumstances of the socio-professional existence, as well as to help them to enstrange themselves from the social vacuum they lived in during the psychotic episode. The therapeutic efficiency of Fluanxol retard is manifested by the reduction of the psychotic phenomenology of the schizo-depressive type alongside the improvement of their relationship with the surrounding environment. It is to be noted that in high doses (80 mg and more), Fluanxol may have in some cases depressogenous effects while in low doses (20-40 mg)

it has depressolytic effects. An individualization of the doses was made to reduce or remove both the psychotic and undesirable (secondary) phenomena. As it is known that the undesirable phenomena are more frequent and more intense in the patients with organic and cerebral lesions, we avoided to give this drug in such cases and in first months of pregnancy as well. Local tolerance was excellent, no phenomena of induration was noted and neither of the other type during the treatment that extended between six months and two years.

The secondary effects of Fluanxol, although they are approximately identical with those induced by standard neuroleptics, are much reduced and can be eliminated easily by associating this drug with antiparkinsonics or other adequate preparations. These phenomena, which are more frequently of the asthenic type, occur between the second and the seventh day of giving Fluanxol. Some of the patients presented the following secondary disorders:

16% - slight tremblings of the extremities, reversible in antiparkinsonics;

9% - arterial hypotension with dizziness and balance disorders;

6% - moderate phenomena of hypertonus-hypokinetics that are dimmed by antiparkinsonics;

3% - taksikinesis and akatisis.

Usually, these phenomena are frequently encountered in aged patients, in those with cerebral lesions, and in the case of giving high doses of neuroleptics.

The absence of certain severe undesirable phenomena demonstrate that Fluanxol retard is easily handled and its secondary effects are of a lower intensity and more rarely encountered than in the case of standard neuroleptics.

Conclusion

In a part of the patients the dissipation of the psychopathological phenomena is not concluded by the stay in hospital, on the contrary, these phenomena persisted for some months by a residual symptomatology that required both hospitalization and carrying on the treatment as out-patients, as well as the prolongation of the periods of work incapacity. Almost 38% of the studied patients for 6-7 months present subclinical-psychotic and psychopathological residual phenomena.

The combination of the retard neuroleptic with lithium preparations is efficient in many cases, especially in atypical manic psychoses or in those with adipsoral dissociating nuance.

In the cases of schizophrenias, combining the retard neuroleptics with anticholinergic antidepressors contributed to both the improvement of the patients' state and the diminishing of the adverse phenomena (extrapyramidal).

It is very important to inform both the patients and their families about the good prognosis for the development of the schizoaffective disorder even if during the episode the psychopathological phenomenology is frightening.

Retard Fluanxol's efficiency in the therapy of the schizoaffective disorders is much more evident in the patients to whom besides the drug's administration there were involved other therapeutic activities (occupational and sociotherapeutic), too.

Narcoleptic therapy of the schizophrenics has changed the prognostic of the disease, evidencing that its development course does not implicitly advance towards deterioration and chronicization.

Fluanxol retard has demonstrated its therapeutical efficiency in the schizo-affective psychoses, 63% of the treated patients succeeded to resume their socio-familial and professional relationships.

Good and very good results were obtained in the patients to whom both the diagnosis and the treatment were applied during the first months after the onset of the disease.

Our observations indicate that Fluanxol has also good effects upon the depressive-anxious states with psychotic-dissociating elements acting on them by dissipating the dysthymic and anxious psychotic phenomena contributing to normothymization, but in spite of all these it cannot be classified among the anticholinergic antidepressors.

When Fluanxol retard is injected intramuscularly once at 3-4 weeks, its absorption is made straight into the systematic circulation (maintaining a medium concentration for 2-4 weeks).

In this way, the interposition of the liver is avoided where a part of the standard neuroleptic is metabolised (when it is given orally) and this determines the fact that the doses are too high without an increase in the efficiency of the therapy, on the contrary it stresses the occurrence and intensity of the undesirable phenomena.

The undesired effects induced by Fluanxol retard are much more diminished and milder as compared to those induced by standard neuroleptics or even by other retard neuroleptics.

Fluanxol retard given in lower doses (as compared with standard preparations) induces in the patient a state of relief in carrying out interpersonal contacts and communications, stimulating initiative which open the possibility to involve various psychotherapeutical methods.

References

1. *Angst J., Felder W., Lohmeyer B.*: Are schizoaffective psychoses heterogeneous? *J. Affect. Dis.*, 1979, 1, 155-156;
2. *Brockington I.F., Mendell R.E., Wainwright S.*: Depressed patients with schizophrenic or paranoid symptoms. *Psychol. Med.*, 1980, 10, 665-675.
3. *Goodnick P., Meltzer H.*: Treatment of schizoaffective disorders. *Schizophrenia Bull.*, 1984, 10, 30-48;

4. *Greco Gh.*: Date clinico-statistice asupra unor particularități ale schizodepresiilor, Clujul Med., 1975, 48, 147-152;

5. *Kielholz P.*: Depressionen: tendances actuelles en matière d'épidémiologie, de diagnostic et de traitement. Triangle, 19882, 305-313;

6. *Marneros A., Tsuang M.*: Schizoaffective disorder. Springer, New York, 1986;

7. *Predescu V., Ciurezu T.*: 17 ani de experiență clinică cu Fluamxol în tratamentul psihozelor. Simpozionul româno-danez, București, octombrie, 1985;

8. *Tuulio-Henriksson A., Achte K.*: The problems of schizoaffective psychosis, Psychiat. Pennica, 1989, 20, 83-89.

Sosit la redacție: 10.01.1995

REZULTATELE ESWL ÎN RAPORT CU COMPOZIȚIA CHIMICĂ ȘI LOCALIZAREA CALCULILOR

Carmen Simion, V. Oșan, D. Nicolescu

Clinica de Urologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Litotriția extracorporeală (ESWL) a modificat radical terapia litiazei renoureterale. Fiind de departe cea mai puțin invazivă metodă de tratament, este larg folosită în întreaga lume.

Clinica noastră este dotată cu un aparat Siemens-Lithostar din luna iulie 1991. Acesta este un litotritor de generația a II-a, a cărui principiu de funcționare este efectul electromagnetice, iar localizarea calculilor se face radiologic. Scopul lucrării este de a releva corelația dintre eficiența litotriției extracorporeale și compoziția, respectiv localizarea calculilor.

Material și metodă

În perioada 15.12.1992-15.09.1994 au fost supuși litotriției extracorporeale un număr de 994 bolnavi cu litiază renoureterală (unică sau multiplă) pentru care am efectuat un număr de 1284 ședințe de litotriție extracorporeală. Dintre aceștia, 158 bolnavi (16,88%) au prezentat litiază renoureterală multiplă sau calculi renali cu diametrul mai mare de 2 cm.

Pentru a aprecia mai corect eficacitatea dezintegrării am selecționat pentru studiul nostru numai bolnavii cu litiază renală sau ureterală unică, cu calculi având diametrul până la 2 cm. Pe aceste criterii am tratat prin ESWL un număr de 836 bolnavi (84,12%) la care s-au practicat 1024 ședințe de litotriție extracorporeală. Numărul mediu de tratamente/bolnav este de 1,22 (pentru calculii renali=1,15 iar pentru calculii ureterali=1,33).

Localizarea calculilor la pacienții tratați este redată în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Localizarea calculilor	Nr.	%
Rinichi	539	64,47
Ureter	297	35,53
Total	836	100,00

Pe baza analizei fragmentelor eliminate în urma tratamentelor. structura calculilor supuși litotriției este redată în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Nr. crt.	Compoziție mineralogică	Rinichi		Ureter		Total	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Oxalat de calciu dihidrat	303	36,23	101	12,07	404	48,30
2	Oxalat de calciu monohidrat	118	14,10	140	16,74	258	30,85
3	Oxalat de calciu dihidrat+ monohidrat	74	8,85	29	3,45	103	12,35
4	Acid uric	11	1,35	12	1,43	23	2,74
5	Oxalat de calciu dihidrat+ acid uric	7	0,84	2	0,24	9	1,08
6	Oxalat de calciu monohidrat+acid uric	7	0,84	4	0,48	11	1,32
7	Oxalat de calciu dihidrat+ oxalat de calciu monohidrat +acid uric	2	0,24	-	-	2	0,24
8	Carbonat-apatit	3	0,36	-	-	3	0,36
9	Oxalat de calciu monohidrat +carbonat-apatit	5	0,60	2	0,24	7	0,84
10	Oxalat de calciu dihidrat+ carbonat -apatit	2	0,24	1	0,12	3	0,36
11	Oxalat de calciu monohidrat+oxalat de calciu dihidrat+carbonat-apatit	2	0,24	2	0,24	4	0,48
12	Fosfat de calciu	1	0,12	1	0,12	2	0,24
13	Oxalat de calciu dihidrat+fosfat de calciu	1	0,12	-	-	1	0,12
14	Oxalat de calciu monohidrat+fosfat de calciu	-	-	2	0,24	2	0,24
15	Carbonat fosfat de calciu	1	0,12	1	0,12	2	0,24
16	Carbonat+fosfat de calciu +acid uric	1	0,12	-	-	1	0,12
17	Oxalat de calciu monohidrat+cistină	1	0,12	-	-	1	0,12
	Total	539	64,47	297	35,53	839	100,00

Dezintegrarea obținută după ESWL a fost diferită la calculii localizați în rinichi față de cei cu localizare ureterală. Astfel, litotriția extracorporeală este mai eficientă la calculii renali: numărul de impulsuri și energia acestora fiind semnificativ mai scăzute față de cele folosite pentru dezintegrarea calculilor ureterali. Ca urmare și durata unei ședințe de ESWL este mai scăzută la calculii renali (tabelul nr.3).

Tabelul nr.3

Localizare	Număr mediu impulsuri/bolnav	Valoare medie nivele energie/bolnav	Time mediu trat. (min.)/bolnav
Rinichi	2986	4,1	30
Ureter	4654	6,5	47

Dezintegrarea calculilor cu localizare renală s-a obținut, în marea majoritate a cazurilor (87,02%) după o singură ședință de litotriție extracorporeală. La 12,98% din bolnavi au fost necesare 2 sau mai multe tratamente, datorită dimensiunilor și durității calculilor. Pentru fragmentarea calculilor ureterali a fost necesar un număr mai mare de tratamente (27,61% din bolnavi au necesitat 2 sau mai multe tratamente) (tabelul nr.4).

Tabelul nr.4

Nr.tratamente ESWL	Localizare calculi			
	Rinichi		Ureter	
	Nr.	%	Nr.	%
I	469	87,02	215	72,39
II	60	11,13	64	21,54
III	7	1,30	17	5,74
IV	3	0,55	1	0,33
Total	539	100,00	297	100,00

Evaluarea dezintegrării s-a efectuat pe baza unui protocol de investigații (ecografie, radiografie renovezicală pe gol etc.) aplicând criteriile lui Weibuch:

- Grupa A - dezintegrare 100%;
- Grupa B - dezintegrare peste 50%;
- Grupa C - dezintegrare sub 50%;
- Grupa D - lipsa dezintegrării;
- Grupa E - dezintegrarea nu poate fi apreciată.

Obs.: În grupele A, B, C - diametrul fragmentelor este sub 3 mm, în D, E uneori survine eliminare de fragmente până la externare.

Pe baza acestor criterii de evaluare a eficienței litotriției extracorporeale, se constată că gradul de dezintegrare este mai bun la bolnavii cu litiază renală (71,62% dezintegrare tip A față de 38,40% dezintegrare tip A la calculii ureterali) (tabelul nr.5).

Tabelul nr.5

Gradul de dezintegrare	Localizare calculi					
	Rinichi		Ureter		Total	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
A(100%)	386	71,62	114	38,40	500	59,81
B(50%)	132	24,48	105	35,35	237	28,35
C(50%)	18	3,35	54	18,18	72	8,61
D(0)	1	0,18	14	4,71	15	1,79
E(?)	2	0,37	10	3,36	12	1,44
Total	539	100,00	297	100,00		

Fragmentarea calculilor este influențată nu numai de sediul lor ci și, în mare măsură, de compoziția acestora. Astfel, calculii de oxalat de calciu monohidrat, acid uric, cu duritate crescută, sunt mai dificil de dezintegrat decât cei de oxalat de calciu dihidrat sau fosfatici, care sunt mai friabili. Ca urmare, calculii duri au necesitat un număr crescut de impulsuri și un nivel de energie mai mare (tabelul nr.6).

Tabelul nr.6

Compoziție chimică	Nr.mediu impulsuri/bolnav	Val. medie nivele energie/bolnav	Timp mediu tratament (min.)/bolnav
1. Oxalat de calciu dihidrat (D)	2985	4,5	30
2. Oxalat de calciu monohidrat (M)	4554	5,7	45
3. Mixt-dihidrat-mono-hidrat (M+D)	3715	4,6	40
4. Acid uric (Ac.U)	4031	5,6	40
5. Oxalat dihidrat+acid uric (D+Ac.U.)	3000	4,0	30
6. Ox.monohidrat+Ac.U. (M+Ac.U.)	4545	6,3	45
7. Alte compoziții	4069	5,3	44

De asemenea, și numărul de ședințe de ESWL necesare pentru a obține dezintegrarea calculilor mai duri este crescut (tabelul nr.7).

Tabelul nr.7

Compoziție chimică	Nr. ședințe pentru dezintegrare							
	I		II		III		IV	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1. D.	359	88,86	39	9,65	5	1,24	1	0,25
2. M.	183	70,93	63	24,42	10	3,88	2	0,77
3. M.D.	90	87,38	8	7,77	4	3,88	1	0,97
4. Ac. U.	19	82,61	3	13,04	1	4,35	-	-
5. D.Ac.U.	9	100,00	-	-	-	-	-	-
6. M.Ac.U.	6	54,55	5	45,45	-	-	-	-
7. Alte compoziții	22	78,57	5	17,86	1	3,57	-	-

În corelație cu cele menționate mai sus și folosind aceleași criterii de apreciere a eficienței litotriției extracorporeale, am observat că gradul de dezintegrare este mai mare la calculii mai friabili decât la cei care au o duritate crescută (tabelul nr.8).

Tabelul nr.8

Compoziție chimică	Gradul dezintegrării									
	A		B		C		D		E	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1. D.	302	74,75	84	20,79	15	3,71	2	0,50	1	0,25
2. M.	106	41,09	96	37,21	39	15,12	12	4,65	5	1,93
3. M.D.	65	63,11	25	24,27	11	10,68	-	-	2	1,94
4. Ac. U.	8	34,83	11	47,83	4	17,39	-	-	-	-
5.D.+Ac.U.	6	66,67	1	11,11	1	11,11	-	-	1	11,11
6.M.+Ac.U.	3	27,28	5	45,45	2	18,18	-	-	1	9,09
7. Alte compoziții	17	60,71	11	39,29	-	-	-	-	-	-

Discuții

Studiul nostru se referă la un număr de 836 de bolnavi cu litiază renouretală unică la care s-au practicat 1024 ședințe ESWL. cu aparatul Siemens-Lithostar (1, 2, 3).

Evaluând rezultatele obținute, am constatat că dezintegrarea calculilor diferă în principal în funcție de sediul precum și de structura lor (4, 5).

La bolnavii cu litiază renală, numărul mediu de impulsuri aplicate (2986 impulsuri/bolnav) este mai mic decât la cei cu litiază ureterală (4654 impulsuri/bolnav). Valoarea medie de energie a undelor de șoc este semnificativ mai scăzută la bolnavii cu litiază renală (4,1 NE) față de cei cu litiază ureterală (6,5 NE). De aceea, durata tratamentului este mai redusă în cazul calculilor renali (30 minute) și mai prelungită la calculii ureterali (47 minute). Eficiența mai mare a ESWL pentru calculii renali față de cei

ureterali, este explicată prin existența unui spațiu de expansiune care favorizează fragmentarea și pulverizarea mai rapidă a calculilor (6, 7).

Procentul calculilor renali ce au fost dezintegrați într-o singură ședință de litotritie extracorporeală este semnificativ mai mare decât în cazul litiazei ureterale (87,02% față de 72,39%). 12,98% din calculii renali au necesitat 2 sau mai multe tratamente pentru a fi dezintegrați complet, în timp ce repetarea litotritiei extracorporeale (2 sau mai multe) a fost necesară la 27,61% din calculii ureterali. La bolnavii cu calculi ureterali, numărul crescut de ședințe de ESWL necesare dezintegrării se explică prin lipsa spațiului de expansiune, prin modificările parietale ureterale și periureterale cauzate de staționarea îndelungată a calculilor, și de lipsa funcției renale (8, 9).

Calculii renali s-au dezintegrat complet (tip A după clasificarea Weibuch) în proporție de 71,62% față de 38,40% pentru calculii ureterali. De asemenea, lipsa dezintegrării (tip D) am constatat-o la 0,18% din bolnavii cu litiază renală, față de 4,71% la cei cu calculi ureterali. De menționat că în toate cele 14 cazuri a fost vorba de calculi ureterali pelvini, care ulterior au fost rezolvați prin alte metode de tratament (endoscopice - sonda Zeiss, ureteroscopie - sau ureterolitomie).

Un alt factor important ce influențează dezintegrarea este compoziția chimică și stratigrafică a calculilor (10). Numărul mediu de impulsuri folosit la bolnavii cu calculi friabili de oxalat de calciu dihidrat (2985) este mai mic decât al celor cu densitate crescută, de oxalat de calciu monohidrat (4554) sau acid uric (4031). De asemenea, valoarea medie a nivelelor de energie folosite este mai mică la calculii mai friabili (oxalat de calciu dihidrat, 4,5 nivele de energie) decât la cei cu duritate crescută (oxalat de calciu monohidrat: 5,7 NE). De remarcat valorile crescute folosite în cazul calculilor micști de oxalat monohidrat cu acid uric: 4545 impulsuri cu 6,3 NE.

La 88,86% din bolnavii cu calculi de oxalat de calciu dihidrat am obținut dezintegrarea după o singură ședință de litotritie extracorporeală, rezultat obținut la numai 70,93% din bolnavii cu calculi de oxalat de calciu monohidrat.

Concluzii

Litotritia extracorporeală (ESWL) reprezintă principala modalitate terapeutică a litiazei renoureterale (ca monoterapie sau ca metodă adjuvantă a abordului endoscopic și a operațiilor deschise).

2. În experiența noastră, la bolnavii selecționați pentru acest studiu, litotritia extracorporeală și-a dovedit eficacitatea, obținând dezintegrarea calculilor la 93% din bolnavi.

3. Dezintegrarea calculilor cu localizare renală (99,44%) este evident superioară față de aceea cu localizare ureterală (91,92%). Existența unui spațiu de expansiune necesar dezintegrării este una dintre condițiile favorizante ale rezultatelor amintite.

4. Compoziția calculilor (chimică, stratigrafică) este importantă a fi cunoscută în stabilirea strategiei terapeutice. Energia și numărul de impulsuri necesare tratamentului sunt direct proporționale cu duritatea calculilor.

5. Cunoașterea și corelarea litotritiei extracorporeale cu localizarea, respectiv compoziția calculilor este importantă pentru a stabili o indicație terapeutică corectă. Eventualele tratamente auxiliare necesare vor decurge din corelația aceasta. Se vor avea în vedere desigur și alți factori importanți ca: mărimea și numărul calculilor, infecțiile supraadăugate, starea și funcția parenchimului renal.

Bibliografie

1. *Tanagho E.A., Mc Aninch J.W.*: Smith's General Urology, Appleton. Los Angeles, 1992, 299-308;

2. *Chaussy C.G. et al.*: Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for treatment of urolithiasis. *Urology*, 1984, 23, 59-63;

3. *Wilbert D.M. et al.*: Second generation shock wave lithotripsy: experience with the Lithostar-World. *J.Urol.* 1987, 5, 225-228;

4. *Chaussy C.G., Fuchs G.J.*: Current state and future developments of noninvasive treatment of human urinary stones with extracorporeal shock wave lithotripsy. *J.Urol.* part 2, 1989, 141, 782-784;

5. *Politis G., Griffith D.P.*: ESWL: Stone free efficacy based upon stone size and location. *World J.Urol.* 1987, 5, 255-258;

6. *Bush W., Brannen G.E.*: Extracorporeal Shock-Wave lithotripsy (ESWL) of pelvic kidney calculus. *Urology*, 1987, 29, 357-362;

7. *Chaussy C., Schmiedt E.*: Shock-wave treatment for stones in the upper urinary tract. *Urol. Clin. North Am.* 1983, 10, 473-477;

8. *Rigatti P. et al.*: Extracorporeal shock wave lithotripsy: first choice therapy for ureteral stones. *J.Scand. Urol. Nephrol.* 1989, 23, 67-69;

9. *Nuzzarelo J., Rubenstein M.A., Norris D.M.*: Extracorporeal shock wave lithotripsy and the ureteral stone brush: initial results. *J.Urol.* 1990, 143, 261-263;

10. *Dore B.*: Influence of urinary stone composition on indications and results of ESWL. VI World Congress on Endourol. and ESWL, Paris, 1988, 22-28.

ESWL RESULTS REGARDING THE CHEMICAL COMPOSITION AND LOCATION OF CALCULI

Carmen Simion, V.Ozan D.Niculescu

Extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL), a new field in the therapy of urinary lithiasis, is a method of treatment considered the least aggressive. The Clinic of Urology at Tg.-Mureș has had a Siemens-Lithostar lithotripter since 1991.

The aim of this paper is to demonstrate the correlation between the efficiency of ESWL and the composition and location of the calculi, respectively. The study includes 1024 sittings of ESWL, made in 836 patients between 15th Dec 1992 - 15th Sept 1994.

Based on our experience, we have pointed out that in renal lithiasis the destruction is more efficient than in ureteral lithiasis, and in addition the energy used and the number of impulses are significantly more reduced.

The results depend to the same extent upon both the chemical and stratigraphical composition of the calculi, those of monohydrate calcium oxalate and uric acid being more difficult to destroy than those of dihydrate oxalate or phosphate. Thus, hard calculi need very high energy and an increased number of impulses, sometimes even more sittings of ESWL.

In conclusion, being aware of these correlations is very important in establishing the correct therapeutical indication, which determines even the possible necessary auxiliary procedures.

Sosit la redactie: 14.11.1994

POSSIBILITĂȚILE ECOGRAFIEI VEZICII BILIARE ÎN STABILIREA DIAGNOSTICULUI DE INFESTARE CU GIARDIA LAMBLIA

Ana Bratu, Imola Török, Ligia Bancu, Simona Băgață, C.Dudea

Clinica Medicală nr.1
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Infestația cu *Giardia lamblia* prezintă o simptomatologică polimorfă. Bolnavii la care predomină acuzele digestive ajung frecvent să fie examinați ecografic.

Scopul lucrării noastre constă în a stabili corespondența între aspectul ecografic al vezicii biliare și prezența *Giardiei lamblia* în bila veziculară recoltată prin sondaj duodenal și examinată microscopic.

Material și metodă

În anul 1993 în Clinica Medicală nr.1 Târgu-Mureș, s-au examinat ecografic 105 bolnavi la care diagnosticul prezumptiv a fost de infestație cu *Giardia lamblia*. Fiecare examinare ecografică a fost precedată de anamneză și examen clinic.

Anamneza a fost sugestivă pentru infestația cu *Giardia lamblia* (durere vagă, persistentă în hipocondrul drept, cefalee, irascibilitate, erupții pruriginoase, grețuri, episoade diareice) (3, 4).

Ecografic s-a observat existența unei modificări particulare a vezicii biliare și a conținutului ei, respectiv colecistul prezintă pereți reflectogeni, cu contur neregulat, conținând o colecție fină de ecouri de intensitate mai mică decât cele produse de litiază și fără con de umbră. Posibilitatea artefactelor, date în particular de reverberații, trebuie desigur exclusă cu atenție.

S-a cercetat prezența Giardiei lamblia la acești bolnavi prin examenul microscopic al bilei veziculare obținută prin sondaj duodenal.

Bolnavilor cu rezultat pozitiv li s-a administrat Metronidazol 3x250 mg/zi, Furazolidon 3x1 tbl./zi 7 zile și Fasigyn 2 tbl./zi. După 3 săptămâni de la terminarea tratamentului, 30 bolnavi au fost reexaminați ecografic. Vezica biliară prezenta pereți îngroșați, cu contur neregulat ca la prima examinare dar imaginea ecogenă difuză din interiorul vezicii a dispărut.

Rezultate

Din cei 105 bolnavi cu acuze clinice și tablou ecografic sugestiv pentru infestare cu Giardia lamblia, parazitul a fost evidențiat microscopic la 80 de bolnavi (76,20%). Restul de 20 bolnavi (23,80%) au avut în bila veziculară cristale de colesterol, leucocite, mucus.

În tabelul nr.1 găsim corespondența între aspectul ecografic al vezicii biliare și examinarea microscopică a bilei veziculare.

Tabelul nr.1

Ecografic aspect sugestiv pentru colecistită lambliazică	Sondaj duodenal	Giardia lamblia	Cristale de colesterol, leucocite, mucus
105	105	80 (76,20%)	20 (23,80%)

Concluzii

Infestarea cu Giardia lamblia determină un aspect ecografic particular al vezicii biliare. Examinarea ecografică permite doar un diagnostic de probabilitate întrucât aceeași imagine apare și în situația concentrării de cristale de colesterol, leucocite, mucus și săruri biliare în bila veziculară.

Diagnosticul de certitudine se poate stabili doar prin examinarea microscopică a bilei veziculare.

Discuții

Asemănarea ecografică observată în colecistita lambliazică și în cazul prezenței microcristalelor produce dificultăți diagnostice eliminate prin examinarea microscopică a bilei veziculare.

Controlul ecografic efectuat după tratamentul giardiozei arată dispariția substanței reflectogene care umplea vezica biliară și confirmă astfel

că există modificări inflamatorii ale vezicii bilare în giardiază. Observația noastră credem că este importantă deoarece ne permite elucidarea în scurt timp a cauzei simptomatologiei bolnavului. Astăzi, când concepția asupra caracterului presupus inofensiv al giardiei intestinale este abandonată și se admite în mod aproape unanim că acest protozoar poate fi făcut responsabil în determinismul unei serii întregi de tablouri morbide, se duc însă discuții cu privire la mecanismul patogenetic al acestora.

Majoritatea autorilor admit că inflamația căilor biliare se produce prin acțiunea directă a lamblilor, dând naștere la colecistite lambliazice în adevăratul înțeles al cuvântului. Alți autori susțin că lamblile în ascensiunea lor accidentală în căile biliare, ar putea vehicula diverși microbi și în special bacili Coli, care produc ulterior inflamația, aceasta fiind facilitată de staza consecutivă unui spasm persistent la nivelul sfincterului Oddi, produs prin acțiunea iritativă directă a lamblilor (1, 2).

McGowan citat de Gondard descoperă chisturi, prin raclarea mucoasei vezicii biliare, după colecistectomie. La necropsii sau după colecistectomie s-a demonstrat existența de forme vegetative ale Giardiei lamblia în vezica biliară (1, 4).

Bibliografie

1. Gherman I.: Giardioza - mit sau realitate, Viața med. 1984, 31, 569;
2. Lucian Otilia: Lambliaza. Ed. Acad. R.S.R. București, 1971;
3. Soto I.M., Dreiling D.A.: Giardia Lamblia a case presentation of chronic colecystitis and duodenitis. Am. J. Gastroenterol. 1977, 67, 256-259;
4. Zhang Yue-Guing: A familiar infection of Giardiasis. Chin. Med. J. 1986, 99, 417-419.

DIAGNOSTICAL POSSIBILITIES IN ULTRASONOGRAPHY OF THE GALLBLADDER CONCERNING THE INFECTION WITH GIARDIA LAMBLIA

Ana Bratu, Imola Török, Ligia Bancu, Simona Băgaș, C. Dudea

The aim of our study is to make a relationship between the ultrasonographic aspect of the gallbladder and the presence of Giardia Lamblia in gallbladder bile, obtained with duodenal probe and examined with microscope. The diagnosis is based on clinical manifestation, ultrasonographic aspect of the gallbladder, duodenal probe and microscopic examination of the gallbladder bile.

Of 105 patients examined by ultrasonography, in 80 cases there was infection with Giardia Lamblia confirmed after the examination of the bile, and 25 patients presented crystals of cholesterol, leucocytes and mucus in the gallbladder bile.

In conclusion, the ultrasonographic aspect of the gallbladder, nearly a suggestive clinical manifestation, revealed in a proportion of 76.20% ($p < 0.04$) the infection with *Giardia Lamblia*.

Sosit la redacție: 30.05.1994

POSSIBILITĂȚI DE RECONSTRUCȚIE OSTEOPLASTICĂ ȘI UTILIZAREA PROTEZELOR DE UMĂR ÎN TUMORILE OSOASE

Ö. Nagy, C. Ciugudean, L. Seres-Sturm, A. Bălinț, T. Bătaș, A. Kovács

Clinica de Ortopedie-Traumatologie nr.2
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Amputația a reprezentat până nu demult tratamentul unic și ireversibil al oricărei tumori maligne primitive osoase. În pofida operației precoce supraviețuirea era în general sub 20%, la 5 ani.

Cercetări recente (Delepine, Dubousset, Enneking, 8, 9), au stabilit limitele tratamentului complex oncochirurgical. Tratamentul chirurgical-oncologic-conservator trebuie să aibă indicații riguroase. Acesta se realizează printr-o stadializare corectă a tumorilor osoase (Enneking, 9) și o codificare a amplitudinii intervenției chirurgicale.

Concluziile studiilor de specialitate au arătat că amputațiile și dezarticulațiile nu se mai utilizează decât în cazul în care tehnicile chirurgicale reconstructive nu mai pot fi aplicate: tumori de volum considerabil, fracturi pe fond patologic deplasate, invadarea cutanată importantă, cointeresarea axului vasculonervos, recidivele locale repetate sau infecțiile după biopsie (3, 8, 9, 14, 16). Chirurgia conservatoare pentru membre și radicală pentru tumori este justificată numai dacă realizează cel puțin trei deziderate (6, 9, 10, 14):

1. Nu crește riscul recidivelor locale și asigură aceeași speranță de supraviețuire.
2. Nu este grevată de un risc de complicație imediată și tardivă.
3. Aduce un beneficiu funcțional și psihologic pacientului.

Material și metodă

Colectivul Clinicii de Ortopedie-Traumatologie Tg.-Mureș este adeptul chirurgiei plastice de reconstrucție osteoarticulară în tratamentul tumorilor.

Cazuistica noastră este relativ numeroasă privind tratamentul chirurgical și combinat al diferitelor tipuri și localizări de tumori osoase (4, 16).

În perioada 1982-1994 au fost tratate chirurgical 34 de tumori osoase maligne și cu potențial de malignizare, din care 9 au fost localizate la nivelul centurii scapulo-humerale. Histologic au fost: 3 condrosarcoame, 3 cu celule gigante stadiul III Lichtenstein, 1 fibrosarcom și 2 osteosarcoame, toate în stadiul intracompartimental Enneking. Vârsta bolnavilor variază între 32-53 de ani, iar 5 erau de sex masculin, 4 de sex feminin. Privind tehnica abordată am procedat la rezecții segmentare largi și reconstrucție osteoarticulară cu endoproteze de tip tumoral special concepute, combinate cu homogrefe osoase proteolizate și refrigerate. Într-un caz de condrosarcom de omoplat și 1/3 superioară s-a ajuns la înlocuirea totală a centurii scapulo-humerale cu o endoproteză combinată și articulată. În funcție și de rezultatul histopatologic s-a procedat și la un tratament chimioterapeutic sau radio-chimioterapeutic. Urmărirea postoperatorie din punct de vedere al funcționalității optime a membrului s-a evaluat după sistemul funcțional Gary J. Miller (1990), studiind: mobilitatea articulară, durerea, stabilitatea și deformitatea, acceptarea funcțională și psihologică a protezei, frecvența complicațiilor imediate și tardive.

Rezultate și discuții

Rezultatele noastre au fost următoarele: în 5 cazuri bune (55,5%) 3 cazuri satisfăcătoare, și 1 caz slab. Un pacient a decedat în urma metastazei pulmonare la 2 ani postoperator, iar un caz, cu recidive locale multiple, s-a rezolvat prin dezarticulare. Avem în evidență 6 cazuri cu supraviețuire între 3-10 ani cu o funcționalitate bună a articulației umărului (66,6%), fără recidive locale, rezultatele fiind deci multumitoare.

Frecvența leziunilor tumorale la nivelul aparatului locomotor este în creștere semnificativă. Terapia tumorilor osoase nu poate fi acceptată astăzi decât sub forma unui tratament complex, printr-o colaborare permanentă între ortoped, oncolog și anatomo-patolog. Indicația chirurgicală tinde din ce în ce mai mult spre o exereză oncologică cu conservarea membrului. Oncochirurgia plastică de reconstrucție osteoarticulară se impune spectaculos în tratamentul tumorilor. Așa cum afirma Campanacci (3) programul terapeutic trebuie inventat de la caz la caz în sensul individualizării și adaptării mijloacelor terapeutice. Din punct de vedere oncologic chirurgia conservatoare are rezultate similare sau chiar superioare, celei radicale de amputație și dezarticulație. Din punct de vedere funcțional pentru membrul toracic rezultatele postoperatorii ale chirurgiei conservatoare sunt net superioare, chiar și în cazurile în care soluția oncologică a tumorii a impus sacrificarea unor trunchiuri nervoase (1, 6, 8, 9, 11, 14, 16).



Fig.nr. 1: Condrosarcom al centurii scapulo-humerale

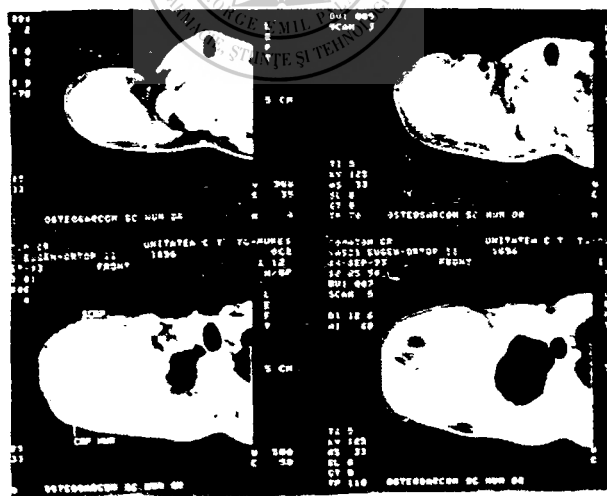


Fig.nr. 2: Tomografie computerizată (același caz)



Fig.nr. 3: Rezeecție segmentară.
Reconstrucție articulară,
osteopalstică combinată



Fig.nr. 4.: Bolnava postoperator la 1 an

Concluzii

Chirurgia conservatoare este încă relativ recentă, iar statisticile limitate. Posibilitatea apariției unor complicații postoperatorii, recidive locale și generale, metastaze, decimentări, infecții imediate și tardive umbresc prognosticul mai ales la tineri, care doresc încă o viață socială activă. Considerăm că această oncochirurgie conservatoare a aparatului locomotor este plină de speranță, iar rezultatele vor fi mult mai bune o dată cu apariția de noi generații de proteze de performanțe superioare și nu în ultimul rând grație unor metode de diagnostic precoce.

Bibliografie

1. Annt A., Karaharju E.O., Korkala O.: Allogeneic Grafts for Bone Tumors 21 cases of osteoarticulares and segmental grafts. Acta Orthop. Scandinavica, 1989, 12, 143-153;
2. Burchardt H., Enneking W.F.: Transplantation of bone. Surg. Clin. North Am. 1978, 58, 403-427;
3. Campanacci M.: Tumori della ossa e della parti molli. Auls Gagi Editor, Bologna, 1981;
4. Ciugudean C. et al.: Tehnici de reconstrucție osteoplastică cu homogrefe proteolizate după rezecție segmentară scheletică, Vol. de rezumate - Sesiunea valorificării cercetării științifice, 1989, I.M.F. Tg.-Mureș;
5. Chao E.Y.S., Ivins J.C.: Tumor Protheses for Bone and Joint Reconstruction: The Design and Application, Thieme Stratton, New York, 1983, 335-339;
6. Clayton M.L., Ferlic D.C.: Prosthetic Arthroplasties of the Shoulder. Clin. Orthop. 1982, 34, 184-191;
7. Craig E.V., Thompson R.C.: Management of the shoulder girdle. Clin. Orthop. 1987, 15, 94-112;
8. Delepine, D.Goutallier: La resection dans le traitement des osteosarcom des membres. Rev. Chir. Orthop. 1985, 6, 451-462;
9. Enneking W.F.: A system for the functional evaluation of the surgical management of musculoskeletal tumors. In: Enneking N.F. Ed. Limb Salvage in Musculoskeletal Oncology. Churchill Livingstone, New York 1987, 5-16;
10. Gáspár L., Mándi A., Papp L.: Humerus Prothesis Implantation after resection of malignant Tumors. Beitrege Orthop. Traumatologie, 1988, 11, 35-38;
11. Gáspár L., Szepesi K., Mándi A.: Végmegtartó rezekciós műtetek váltási csonttumorok kezelésében. Magyar Traumatológia, Ortopedia, 1989, 23, 17-19;
12. Kobayasi Y., Okada K., Mikasa M.: Study for humeral Head Replacement after the Resection of Bone Tumor of the proximal Humerus. J. Joint and Joint Surg. 1983, 12-B, 15-81;

13. Koga J., Iwabuchi A., Shinohara N.: Prosthetic Replacement by Artificial Humeral head for Giant Cell tumor. J. Bone and Joint Surg. 1968, 5-A, 21-25;

14. Medrea O., Antonescu D., Ionescu Th.: Chirurgie Mutilantă, versus chirurgie conservatoare în tratamentul complex al tumorilor maligne primitive osoase. Rev. Ortop. Traum. 1991, 1, 11-12;

15. Nakajima T., Fukuda H.: Use of a Soft Tissue Gap of the Humerus after Excision of a Neoplasm. J. Bone and Joint Surg. 1990, 7-A, 9-10;

16. Nagy Ö.: Reconstrucții osteoplastice combinate cu endoprotetizare în rezecțiile segmentare dictate de tumori multiple. Teză de doctorat. U.M.F. Tg.-Mureș.

ALLOGRAFT RECONSTRUCTION AND SHOULDER ENDOPROTHESES IN BONE TUMORS

Ö. Nagy, C. Ciugudean, L. Seres-Sturm, A. Bălint, T. Băga, A. Kovács

The authors have studied a group of 9 patients in the Second Orthopaedic Clinic at Târgu-Mureș between 1982-1994, who have shoulder tumours. The diagnosis was based on natural history, clinical examination, X-ray examination, bone biopsy and immunoenzymatic test. In every case they used segment resection and endoprosthetic replacement of the shoulder. Pain, deformity, motion and acceptance categories all averaged a good score. Functional evaluation revealed good results in five (55.5%), satisfactory in three (33.3%), poor in one (11.1%). Our experience with this therapy was good, but it is necessary to determine the best indications and long-term problems for this means of reconstruction following tumour resection.

Acceptat la redacție: 20.11.1995

ELECTROSTIMULAREA TRANSESOFAGIANĂ ÎN TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE RITM SUPRAVENTRICULARE

E. Carașca*, D. Dobreanu**, Daniela Ciomoș*

*Clinica Medicală nr.3

**Disciplina de fiziologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Derivațiile electrocardiografice au fost descrise de mult în electrocardiografie fără însă să fie folosite de la început în practică pe scară

largă. La om, derivația esofagiană a fost folosită pentru prima dată de către Cramer în 1906. Metodologia a fost oarecum stabilită în 1936 de Bauer și Bohme, prima electrostimulare, efectuându-se la om în 1967 de către Burack și Furman. Abia în ultimii 20 ani metoda a devenit tot mai des folosită, dovedindu-se un procedeu cu reale avantaje diagnostice și terapeutice.

Datorită raporturilor de vecinătate cu atrul stâng, derivațiile electrocardiografice esofagiene permit evaluarea și amplificarea, în primul rând, a evenimentelor bioelectrice de la acest nivel, calea esofagiană putând fi o alternativă a abordării intracavitare inclusiv pentru electrostimularea în scop terapeutic în tulburările de ritm supraventriculare.

Material și metodă

Sonda electrod esofagiană folosită pentru efectuarea electrostimulării transesofagiene este de construcție proprie (Certificat de inovator), fiind confecționată dintr-un tub de polietilenă cu diametrul de 5 mm și lungime de 100 mm, fiind prevăzută cu 5 electrozi metalici argințați de formă inelară cu lățime de 10 mm, și așezați la o distanță de 20 mm între ei (fig.nr 1). Ea este ușor rigidă pentru a realiza o mai bună stabilitate în lumenul esofagului și un contact mai ferm cu peretele lui(6).



Fig.nr.1: Sonda cu 5 electrozi, de construcție proprie, folosită pentru stimulare și înregistrarea electrocardiogramei transesofagiene

Folosirea sondei pentapolare oferă pe de o parte avantajul recoltării și electrostimulării simultane, iar pe de altă parte posibilitatea de a stabili poziția ideală pentru stimulare, pe doi electrozi, fără a manevra prea mult sonda.

Electrostimulatoarele folosite sunt de asemenea de construcție originală (Brevet de invenție), fiind de tip asincron, cu frecvența de stimulare până la 300/min. și amplitudinea până la 24V(4).

Pentru pregătirea pacientului, nu am apelat în general la medicație sedativă, iar dacă a fost cazul s-au administrat doar doze mici de Diazepam sau antiemetice. Pacientul înghite sonda pe stomacul gol, după tehnica tubajului gastric: se fac înregistrări sincrone a 1-2 derivații esofagiene și a unei derivații precordiale. Alegerea poziției de stimulare se face în general după amplitudinea și configurația atriogramei (fig.nr.2), în majoritatea cazurilor coincidând cu amplitudinea maximă și morfologie difazică (atriu mediu), deși există și excepții care se stabilesc prin tatonare. Stabilirea poziției ideale de stimulare coincide cu termenul de găsire a "ferestrei de stimulare" ce se stabilește mai bine osciloscopic decât prin poziționare radiologică (1,2,7).

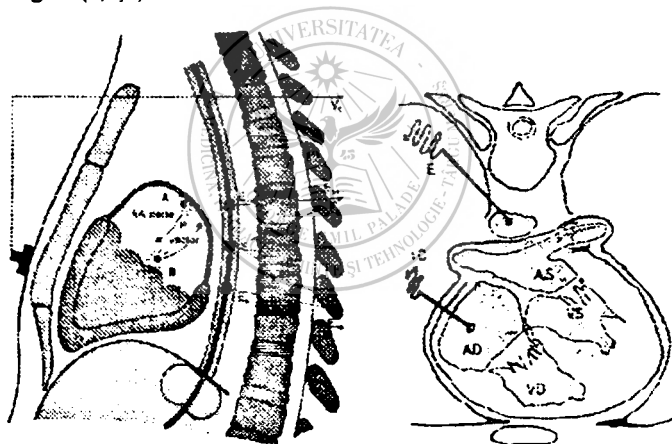


Fig.nr.2: Poziționarea sondei pentru stimulare și înregistrarea electrocardiogramei transesofagiene

Explorările au fost efectuate într-un spațiu amenajat adecvat cu mijloace de resuscitare cardiorespiratorie.

În cauzistica noastră figurează 32 pacienți cu flutter atrial, 28 cu forma comună și 4 cu forma rară, la care s-a încercat conversia la ritm sinusal prin electrostimulare transesofagiană cu frecvență joasă, ridicată și 8 pacienți cu tahicardii atriale la care s-a încercat conversia prin electrostimulare transesofagiană, de tip overdrive sau "brust"(3).

Rezultate

Din cei 32 pacienți, în 26 cazuri (81%) s-a convertit flutterul la ritm sinuzal sau la fibrilație atrială (FA), din cei 28 cu forma comună de flutter în 25 de cazuri (89%) s-a reușit conversia, prin etapă intermediară de FA la 19 (76%) și direct în RS în 6 (24%) de cazuri. La tipul rar de flutter atrial, prezent la 4 din cazuri, s-a reușit conversia la FA într-un singur caz (25%), 3 (75%) rămânând în flutter; aplicarea șocului electric extern a fost eficace într-un singur caz, 2 rămânând în flutter susținut (fig.nr.3).

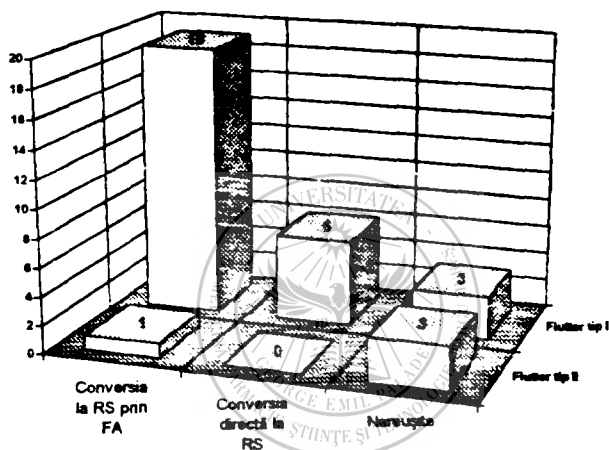


Fig.nr.3: Rezultatele tratamentului prin electrostimulare transesofagiană la pacienți cu flutter atrial (Tip I și II după criteriile lui Wells)

La cei 8 pacienți cu tahicardii atriale la care s-a încercat conversia prin electrostimulare transesofagiană, aceasta a reușit în 6 cazuri (75%), unul direct la ritm sinuzal (27%), iar ceilalți 5 prin FA ca etapă intermediară (83%). În două cazuri s-a aplicat șoc electric extern, unul convertindu-se la ritm sinuzal, celălalt rămânând în tahicardie atrială susținută (fig.nr.4).

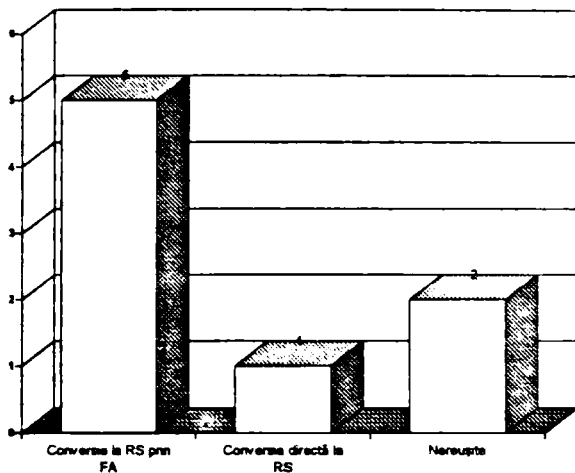


Fig.nr.4: Rezultatele tratamentului prin electrostimulare transesofagiană la pacienții cu tahicardii atriale

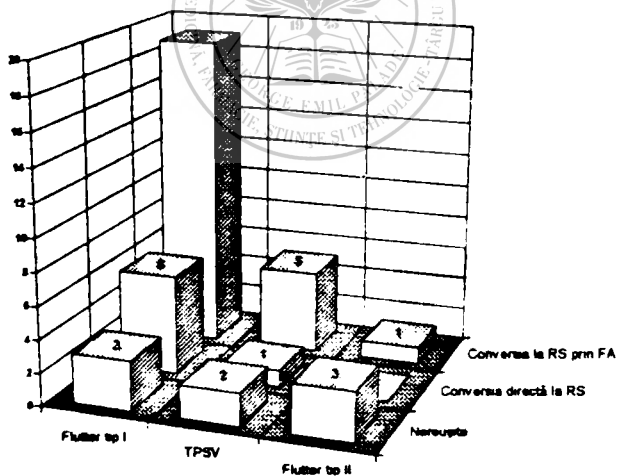


Fig.nr.5: Reprezentarea globală a rezultatelor electrostimulării în cazul tahicardiilor cu origine supraventriculară

Discuții, concluzii

Flutterului atrial i se recunoaște unanim ca mecanism de inițiere și de întreținere reintrarea (5,8,9,11). Tipului comun (sau tipul I după Wells) îi corespund circuite mai mari față de tipul rar (cu microreintrări), ceea ce explică eficiența mai mare în cuparea lor. Eficiența inconstantă a electrostimulării în cuparea tahicardiei atriale se explică prin faptul că acestea recunosc ca mecanism de inițiere și întreținere pe lângă reintrare și pe cel de automatism crescut. Insuccesele terapeutice apar la cazurile care au ca mecanism cel de microreintrare și de creștere a automatismului (10,12).

Electrostimularea transesofagiană devine un procedeu terapeutic de elecție în cuparea unor tulburări de ritm supraventriculare prin mecanism de reintrare la bolnavii cu pacemaker implantat recent la care șocul electric extern constituie o contraindicație relativă iar electrostimularea intracavitară contraindicație absolută. În cauzistica noastră figurează un astfel de caz (3).

Concluzionăm că electrostimularea atrială transesofagiană este o metodă eficientă de tratament a flutterului atrial în special și a tahicardiilor supraventriculare în general.

Bibliografie

1. Andesen H.R., Pleses G.C.: Transesophageal pacing. PACE, 1983, 6, 674;

2. Benson D.W. et al.: Transesophageal atrial pacing threshold: role of interelectrode spacing, pulse width and catheter insertion depth. Am.J. Cardiol. 1984, 53, 63;

3. Carașca E.: Contribuții privind calea esofagiană în diagnosticul și tratamentul aritmiilor cardiace. Teză de doctorat, U.M.F. Târgu-Mureș. 1993;

4. Cotoi S. et al.: Electrostimulator cardiac. Brevet de invenție. nr 83132, 14 05. 1983;

5. Cohen S.I. et al.: P loops during common and uncommon atrial flutter in man. Br. Heart J. 1977, 39, 173;

6. Cotoi S. et al.: Sondă electrod esofagiană pentapolară pentru înregistrarea electrogramelor. Min. Ed. Inv., 1984, nr 91, Inovație;

7. Cotoi S. et al.: Transesophageal cardiac atrial pacing. Timișoara med., 1982, 37, 26;

8. Disertori M. et al.: Evidence of a reentry circuit in the common type of atrial flutter in man. Circulation, 1983, 67, 434;

9. Inoue H. et al.: Clinical and experimental studies of the effects of atrial extrastimulation and rapid pacing on atrial flutter cycle. Am.J. Cardiol. 1981, 48, 623;

10. Kameda S. et al.: Clinical utility of transesophageal pacing. Cardiac Pacing, 1986, 2, 289;

11. Waldo A.L. et al.: Entrainment and interruption of atrial flutter with atrial pacing. Circulation, 1977, 56, 737;

12. Wellenes H.J.J., Fare J., Bar F.W.H.M.: The WPW syndrome. In: Cardiac arrhythmias. Their mechanisms, diagnosis and management (W.J. Mandel, ed.) J.B. Lippincott, Philadelphia, London, Mexico City, New York, St. Louis, Sao Paulo, Sydney, 1987.

TRANSESOPHAGEAL ATRIAL PACING IN THE TREATMENT OF SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIAS

E. Caragă, D. Dobrescu, Daniela Cismaz

In this report, the effects of transesophageal atrial pacing in the conversion of atrial flutter and supraventricular tachycardias to sinus rhythm were examined.

Thirty-two patients with atrial flutter (28 common atrial flutter and 4 uncommon atrial flutter and 8 patients with supraventricular tachycardia were treated with transesophageal atrial pacing.

Conversion to sinus rhythm was successfully achieved in 26 patients with supraventricular tachycardia. Seven patients were converted to sinus rhythm directly after pacing, and transient atrial fibrillation was induced before conversion to sinus rhythm in 24 patients. Transesophageal atrial pacing failed to terminate the arrhythmia in 8 patients (3 common atrial flutters, 3 uncommon atrial flutters and 2 supraventricular tachycardias).

In all patients, no antiarrhythmic agent was used during this study.

In conclusion, transesophageal atrial pacing is a noninvasive method and has the same high efficacy in converting atrial flutter and supraventricular tachycardia to sinus rhythm as DC cardioversion or transvenous atrial pacing.

Sosit la redacție: 08.01.1994

STUDIUL DISMETABOLISMULUI LIPIDIC ȘI GLUCIDIC ÎN ARTERIOPATIILE CRONICE OBLITERANTE ALE MEMBRELOR

Piroska György, Z. Brassai, Emese Györi, Gina Suciu, Corina Ureche, A. Puskás, C. Duda

Clinica Medicală nr. 1
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Grație cercetărilor experimentale și clinice ale ultimilor ani, s-a dovedit rolul decisiv al dismetabolismului lipidic și glucidic în etiopatogenia complexă a arteriopatiilor obliterante ale membrelor.

Subiectul lucrării noastre l-a constituit analiza incidenței hiperlipoproteinemiilor de diferite fenotipuri, respectiv a diabetului zaharat latent și manifest pe o cazuistică vastă de arteriopatii obliterante periferice.

În cadrul studiului s-au urmărit două probleme:

1. Care este incidența și prevalența hiperlipoproteinemiei în diferite tipuri de arteriopatii și care sunt tipurile cele mai frecvente de hiperlipoproteinemii în afecțiunile studiate.

2. Care este incidența diabetului zaharat latent și manifest în arteriopatiile obliterante periferice și cum se modifică lipidograma la diabetici.

Material și metodă

Examinările au fost efectuate pe un lot de 1000 de bolnavi arteriopati spitalizați, la care diagnosticul clinic a fost confirmat în toate cazurile și prin investigație serioangiografică. La toți bolnavii s-a efectuat determinarea lipidogramei, controlul fundului de ochi, a tensiunii arteriale și ECG, respectiv testul de hiperglicemie provocată cu glucoză și/sau cortizon (la diabetici profilul glicemic). Determinarea fracțiunilor de lipide serice s-a efectuat după 12 ore de foame, dimineața în condiții bazale, prin metodă chimică (lipide totale, colesterol, trigliceride), migrare electroforetică a lipoproteinelor serice în gel de agaroză (alfa-, beta-, prebeta-lipoproteine și chilomicroni), respectiv pe baza densității HDL, VLDL, LDL, iar tipizarea pe baza clasificării lui Fredrickson modificat de OMS.

Rezultate

Rezultatele examinărilor au evidențiat următoarele:

Din totalitatea celor 1000 de bolnavi (as.o. 593, tr.o. 208, ap.o. mixtă 78, ap. diabetică 98, arteriospasm de diferite origini 23 cazuri) lipidograma a fost patologică în 595 de cazuri (59,5%) și s-a dovedit normală la 405 de cazuri (40,5%). Tipurile cele mai frecvente s-au dovedit IIa (230 cazuri - 23%), IIb (194 - 19,4%) și IV (165 - 16,5%). Tipurile III și V de dislipidemie au fost reprezentate prin câte 3 cazuri (0,3%).

Defalcăt pe grupe de afecțiuni în ateroscleroza obliterantă lipidograma a fost patologică la 372 de bolnavi (62,7%), tipurile dominante fiind IIa (24,6%), IIb (21%) și IV (16,5%).

În trombangita obliterantă incidența hiperlipoproteinemiei a fost de 44,2% (92 bolnavi) cu predominanța tipului IIa (24,5%), urmată de tipul IV (12,5%) și IIb (6,7%).

În arteriopatiile obliterante mixte lipidograma s-a dovedit patologică la 48 de bolnavi (61,6%), tipurile cele mai frecvente fiind IIa (23%), IIb (20,6%) și IV (18%).

În arteriopatia obliterantă diabetică lipidograma a evidențiat o hiperlipoproteinemie la 74 de bolnavi (75,5%), cu preponderența tipurilor caracterizate prin creșterea prebetalipoproteinelor (VLDL), ca IIb și IV (36,7%, respectiv 26,8%).

La bolnavii cu arteriopatie funcțională numai în 39% din cazuri s-a evidențiat o hiperlipoproteinemie, tipurile dominante fiind IIa (17,4%) și IIb (17,4%).

Din totalitatea cazurilor la 100 bolnavi (10%) s-a constatat diabet zaharat manifest, iar la 233 de bolnavi (23,3%) forma latentă-biochimică a diabetului. Este de menționat că diabetul zaharat latent apare preponderent în ateroscleroza obliterantă (27%) și în arteriopatia obliterantă mixtă (31%).

Discuții

Deși în practica cotidiană se consideră că testele biologice la un bolnav cu ischemie periferică cronică nu constituie teste de diagnostic, noi opinăm pentru efectuarea de explorări de laborator mai aprofundate în funcție de tipul arteriopatiei. Studiul nostru pare să demonstreze incidența crescută a hiperlipoproteinemiei în arteriopatiile obliterante periferice ale membrilor, precum și preponderența dislipidemiilor caracterizate prin creșterea betalipoproteinemiei în arteriopatiile de etiologie aterosclerotică, respectiv a prebetalipoproteinemiei atunci când cadrul nosologic este reprezentat de diabetul zaharat.

Studiul nostru oglindește fidel creșterea incidenței diabetului zaharat clinic manifest dar și latent, afecțiune care singură sau în asocieră cu ASC constituie background-ul multor cazuri de ischemie periferică cronică.

Cercetarea dismetabolismului lipidic și glucidic în arteriopatiile obliterante periferice ale membrilor inferioare ne permite și trasarea unor principii generale de urmat în conduita terapeutică aplicată acestor bolnavi.

Concluzii

Pe baza rezultatelor obținute am ajuns la următoarele concluzii:

1. În arteriopatiile obliterante periferice hiperlipoproteinemie este prezentă în aproximativ 60% a cazurilor, fiind mai frecventă în arteriopatia obliterantă diabetică și aterosclerotică.

2. Fenotipurile cele mai frecvente sunt IIa, IIb și IV. În ateroscleroza obliterantă fenotipul dominant este IIa și IIb, iar în arteriopatia diabetică IIb și IV.

3. Din punct de vedere practic considerăm util controlul lipidogramei la toți bolnavii cu sindrom de ischemie periferică cronică. Accentuăm că în concepția actuală la bolnavii cu normolipemie nu sunt necesare restricții dietetice și nici medicamente hipolipemizante, iar în cazurile în care lipidograma este patologică felul regimului dietetic, precum și medicația hipolipemizantă se aplică în raport cu fenotipul hiperlipoproteinemiei evidențiate.

4. Considerăm utilă depistarea (practic nu doar utilă, ci necesară) diabetului zaharat latent la toți arteriopatii.

Bibliografie

1. *Abott R.D. et al.*: Diabetes and the risk of stroke. J. Amer. Med. Ass 1987, 257, 949-952;
2. *Albrecht M.*: Therapeutische Hämorheologie. Springer Verlag. Berlin-New York-London-Paris-Tokyo, 1989, 163-185;
3. *Beykirch H. et al.*: Lipidstoffwechsel und periphere hämodynamik bei arteriosclerosis obliterans unter Nifedipin - ein Vergleich gegen Pentoxifyllinen. Z. ges. im Med. 1989, 44, 77-79;
4. *Brassai Z., Kovalszki P.*: Perifériás verőérszűkületben szenvedő betegek zsír-és szénhidrátanyagcseréjének vizsgálata. Rev. med. 1977, 23, 57-58;
5. *Brassai Z. et al.*: Hypervolemic treatment of the chronic obliterative arteriopathies of extremities. Rev. Roum. Med. - Med. Int. Buc., 1986, 24, 37;
6. *Grandy S.M.*: Modern Management of Hyperlipidemia. Comprhens Therap. 1984, 10, 46-53;
7. *Janka H.U.*: Epidemiology and risk factor of macrovascular disease in diabetes mellitus. Horm. Metab. Res. 1990/suppl. 22/8-11;
8. *Kostner G.*: Neuere patophysiologische Aspekte der Atherogenese. Wiener Med. Wschr. 1990, 140, 101-109;
9. *Kunze Z., Forsch L.*: Trombozytenadhezivität und Epidemiologie der Atherosclerose und der Fettstoffwechselstörungen. Wiener Med. Wschr. 1990, 140, 94-100.
10. *Mörl H.*: Klinische Diagnosis und Medikamentöse Therapie der arterielle Verschlusskrankheit. Med. Welt. 1984, 35, 948;
11. *Schönbarting M.*: The haemorheological and antithrombotic potential of Pentoxifylline ("Trental"). Pharmacoterapeutica 1988, 5, 159;
12. *Steinberg D. et al.*: Lipoproteines and atherogenesis. JAMA. 1990, 264, 3047-3052;
13. *Zimmermann B.R. et al.*: A prospective study of peripheral occlusive arterial disease in diabetes. Mayo Clin. Proc. 1989, 56, 217-222.

STUDY OF LIPID AND SUGAR DYSMETABOLISM IN CHRONIC OBLITERANT ARTERIAL DISEASES

Piroska György, Z.Brassai, Emese Györi, Gina Suciu, Corina Ureche, A.Pushás, C.Dudacu

Two problems have been followed up.

1. What is the incidence and prevalence of hyperlipoproteinemia in different types of arterial diseases and which are the most frequent types of hyperlipoproteinemias in the studied diseases?

2. What is the incidence of diabetes in chronic obliterant arterial diseases. how does the lipidogram change in diabetics?

Conclusions:

1. In chronic obliterant arterial disease, hyperlipoproteinemia is found in 60% of cases, being the most frequent in diabetes.

2. The most frequent phenotypes are IIa, IIb and IV, in obliterant atherosclerosis the dominant phenotype is IIa and IIb, and in diabetes IIb and IV.

3. We consider useful the control of the lipidogram in all the patients with chronic peripheral disease.

4. It is very important to discover the latent diabetes in all patients with arteriopathies

Sosit la redactie: 18.01.1994

INVESTIGAȚII VISCOZIMETRICE LA BOLNAVII CU SINDROM RAYNAUD AFLAȚI SUB TRATAMENT CU PENTOXIFILINĂ

*Corina Ureche, Z. Brassai, Gabriella Velejti, Piroska György, Ligia Bancu,
C. Dudea*

Clinica Medicală nr. 1
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Este bine cunoscut că în patogenia sindromului Raynaud modificările viscozității sangvine precum și modificările hemoreologice au rol determinant. Având în vedere că prin diminuarea viscozității sangvine (conform legii Hagen-Poiseuille) se poate obține ameliorarea debitului circulator, ne-am propus urmărirea efectului pentoxifilinei asupra viscozității sangvine în sindromul Raynaud.

Material și metodă

Am urmărit modificările viscozității sangvine la 13 bolnavi suferind de sindrom Raynaud. Din cei 13 pacienți explorați 9 au fost bărbați și 4 femei. În cadrul studiului am administrat fiecărui pacient zilnic, timp de 10 zile, 200 mg pentoxifilină în perfuzie i.v. și 400 mg pentoxifilină (Trental) p.o.

Am determinat viscozitatea sangvină înainte de tratament și după terminarea curei cu metoda Hess Martinet, cu viscosimetrul PRECISS No. 340 (Paris, Franța).

În cursul studiului am suspendat tratamentul cu alte medicamente hemoreologice.

Rezultate

Sinteza datelor obținute este prezentată în tabelul nr.1. Din analiza acestora reiese că în urma tratamentului aplicat viscozitatea sangvină a scăzut în mod semnificativ, în medie cu 8,25 c.p. Rezultatele determinărilor statistice efectuate în cursul studiului sunt cuprinse în tabelul nr.2.

Tabelul nr.1

Nr.crt.	Nume	Sex	Vârsta	Diagnostic	Viscozitatea înainte, după tratament	
1.	DS	F	47	HHS.RS.	41	34
2.	SC	F	31	HHS.RS.	45	35
3.	FG	M	40	HHS.RS.	38	32
4.	SA	M	63	Scl.RS.	36	28
5.	MZ	M	65	Scl.RS.	40	32
6.	MA	F	49	Scl.RS.	43	37
7.	OC	M	44	Tr.o.RS.	51	38
8.	KI	F	46	Scl.RS.	49	38
9.	AV	M	47	Tr.o.RS.	46	36
10.	TS	M	35	Tr.o.RS.	40	37
11.	BE	M	25	Tr.o.RS.	39	30
12.	PA	M	38	HHS.RS.	39	31
13.	GI	M	35	Tr.o.RS.	42	34

Legenda: HHS. = Hypothenar hammer syndrome
 R.S. = Raynaud syndrome
 Scl. = Scleroderma
 Tr.o. = Trombangeitis obliterans

Tabelul nr.2

	Înainte	după
	tratament cu pentoxifilină	
Media aritmetică	42,2562	34,0000
Deviația standard	6,24	4,25
Coeficient de variabilitate	12,82	11,08
Valoare minimă	36	28
Valoare maximă	51	38
Testul "T" Student		p<0,001

Viscozitatea sangvină, care înainte de tratamentul cu pentoxifilină a fost de $42,24 \pm 6,2$ centipoise (cp), a devenit după cura terapeutică de 10 zile. $34,00 \pm 4,25$ cp, ceea ce este statistic foarte semnificativ: $p<0,001$.

Pentoxifilina are cea mai cercetată acțiune terapeutică hemoreologică. Diverse studii au arătat clar că îmbunătățește filtrabilitatea entrocitară și chiar agregabilitatea acestora, de asemenea scade agregabilitatea trombocitelor, posibil să scadă și viscozitatea plasmatică iar în tratament prelungit scade colesterolul și trigliceridele când acestea sunt crescute. Luând în considerare aceste efecte, ca un corolar al acestora - scăderea viscozității sangvine, pentoxifilina pare a fi utilă în tratamentul sindromului Raynaud.

Concluzii

1. În cadrul experimentului am căutat să dovedim eficacitatea pentoxifilinei (Trental) în tratamentul sindromului Raynaud. Farmaconul acționează prin creșterea elasticității și deformabilității eritrocitare și prin reglarea tonusului vascular.

2. Viscozitatea sangvină la cei treisprezece pacienți cu sindrom Raynaud tratați cu pentoxifilină a diminuat fără excepție.

3. Propunem introducerea acestui medicament pe scară cât mai largă în tratamentul complex al sindromului Raynaud.

Bibliografie

1. Brassai Z. et al.: Tratamentul hemoreologic al arteriopatiilor obliterante periferice. Sesiunea științifică, U.M.F. Tg.-Mureș 1991;

2. Ehry A.M.: Therapeutische Haemorheologie. Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokio, 1989;

3. Engelhardt M. et al. The effect of local temperature versus symphatetic tone on digital perfusion in Raynaud's phenomenon, *Angiology*, 1990, 41, 715-723;

4. Gasser P.: Die bedeutung funktioneller vasospasmen. *Dtsch. med. Wschr.* 1989, 114, 107-114 ;

5. Harsing L.: Élettan-kórélettan gyógyszerészhallgatónak. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1989;

6. Streken W.: Wertigkeit der pra-und postoperativen angiologischen ultra schalldiagnostic. *Internist. Prax.* 1990, 30, 623-636;

7. Zamora M.R. et al: Serum endothel in 1 concentration and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet*, 1990, 336, 8724, 1144-1146.

INVESTIGATIONS ON BLOOD VISCOSITY IN PATIENTS WITH RAYNAUD'S SYNDROME

Corina Ureche, Z. Brassai, Gabriela Velejti, Piroksa György, Liga Bancu, C. Duda

In Raynaud's syndrome pathogenesis the value of blood viscosity is important. The pentoxifylline therapy has been introduced in Raynaud's syndrome

treatment in the last few years. The authors tried the pentoxifylline effect on blood viscosity in 13 patients with Raynaud's syndrome. During the experiment blood viscosity has been controlled before and after 10 days of pentoxifylline therapy (200 mg i.v. + 400 mg p.o./day). The results showed a decreasing blood viscosity, on an average about 8.25 c.p. after therapy, from 42.25 to 34.00 c.p., which is statistically significant ($p < 0.001$). Based on these findings the authors consider that besides the well-known effects of pentoxifylline (Trental) on increasing erythrocyte deformability and regulating vascular tonus, it also decreases blood viscosity.

Sosit la redacție: 29.11.1993



STUDII EXPERIMENTALE ȘI DE LABORATOR

MODIFICĂRI ALE IMUNITĂȚII UMORALE ÎN ANEMIILE PRIN DEFICIT DE FIER

G. Oltean, Corina Mărginean, C. Dudea, Ana Stan*

Clinica Medicală nr. 1

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

* Laboratorul central, Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

În prezent, în literatura de specialitate, relația dintre disponibilitatea de fier și susceptibilitatea la infecții este controversată. Unele studii constată o creștere a acestei susceptibilități, în timp ce altele relatează, dimpotrivă, despre o scădere a ei în cadrul anemiilor feriprive (2, 5, 6). Este cunoscut, de asemenea, faptul că în cursul infecțiilor cronice macrofagele din măduva osoasă captează transferina serică, fierul rămânând astfel blocat la acest nivel. Fierul este esențial pentru dezvoltarea microorganismelor, iar deficitul de fier este relatat a fi asociat cu modificări imunologice ale organismului, precum și cu scăderea proliferării bacteriene (1, 3).

Scopul prezentei lucrări constă în studierea modificărilor imunității umorale în anemiile prin deficit de fier și influențarea acestora cu ajutorul terapiei marțiale; ea se înscrie pe linia cercetărilor efectuate de autori în această direcție, în ultimii ani (4).

Material și metodă

Studiul a fost efectuat pe parcursul a doi ani de zile în Clinica Medicală nr. 1 Târgu-Mureș și a luat în cercetare un număr de 136 de pacienți (76 bărbați și 60 femei, cu vârsta cuprinsă între 19-60 de ani) diagnosticați cu anemie prin deficit de fier. În acest grup erau cuprinse 52 de cazuri cu anemie secundară menometroragiilor, 48 de cazuri cu stomac operat și anemie secundară, iar în 36 de cazuri anemia feriprivă era cauzată de sângerări gastrointestinale (îndeosebi boala ulceroasă). În nici unul dintre cazuri nu era

vorba despre afecțiuni neoplazice, infecțioase sau carentiale. A fost studiat, de asemenea, un lot martor cuprinzând 104 cazuri, cu o repartitie similară după sex și vârstă.

Au fost determinate: valorile hemoglobinei (sub 11 g/100 ml), aspectul morfologic eritocitar pe frotiul periferic (microcitoza și hipocromia), nivelul fierului seric (sub 10 micromoli/L), saturația transferinei (sub 16%), capacitatea totală de legare a fierului (CTLF peste 350 mg%), pentru dovedirea anemiei prin deficit de fier. Pentru aspectele imunitare au fost studiate valorile gamaglobulinelor serice și ale fracțiunilor imunoglobulinelor (Ig), precum și procentul limfocitelor din formula leucocitară.

Au fost studiați următorii parametri:

- incidența infecțiilor intercurrente;
 - modificările gamaglobulinelor și ale claselor de Ig în corelație cu severitatea deficitului de fier;
 - influența terapiei marțiale asupra modificărilor imunitare existente.
- Datele au fost prelucrate statistic.

Rezultate obținute

1. Tabelul nr. 1 prezintă *incidența infecțiilor intercurrente* (stări gripale, infecții acute ale căilor respiratorii și pulmonare, infecții genito-urinare) constatate la ambele loturi în ultimele 6 luni înaintea luării în studiu și până la începerea tratamentului cu fier.

Tabelul nr. 1
Incidența infecțiilor intercurrente

Infecția	Lot martor (N.104)	Anemie feriprivă (N.136)
1. Stări gripale	24 (23,07%)	32 (23,52%)
2. Infecții bronho-pulmonare	4 (3,84%)	20 (14,70%)
3. Infecții genito-urinare	12 (11,53%)	24 (17,64%)
Total	40 (38,46%)	76 (55,88%)

După cum se observă, incidența acestor infecții este mai mare (55,88%) la bolnavii cu anemie feriprivă față de lotul martor, deși gradul de semnificație statistică este relativ redus. Diferența este evidentă mai ales în cazul infecțiilor bronho-pulmonare (îndeosebi bacteriene), pe când incidența stărilor gripale este aceeași la ambele loturi studiate. Acest lucru ar putea fi explicat prin importanța fierului în dezvoltarea îndeosebi a bacteriilor.

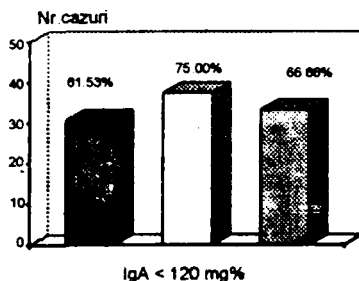
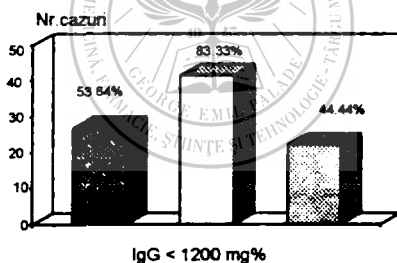
2. *Modificările imunoglobulinelor serice* sunt redată în tabelul nr.2. Am constatat o scădere semnificativă a numărului total limfocitar ($p < 0,001$) la bolnavii cu deficit de fier. Pe de altă parte se constată o scădere atât a

fracțiunii gamaglobulinelor cât și a subclaselor de imunoglobuline în cazurile cu anemie feriprivă. Scăderea Ig este mai pronunțată (statistic semnificativă) cu referire la IgA, fapt care poate explica incidența mai crescută a infecțiilor bronho-pulmonare (deficit și de IgA secretorie).

Tabelul nr. 2.
Modificările Ig și ale numărului limfocitar

	Lot martor (N.104) (media)	Deficit de fier (N.136) (media)
1. Nr. limfocite ($\times 10^9$ /L)	2,1	1,2 ($p<0,001$)
2. Gamaglobuline (%)	22	16
3. IgG (mg%)	1480	1235
4. IgA (mg%)	246	112 ($p<0,001$)
5. IgM (mg%)	138	85

Fig.nr. 1 prezintă aceste modificări raportate la cele 3 grupuri incluse în cadrul anemiilor prin deficit de fier: pierderi genitale, stomac operat, sângerări gastrointestinale. Se observă că scăderile Ig sunt mai pronunțate în grupul de bolnavi la care anemia feriprivă apare pe fondul stomacului operat, foarte verosimil prin intervenția și a unui factor carențial.



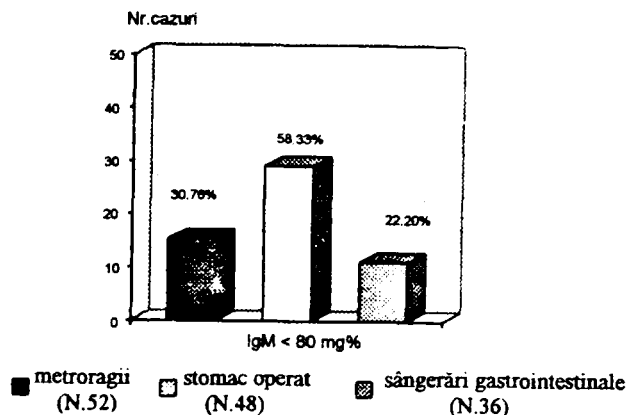


Fig.nr.1: Modificările Ig serice în anemiile prin deficit de fier

3. *Influența terapiei marțiale asupra imunității umorale* este redată în tabelul nr.3. Estimările au fost făcute în momentul în care valorile hemoglobinei, sideremiei și saturația transferinei au indicat corectarea deficitului de fier și au luat în considerare 88 de cazuri. Se constată o corectare a tuturor parametrilor inițial modificați, îndeosebi a numărului limfocitar și a valorilor IgA.

Tabelul nr.3
Efectul tratamentului cu fier asupra modificărilor imunologice (valori medii)

	Înainte de tratament (N 136)	După tratament (N.88)
1. Nr. limfocite ($\times 10^9 / L$)	1,2	1,9 ($p < 0,001$)
2. Gamaglobuline (%)	16	20
3. IgG (mg%)	1235	1364
4. IgA (mg%)	112	225 ($p < 0,001$)
5. IgM (mg%)	85	126

Concluzii

1. Fierul este un factor esențial în protecția organismului împotriva infecțiilor intercurrente, incidența acestora fiind mai crescută în cazul anemiilor feriprive.

2. Modificările imunității umorale în cazurile cu deficit de fier se reflectă prin scăderea semnificativă a numărului total al limfocitelor și a

claselor de imunoglobuline, îndeosebi a IgA. Aceste aspecte sunt mai pronunțate atunci când deficitul de fier apare pe fondul unui stomac operat.

3. Tratatamentul deficitului de fier duce, în majoritatea cazurilor (64,70%), la corectarea perturbărilor imunologice constatate anterior.

4. Modificările funcției de apărare a organismului sunt mai complexe în cazul deficitului de fier, ele incluzând pe lângă afectarea imunității umorale și imunitatea celulară (legată îndeosebi de subseturile limfocitare T și de activitatea celulelor K="killer"), ceea ce impune lărgirea cercetărilor în acest sens).

Bibliografie

1. *Bacchi K., Mohanran M., Reddy V.*: Humoral immune response in children with iron-deficiency anaemia. *Br. Med. J.* 1980, *280*, 1249-1251;
2. *Fraley E., Foland J.*: Iron deficiency anaemia. *Postgrad. Med.* 1990, *87*, 89-102;
3. *Joosten E. et al.*: Diagnosis of Iron Deficiency Anaemia in a hospitalized geriatric population. *Am. J. Med.* 1991, *90*, 653-654;
4. *Oltean G., Dudea C.*: Studiul imunității umorale în anemiile prin deficit de fier (date preliminare). Sesiunea de comunicări științifice a U.M.F. Tg.-Mureș, mai 1993 ;
5. *Santos P.C., Falcao R.P.*: Decreased Lymphocyte Subset and K-Cell Activity in Iron Deficiency Anaemia. *Acta Haematol.* 1990, *84*, 118-121;
6. *Srikantha S.G. et al.*: Anaemia and immune response. *Lancet*, 1976. *I*, 1307-1309.

DISORDERS OF HUMORAL IMMUNITY IN IRON-DEFICIENCY ANEMIAS

G. Oltean, Corina Mărginean, C. Dudea, Ana Stan

The disorders of humoral immunity were studied in 136 cases with iron-deficiency anaemia occurring in gastrectomized patients, gastrointestinal bleeding and genital bleeding in comparison with 104 normal cases. The incidence of recurrent infections is higher in patients with iron-deficiency anemia (55,88%) than in normal cases (38,46%), the iron being an important protective factor against the various infections. The perturbations of humoral immunity (significant decrease of the total lymphocyte count and of the immunoglobulins - especially of IgA with concomitant perturbation of its secretory component) are most evident in gastrectomized patients with iron-deficiency anaemia. The treatment of iron deficiency corrects these immunological disorders in 64.70% of cases. Body-defence function changes are complex in iron-deficiency, including disorders of humoral immunity, of cellular immunity, and of killer-cell activity.

Sosit la redacție: 01.11.1993

STUDIU CLINICO-MORFOLOGIC CU HELICOBACTER PYLORI

Ligia Bancu, Simona Băjagă, Ilona Csidey, Ana Bratu

Clinica Medicală nr. 1
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Sistemul Sydney, oferă o nouă clasificare a gastritelor și este prima schemă care recunoaște importanța germenului *Helicobacter pylori* (Hp) în producerea gastritei. Reconsiderarea rolului de pivot al Hp în etiopatogenia inflamației cronice a mucoasei gastrice, oferă o simplificare bine venită. Sistemul Sydney este divizat în două părți: partea histologică, în care se descriu și se clasifică aspectele histologice ale fragmentelor de mucoasă obținute prin endobiopsii din stomac și partea endoscopică, în care sunt descrise și clasificate aspectele macroscopice ale mucoasei gastrice, așa cum sunt observate de endoscopist (6).

Leziunile de gastrită sunt provocate de Hp (4) prin liza stratului de mucus, scăderea potențialului de apărare a mucoasei și favorizarea retrodifuziunii ionilor de H⁺ pe de o parte, iar pe de altă parte, toxinele bacteriene sunt citotoxice, duc la necroză celulară, vacuolizare celulară, fiind leucotactice toxinele induc migrarea de PMN și macrofage către antru, declanșarea procesului inflamator și leziuni de gastrită antrală.

Material și metodă

Am introdus în studiu bolnavi care s-au prezentat la Laboratorul de endoscopie digestivă, pentru unul sau mai multe dintre următoarele simptome: dureri epigastrice, pirozis, arsuri retrosternale, inapetență, scădere ponderală, grețuri, vărsături, meteorism. Am evaluat modificările mucoasei gastrice, reținând în studiu doar bolnavii la care am exclus boala ulceroasă sau neoplazică și la care mucoasa gastrică prezinta modificări caracteristice de gastrită hiperemie, edem, eroziuni sau nodularitate.

La toți acești pacienți am efectuat testul rapid cu uree pentru diagnosticul calitativ al infecției cu Hp și, de asemenea am prelevat 4-6 endobiopsii antrale pentru diagnosticul histopatologic al gastritei și al infecției cu Hp prin colorația Giemenes.

Rezultate

Din totalul de 52 de bolnavi care prezentau endoscopie modificări de gastrită antrală, am reținut în studiu 34, care aveau și infecția cu Hp asociată, deci 65,74%.

Media de vârstă a acestor pacienți a fost 48,2 ani, iar repartuția pe sexe următoarea:

Femei: 19 Bărbați: 15

Simptomatologia pacienților cu gastrită cu Hp:

Simptome	Nr. pacienți
Dureri epigastrice	33
Arsuri retrosternale	14
Meteorism	11
Pirozis	11
Inapetență	7
Grefuri	7
Vărsături	7
Scădere ponderală	4

Aspecte endoscopice asociate	Nr. pacienți
------------------------------	--------------

Gastrită eritematoasă exudativă	20
Gastrită erozivă plată	11
Gastrită papuloerozivă	3
Leziuni de esofagită asociate	19

Histopatologic, la 33 din 34 de cazuri s-au descris modificări de gastrită cronică, cu moderată inflamație, fără atipii, iar la un caz modificări de gastrită atrofică.

Discuții

Rezultatele noastre se situează la procente asemănătoare cu cele publicate în literatura medicală referitor la gastritele antrale cu Hp. Procentul găsit de noi de 65,74% se situează între limitele celor comunicate de *Marshall*, 75% pe 40 de cazuri (5), *Rokkas* 83% pe 29 de cazuri (8), *Hirschl* 63% pe 89 de cazuri (2), mult sub procentul de 91,7% comunicat de *Madsen* și colab. (3).

Paicu din cei 34 de pacienți intrați în studiu au urmat tratamentul infecției cu Hp cu De-Nol, Metronidazol și Amoxicilină în doze uzuale, timp de 14 zile. La toți acești pacienți simptomele au dispărut, doi dintre ei care au acceptat controlul endoscopic, au prezentat o ameliorare endoscopică evidentă și negativarea testelor diagnostice pentru Hp, la controlul efectuat după două luni.

Importanța practică a studiului nostru se amplifică în contextul a tot mai multe comunicări efectuate de centre renumite de gastroenterologie, care implică infecția cu Hp în carcinogeneza gastrică (1, 9). Acestea se explică ipotetic

prin caracterul evolutiv al leziunilor de gastrită induse de Hp în secvență: gastrita de tip superficial, gastrita atrofică, metaplazia intestinală, cancer gastric.

Concluzii

1. În opțiunea noastră, sistemul Sydney de clasificare a gastritelor este deosebit de eficient atât practic cât și teoretic.
2. Prevalența gastritelor cu Hp se situează în aria noastră geografică în limite comparabile cu țări din vestul Europei.
3. Simptomatologia gastritei cu Hp este uneori extrem de supărătoare, putând mima boala ulceroasă, suferințe ale căilor biliare sau chiar putând lua aspecte sugestive pentru eventuale neoplazii digestive.
4. Tratamentul prompt și în tripla asociere medicamentoasă a Hp, are efect simptomatic benefic.
5. Necesitatea tratamentului se impune în ideea evitării evoluției inflamatoare ale mucoasei gastrice spre modificări morfologice precursore cancerului gastric.

Bibliografie

1. Endo S. et al.: Detection of *Helicobacter pylori* in early gastric cancer. Dig. Dis. Week, 1990, abs. 698;
2. Hirschl A.M. et al.: *Campylobacter pylori*, Gastritis and Ulcerum Pepticum. Wien Klin. Wschr. 1987, 99, 4937;
3. Madsen J.E., Vervik K., Aase S.: *Helicobacter pylori* and chronic active inflammation of the duodenum and stomach in duodenal patients treated with ranitidine, misoprostol or an acid neutralizing agent. Scand. J. Gastroenterol. 1991, 26, 465-470;
4. Marshall B.J., Warren J.R.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984, 81, 1311-1315;
5. Marshall B.J. et al.: Rapid urease test in the management of *Campylobacter pylori* associated gastritis. Amer. J. Gastroenter. 1987, 82, 200-210;
6. Pascu O.: Clasificarea gastritelor - Sistemul Sydney. Buletin Informativ al Societății Române de Gastroenterologie, 1991, 1, 22-27;
7. Rauws E.A.J., Tytgat G.N.J.: *Campylobacter pylori*. 1989, WC den Ouden BV, Amsterdam, 15-25, 120-78,
8. Rokkas T. et al.: *Campylobacter pylori* and non ulcer dyspepsia. Amer. J. Gastroenter. 1987, 11, 1149-1152;
9. Nomura A. et al.: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. New Engl. J. of Med. 1991, 352, 1132-1136

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL STUDY OF HELICOBACTER PYLORI GASTRITIS

Ligia Băncu, Simona Bărgăd, Ilona Crădey, Ana Bratu

Aim of study: The prevalence of *Helicobacter pylori* associated gastritis, correlated with the symptoms and morphological (endoscopical and histopathological) findings.

Methods: We included in our study 52 patients who referred to the Digestive Endoscopy Laboratory for upper gastro-intestinal complaints. All of them had endoscopically proved gastritis. For each of them, 6-8 antral biopsies were performed, for rapid urease test, histology with Giemenes and Haematoxylin Eosine staining.

Results: From the initial 52 patients, we proved Hp infection in 34 representing 65.74%. Mean age: 48.2 years, sex ratio: F 19 (55.88%), M 15 (44.12%). The most frequent symptoms were epigastric pain, heartburn, pyrosis. 58.2% had erythematous-erosive gastritis. 97.05% had antral chronic gastritis with moderate inflammation.

Conclusion: We found the Sydney classification of gastritis very useful. The prevalence of Hp gastritis in our geographic area is comparable with other European studies. Hp gastritis can cause severe symptoms.

Sosit la redacție: 05.11.1993



IMPLICAREA INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI, EVIDENȚIATĂ ENDOSCOPIC, ÎN SINDROMUL DISPEPTIC NEULCEROS

Daniela Dobru, Miliana Pop

Clinica Medicală nr.3
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Din momentul descoperirii sale în 1983 de către *Warren și Marshall*, *Helicobacter pylori* (HP) a fost subiectul unor cercetări intense în gastroenterologia ultimului deceniu.

La ora actuală se știe că este categoric incriminat în etiopatogenia bolii ulceroase duodenale și gastrice și a gastritei.

Mai puțin se cunoaște legătura dintre infecția cu HP și sindromul dispeptic neulceros (SDNU).

Studiile efectuate până acum pe plan mondial au demonstrat faptul că aproximativ 50% dintre pacienții cu dispepsie neulceroasă suferă de gastrită asociată infecției cu acest germeni.

Lucrarea de față este o primă etapă a unui studiu mai larg care-și propune să analizeze legătura etiopatogenică între infecția cu HP și SDNU și ulterior implicațiile terapeutice

Material și metodă

În studiu au fost incluși 57 de pacienți cu vârsta între 18 și 63 ani (61% bărbați și 39% femei) selectați pe baza unui chestionar ce cuprinde principalele aspecte clinice și paraclinice ce definesc SDNU.

STUDIUL: SINDROMULUI DISPEPTIC NEULCEROS ȘI INFECȚIA CU *HELICOBACTER PYLORI*

FIȘĂ INDIVIDUALĂ F.O. _____

I. DATE PERSONALE _____

NUME _____

SEX _____

VÂRSTĂ _____

II. ANTECEDENTE DIGESTIVE _____

III. CONSUM DE STEROIZI, ANTIINFLAMATORII NESTEREOIDE, ANTIBIOTICE, ANTICOAGULANTE _____

IV. DATE CLINICE SUBIECTIVE _____

DISCONFORT EPIGASTRIC _____

SENZAȚIE DE PLENITUDINE _____

METEORISM _____

ERUCTAȚII _____

V. EXAMEN CLINIC OBIECTIV AL ABDOMENULUI _____

VI. ANALIZE PARACLINICE _____

Hgb = GOT = Amilaze

Ht = GPT = Ex. coproparazitolog.

L = Tymol =

VSH = Colesterol =

VII. ECOGRAFIE ABDOMINALĂ _____

VIII. GASTROSCOPIE _____

IX. EXAMEN HISTOPATOLOGIC _____

În conformitate cu definiția acceptată pe plan mondial a acestor entități bolnavii cu SDNU prezentau din punct de vedere clinic - disconfort

epigastrie, meteorism, eructații, senzație de plenitudine, fiecare pacient prezentând cel puțin 3 din aceste simptome. Din punct de vedere paraclinic bolnavii cu aceste acuze prezentau serologie normală, s-au urmărit în acest sens examinările serologice de rutină și în special probele hepatice complete și valorile amilazemiei și examen coproparazitologic.

Alt aspect definitoriu a fost excluderea unei afecțiuni biliare, în special litiaza biliară, motiv pentru care toți pacienții au fost examinați ecografic, și excluderea endoscopică a unei leziuni gastrice sau duodenale de focar.

Nu au fost incluși în studiu pacienții cu intervenții chirurgicale pe tract digestiv sau biliar, consumatorii cronici de AINS și steroizi, cei cu boală de reflux gastroesofagian.

Examinarea endoscopică s-a efectuat pe nemâncate, iar endobiopsiile au fost prelevate din regiunea antrală prepilorică - acesta fiind locul unde se cantonează cel mai frecvent germenele. S-au recoltat mai multe biopsii, din aceeași zonă, atât pentru examen histopatologic cât și pentru punerea în evidență a infecției cu HP. Evidențierea am realizat-o prin "testul rapid cu urează", test de culoare ce se bazează pe proprietatea germenului de a secreta urează, enzimă ce va descompune ureea testului, soluția schimbându-și astfel culoarea inițială galbenă în roșu intens.

Gastroscoapele au fost sterilizate înainte și după fiecare examinare cu soluție Totacide (Gluteraldehidă 2 %) pentru a preveni infecția iatrogenă, calea de transmitere orală fiind cea mai frecventă în infecția cu HP. Au fost urmărite și consemnate pentru fiecare pacient aspectul endoscopic, rezultatele examenului histopatologic și rezultatele testului rapid cu urează.

Rezultate

Aspectele endoscopice produse de HP sunt polimorfe, de la aspectul cvasi-normal cu discret edem inflamator al mucoasei antrale, la aspectul de gastrită eritemato-exudativă cu mucoasa congestionată, granulară și cu eroziuni superficiale, până la mucoasa palidă de tip atrofic, cu vizualizarea vaselor din submucoasă.

Din punct de vedere histopatologic aspectele au fost de gastrită acută cu predominanța polimorfonuclearelor sau gastrită cu infiltrat inflamator limfoplasmocitar cronic.

Rezultatele studiului au fost următoarele:

din cei 57 de pacienți examinați, 39 au fost cu infecție HP prezentă și 18 fără infestație. Din cei 39 pacienți cu HP pozitiv majoritatea - 31 au fost etichetați din punct de vedere clinic cu SDNU de tip acut cu debut recent al simptomatologiei (de aproximativ 2 săptămâni) și cu aspect endoscopic de gastrită acută, superficială de tip B. Ceilalți 8 pacienți prezentau acuze dispeptice vechi deci cu SDNU cronic - cu aspect endoscopic de gastrită atrofică (fig. nr. 1).

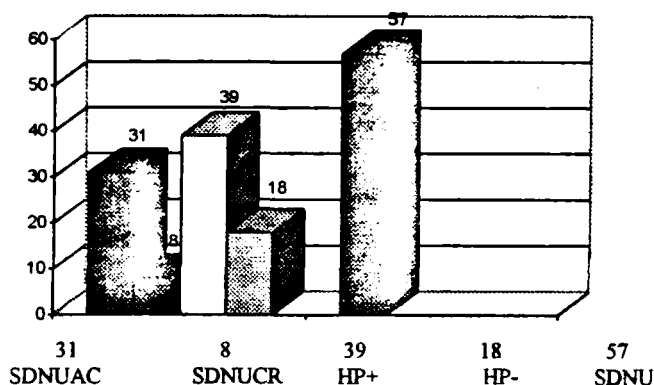


Fig.nr. 1: Rezultatele studiului

Discuții. Concluzii

În acest context, o primă concluzie este că infecția cu HP poate cauza simptome dispeptice atunci când infecția este recentă, cu corespondent endoscopic de gastrită superficială acută, mulți din acești pacienți fiind spitalizați de urgență cu diferite suspiciuni diagnostice.

Ceea ce este mai puțin sigur este dacă infecția cu HP este sau nu responsabilă de dispepsia cronică, sindrom întâlnit atât de frecvent în patologia gastroenterologică.

Este o primă observație a unui studiu care continuă, ne vor interesa mai în amănunt și corelațiile histopatologice și implicațiile terapeutice.

Bibliografie

- 1.Barbara L., Camilleri M., Corinaldesi R.: Definition and investigation of dyspepsia Dig. Dis. Sci. 1989, 34, 1277-1276;
- 2.Chesi R.: Symptoms in chronic non-specific duodenitis. Scand. J. Gastroenterol. 1982, 17, 84-87;
- 3.Deluca V.A.: No acid, no polyps. No "active gastritis". no dyspepsia. J.Clin. Gastroenterol. 1989, 11, 127-131;
- 4.Heading R.C.: Definitions of dyspepsia. Scand. J. Gastroenterol. 1991, 26, supl. 182, 1-6;
- 5.Marshall B.Y. et al.: Rapid urease test in the management of Campylobacter pylorides-associated gastritis. Amer.J. Gastroenterol. 1987, 82, 200-250;

6 *Rathbone B.Y. et al.*: Sistemic and local antibody responses to gastric H.P. in non-ulcer dyspepsia. GUT, 1986, 27, 642;

7 *Sitas F. et al.*: H.P. infection rates in relation to age and social class in a population of Welsh men. GUT, 1991, 32, 25-29;

8 *Tandon R.K., Pastakila B.*: Endoscopic and gastric secretory study of non-ulcer dyspepsia. Indian J. Med. Res. 1976, 64, 1807-1813;

9 *Thillanayagam A.V. et al.*: Diagnostic efficiency of an ultrarapid endoscopy room test for H.P. GUT, 1991, 32, 467-470;

10 *Vaira F. et al.*: Campylobacter Pylori and gastritis. Current Opinion in Gastroenterology, 1989, 5, 817-824.

HELICOBACTER PYLORI INFECTION, ENDOSCOPICALLY DEMONSTRATED, AND NON-ULCER DYSPEPSIA

Daniela Dobru, Miliana Pop

This is first step of a study finding out the relationship between H.P. and non-ulcer dyspepsia. The presence of H.P. was detected with the so-called "rapid test with urease" from the endoscopic biopsies. We traced the histopathological, endoscopic and clinical aspects of each patient.

A first conclusion was that H.P. infection may cause the dyspepsia syndrome when the infection is recent with histopathological, endoscopic signs of acute gastritis.

It is less known if the H.P. infection may be responsible for chronic dyspepsia, a very frequent symptom in gastroenterology.

Sosit la redactie: 23.11.1993

FORMA VASELOR DIN MELANOMUL MALIGN UVEAL - INDICATOR DE ORIENTARE ASUPRA TIPULUI CALLENDER AL TUMORII

Mihaela Mera, Marina Bărză***

*Disciplina de morfopatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca

**Institutul Oncologic Cluj-Napoca

Una din principalele probleme ale melanomului malign uveal (MMU) este găsirea unei metode de apreciere a tipului histologic de melanom cu scopul de a stabili prognoza, fără a se face enuclearea ochiului pentru examenul histopatologic al acestuia.

Clinic s-au încercat diferite metode de apreciere a prognosticului melanomului malign în funcție de locația tumorii (anterior-posterior), diametrul maxim al tumorii, contactul tumorii cu sclera etc., dar aceste metode s-au dovedit a fi de o valoare prognostică nesigură (1, 2, 5).

S-au încercat și metode clinico-histopatologice de punctii-biopsii cu ace fine, cu prelevarea de mici porțiuni de tumoare pentru diagnostic histopatologic, lăsând ochiul "in situ". Nici această metodă nu a fost edificatoare, ea putând doar diferenția un MMU de o metastază a unei tumori cu altă localizare.

În 1992 *Folberg* și colab. (1) publică un studiu în care se face corelație între forma vaselor sangvine din MMU și tipul histopatologic al acestuia. Fiecare formă de vas (din cele 9 descrise) corespunde unor tipuri histopatologice de melanoame.

Astfel, apare și posibilitatea inversă de aflare a tipului posibil histopatologic după forma vaselor din tumoare. Totodată este subliniat și faptul că forma vaselor din tumoare se modifică pe măsura evoluției tumorii, ea luând în timp aspecte corespunzătoare momentului de evoluție a tumorii.

Aceste idei au stat la baza lucrării noastre în efectuarea studiului practic al corelației vas - tip celular al MMU.

Material și metodă

Am luat în lucru 20 de blocuri de parafină cu ochi enucleat pentru MMU, pe care am efectuat colorația hematoxilină-eozină (HE) pentru determinarea tipului histologic de tumoare precum și impregnarea argentică Gomory pentru evidențierea fibrelor reticulare.

Pentru a urmări forma vaselor sangvine pe tumorile intens pigmentate, am procedat la depigmentarea lamelor cu permanganat de potasiu, apoi le-am colorat PAS, preparatele fiind examinate la microscop cu filtru verde, tehnici care evidențiază mai bine forma vaselor.

Tot pentru a evidenția forma vaselor am efectuat la 3 cazuri și tehnica imunohistochimică cu CD, marker al celulelor endoteliale.

Rezultate și discuții

Colorația HE a permis clasificarea cazurilor în funcție de tipul histopatologic după Callender modificat (3) după cum urmează: 5 cazuri tip fuziform A, 4 cazuri tip fuziform B, 5 cazuri tip epitelioid și 6 cazuri tip mixt.

Pigmentul melanic a fost prezent mai ales în celulele epiteloide ale tumorilor mixte.

Pe colorațiile PAS și prin marcaj cu CD, (acolo unde vasele au fost mai greu vizibile) s-au putut evidenția următoarele forme de vascularizație: normale, paralele, arcuiri, mele și rețea (după criteriile lui *Folberg* și colab.) (1).

1. **Forma normală:** tumoarea crește în jurul vaselor coroidale normale, fără a le compresa. Această formă apare într-o porțiune a tumorii conținută în apropierea membranei lui Bruch; vase coroidale dilatate la vârful tumorii care herniază prin membrana lui Bruch, care sunt datorate strangulării tumorii de către membrana lui Bruch.

2. **Forma silențioasă:** nu sunt demonstrate vase tumorale.

3. **Forma certă:** vasele sunt aranjate drept la întâmplare, neexistând ramificații între ele.

4. **Forma paralelă:** vase aranjate paralel între ele fără ramificații dichotomice sau legături încrucișate.

5. **Forma paralelă cu legături încrucișate:** vase paralele într-o formă reminiscentă de macaz de cale ferată.

6. **Arcuri:** curbe care au bucle incomplete (adică buclele nu sunt închise) fără încercarea de a obține secțiuni în serie prin tumoare pentru a determina dacă aceste arcuri devin complete în planuri mai profunde ale secțiunilor.

7. **Arcuri cu ramificații:** arcurile prezintă ramificații dichotomice.

8. **Bucle închise complet.** Prezența unei bucle închise este suficientă pentru evidențierea certă a prezenței acestei forme.

9. **Rețele:** bucle închise spate la spate. Prin definiție dacă sunt prezente rețele, buclele trebuie să fie prezente.

Folosind aceste criterii noi am găsit:

- forme vasculare normale cu vase coroidale largi necomprimate prin creșterea celulelor melanomului și o membrană vasculară subțire bazală (fig.nr.1);

- forme vasculare paralele care aveau vasele dispuse paralel între ele și prezentând încrucișări între ele (fig. nr. 2);

- forme arcuate care prezentau vase ce formau o structură circulară incompletă (fig. nr. 3);

- forme arcuate cu arcuri complete (fig. nr. 4);

- forme de rețele având arcuri închise spate la spate.

Luând în considerare vascularizația și tipul histopatologic am notat următoarea corelație: în tipurile fuziforme de tip A și B predomină vasele normale și paralele; în tipul epiteloïd predomină vasele inelare, circulare și rețulate iar în tipul mixt predomină vasele arcuate.

Datele publicate în literatura de specialitate (1) arată că MMU cu celule fuziforme conțin vase normale sau le turtesc, ele apărând paralele (paralele între ele și cu fasciculele de celule tumorale), MMU cu celule epiteloïde prezintă vase care au un aspect de arc, din cauză că în aceste tumori mult mai active, clonele de celule epiteloïde proliferază într-o formă nodulară care împinge vasele și acestea iau o formă arcuată

În formele celulare cele mai complexe de MMU (formele mixte) și aspectul vaselor este mai complex.



Fig.nr. 1: Melanom malign uveal fuziform tip B; colorat cu hematoxilină-eozină. Vase coroidale largi, necompensate

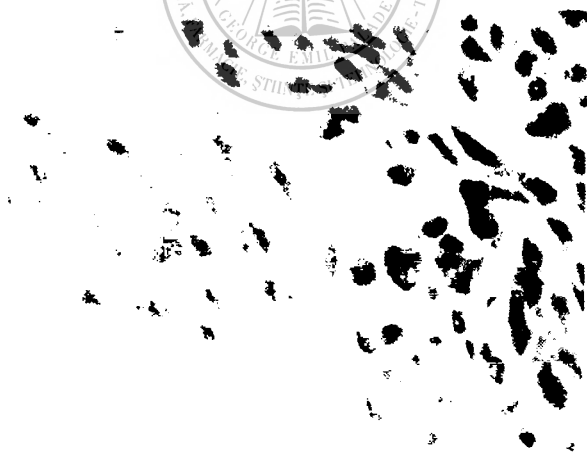


Fig nr. 2: Melanom malign uveal fuziform tip A; colorat cu hematoxilină-eozină. Vase dispuse paralel între ele, prezintă și încrucișări

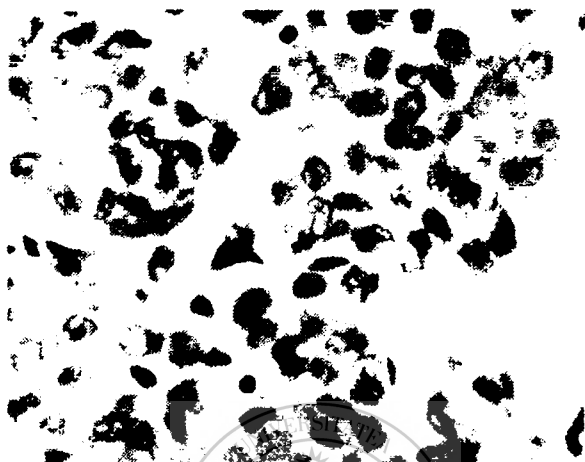


Fig.nr.3: Melanom malign uveal tip mixt, colorat cu hematoxină-eozină. Vase arcuate în zona epitelioidă a melanomului

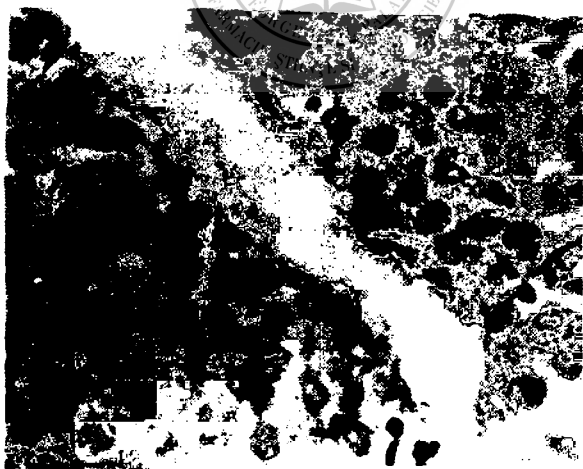


Fig.nr.4: Melanom malign tip epitelioid, colorat cu hematoxină-eozină. Vase ce formează arcuiri incomplete și complete (inele)

Studiul lui *Folberg* și colab. (1) este, după câte știm, primul studiu care leagă morfologia vascularizației tumorale cu comportamentul biologic al tumorii. Studiul lor sugerează că forma vasculară diferită poate reflecta stadiul progresiei tumorale a melanomului uveal. Forma "normală" este asociată cu un sfârșit favorabil. Dimpotrivă, prezența buclelor închise este asociată cu celulele epiteloidale și figuri mitotice care sunt prezicătoare ale unui sfârșit nefavorabil după enucleare. Astfel, într-un studiu preliminar, formațiuni de bucle vasculare închise reprezintă un marker al progresiei tumorii.

În 1994, *Rummelt* și colab. (5) comparând forma vasculară a corpului ciliar și nevii coroidali cu structura de microcirculație a melanomului malign arată că bolnavii cu melanoame care aveau același profil vascular ca și nevii prezintă o prognoză semnificativ mult mai favorabilă. Din contră, cei a căror melanom are altă formă vasculară decât cele arătate la nevi, mor prin metastaze ale melanomului. Intervalul dintre enucleare și moarte este semnificativ mai lung dacă tumoarea primară prezintă o microcirculație identică nebulii decât dacă acest profil de microcirculație lipsește.

La nivelul microscopului optic nevii conțin numai patru din cele nouă forme vasculare posibile după *Folberg*: vase normale, forme silențioase, vase carte și paralele.

În melanomul malign uveal prin progresia tumorii se formează vase noi dispuse în bucle închise.

Forma vaselor observată în melanomul uveal poate să nu fie prezentă în melanoamele cutanate care prezintă o mare diversitate morfologică (4).

Deși numărul de cazuri studiate a fost mic, s-a observat că unele din cele 9 vascularizări descrise de *Folberg* și colab. (1) sunt intricate în aceleași tumori. Din această cauză bazați pe rezultatele obținute, noi sugerăm că tipul histopatologic al MMU după *Callender* poate fi raportat la un număr mai mic de forme vasculare (în special 5) după cum urmează: normal, paralel, arcuat, inele, rețele.

Această sugestie are ca scop ușurarea tipizării vascularizației, care mărește aplicabilitatea practică.

Pornind de la faptul că oftalmologul cu ajutorul angiofluorografiei poate stabili tipul de vascularizație al tumorii, noi suntem de părere că se poate aprecia morfologia afecțiunii, și prin aceasta prognoza tumorii. Corelând tipurile histologice după *Callender* modificat cu un număr mai mic de forme vasculare, interpretarea oftalmologului este ușurată în stabilirea prognozei tumorii, în hotărârea momentului chirurgical.

Așa cum arată autorii, determinarea microvascularizației melanoamelor uveale este importantă pentru oftalmologul oncolog de a trata tumorile care au un comportament agresiv printr-o terapie adițională sau hiperterică suplimentară.

1. *Folberg R. et al.*: The morphologic characteristics of tumor blood vessels as a marker of tumor progression in primary human uveal melanoma. *Hum. Pathol.* 1992, 23, 1298-1305;
2. *McLean I.W.*: The biology of haematogenous metastases in human uveal malignant melanoma. *Virchows Archiv Pathol. Anat.* 1993, 442, 433-437;
3. *McLean I.W. et al.*: Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am. J. Ophthalmology*, 1983, 96, 502-509;
4. *Nakhleh E.R. et al.*: Morphologic diversity in malignant melanomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990, 93, 731-740;
5. *Rumelt V. et al.*: Microcirculation of melanocytic nevi and malignant melanomas of the ciliary body and choroid. A comparative histopathologic and ultrastructural study. *Ophthalmology*, 1994, 101, 718-727;

**VESSEL SHAPE IN MALIGNANT UVEAL MELANOMA - AN
INDICATOR FOR THE ORIENTATION
OF THE CALLENDER TUMOR TYPE**

Mihaela Mera, Marina Bărză

A practical study was carried out on 20 cases of uveal malignant melanoma (UMM) by studying the histological aspect (according to Callender's classification modified by McLean et al. in 1983) and the shape of the tumor vessels (according to Folberg 1992).

A correlation was reported in the literature between the histopathological type of UMM and the vascular aspect. *Folberg et al.* (1992) reported that a correlation exists between the histopathologic type of UMM and the aspect of the vascularization. *Folberg et al.* (1992) have reported that in the spindle cell UMM parallel or normal vessels prevail; in epitheloid shaped cell UMM arch- or ring-shaped vessels are prevalent; and in mixed MMU parallel, ring- and arch-shaped vessels and networks were noted. The present study aimed at simplifying the correlation between the histopathologic type and vascularization in 5 categories with an easier applicability in the ophthalmologic practice.

Key words: uveal malignant melanoma, histopathologic type, vascularization.

Sosit la redacție: 09.01.1996

PROBLEME ACTUALE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

CONSIDERAȚII PRIVIND FACTORII DE RISC ÎN APARIȚIA NARCOMANIEI ÎN ROMÂNIA

Evelyn Farkas, E. Cs. Joanicovics

Disciplina de sănătate publică
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

După anul 1989 România se confruntă tot mai acut cu o nouă problemă: traficul și consumul de droguri.

Fenomenul global a fost descris în literatura de specialitate încă în anul 1960, sub denumirea de *epidemie psihosocială*.

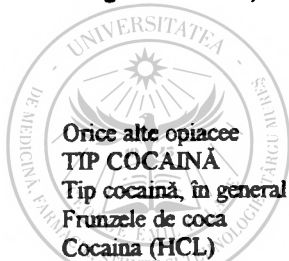
O.N.U. și O.M.S. dețin date concludente privind acest fenomen numai la țările raportoare. În România nu se cunoaște numărul celor care utilizează droguri nici măcar cu aproximație, în timp ce în țări ca S.U.A., Austria, Franța, Canada, Marea Britanie, fosta Republică Federală Germană, fosta Cehoslovacie, fosta Iugoslavie, Polonia, fosta R.D.G., fosta Uniunea Sovietică, Ungaria au existat și există date orientative privind acest fenomen cu evoluție ascendentă alarmantă (2, 3, 5, 7).

O.M.S.-ul identifică 10 mari grupe de substanțe sub denumirea de droguri (1):

Codul	Drogul
0-09	ALCOOLUL
0	Alcoolul, în general
00	Berea
01	Vinul
02	Băuturile tari, lichioruri, aperitive
03	
04	
05	
06	
07	

Codul	Drogul
08	Alcoolul, altele
09	Alcoolul, nespecificat
1-19	TUTUNUL
1	Tutunul, în general
10	Țigaretele
11	Țigările
12	Pipa (trabucul)
13	
14	
15	
16	
17	
18	Tabacul, altele
19	Tabacul, nespecificat
1-29	CANNABIS
2	Cannabis, în general
20	Bhang, "băutura" de cannabis
21	Hașiș, charas
22	Uleiul de hașiș
23	Marihuana, ganja, kief
24	Tetrahydrocannabinol (THC)
25	
26	
27	
28	Cannabis, altele
29	Cannabis, nespecificat
3-39	HALUCINOGENELE
3	Tip de halucinogen, în general
30	Dietiltryptamina (DET)
31	Dimetiltryptamina (DMT)
32	Dipropyltryptamina
33	Lysergid (LSD)
34	Psilocybin
35	Mescalina, Peyot
36	Fencyolidin
37	
38	Halucinogene, altele
39	Halucinogene, nespecificate

4-49	BARBITURICE, ALTE SEDATIVE, TRANCHILIZANTE
4	Barbiturice, sedative și tranchilizante, în general
40	Barbiturice
41	Sedative non-barbiturice
42	Tranchilizante minore (Diazepam, Valium)
43	Tranchilizante majore
5-59	TIP MORFINE (OPIACEE)
5	Tip morfine (opiacce), în general
50	Guma de opiu
51	Preparate de opiu
52	Heroina
53	Derivatele de opiu
54	Opioidede (incluzând narcoticete analgezice sintetice)
55	
56	
57	
58	
59	Orice alte opiacce
6-69	TIP COCAINĂ
6	Tip cocaină, în general
60	Frunzele de coca
61	Cocaina (HCL)
62	Pasta de coca (sulfat)
63	
64	
65	
66	
67	
68	Derivatele de cocaină, altele
69	Derivate de cocaină, nespecificate
7-79	TIP AMFETAMINĂ
7	Tip amfetamină, în general
70	Amfetamina
71	Dexamfetamina
72	Metamfetamina
73	Metilfenidatul
74	Fenmetrazina
75	Catina (khat, qat, myrra)



76	
77	
78	Amfetamine și psihostimulante. altele
79	Amfetamine și psihostimulante, nespecificate
8-89	ANTIDEPRESIVE
8	Antidepresive, în general
80	Izocarboxazidul
81	Fenelzina
82	Tranilcipromina
83	Inhibitor de MAO
84	Tiotixena
85	
86	
87	
88	Antidepresive, altele
89	Antidepresive, nespecificate
9-99	ALTE DROGURI
9	Alte amestecuri sau substanțe nespecificate
90	Inhalanți, solvenți volatili, substanțe adezive, hidrocarbonați
91	Inhalanți specifici (chimici)
92	Inhalanți, produse specifice
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	

Factorii care pot contribui la apariția narcomaniei, se pot grupa în trei categorii, după cum urmează (adaptat după *Vabrik*) (7):

- Factorii legați de personalitate
 - factori genetici
 - mediul (familiar) în prima copilărie
 - personalitate premorbidă
 - dezvoltare sexuală
 - situații actuale de stres
 - pretențiile anturajului privind comportamentul
- Factorii legați de mediul social

- situația familială
 - ocupația
 - situația materială
 - statutul social
 - situația juridică
 - religia (secte)
 - atitudinea privind drogurile
 - convingere de către anturaj
 - modă
 - obiceiuri privind consumul de droguri
3. Factorii legați de proprietățile drogului
- modul de administrare, doza
 - accesibilitatea drogului
 - timpul de acțiune
 - obișnuință
 - reacții individuale

PROPUNERI:

Ținând seama de cele de mai sus, propunem următoarele:

1. Elaborarea unui program de educație sanitară cu conținut adecvat pentru instituțiile de învățământ primar, gimnazial și superior, precum și pentru angajații unor unități industriale, care utilizează în procesul de producție hidrocarburi, solvenți organici, substanțe adezive (4, 6).

2. Organizarea unui sistem de instituții antidrog, de profilaxie primară, secundară și terțiară, incluzând și linii telefonice S.O.S., în special pentru categorii cu risc (adolescenți, șomeri etc.) (7).

3. Intervenția Societății Române de Medicina Muncii pe lângă I.L.O. în vederea conceperii unui regim special privind vânzarea, stocarea și manipulara substanțelor din diferite ramuri industriale, care pot fi utilizate ca droguri.

4. Elaborarea unei legislații antidrog moderne, în colaborare cu forurile internaționale competente (8).

5. Asigurarea de locuri de muncă cu salarii corespunzătoare, pentru ca unele categorii sociale să nu fie nevoite să recurgă la surse de venit ilicite, sub formă de trafic de droguri (8).

6. Înființarea unor organizații nonguvernamentale antidrog (8).

7. Asigurarea unor surse financiare din bugetul Ministerului Sănătății pentru realizarea unora din propunerile de mai sus.

Bibliografie

1. Arif A. et al.: Drug Dependence; A Methodology for Evaluating Treatment and Rehabilitation, W.H.O., Geneva, 1987;

2. *Cousineau D., Grenier J.L., Allard D.*: Violence et consommation de drogues illicites chez les adolescents du Quebec; Canadian Family Physician, vol. 40, April 1994, 703-707;

3. *Dienes S.*: Munkaorvostan, Egyetemi jegyzet. Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, 1981;

4. *Laaser U. et al.*: Prävention und Gesundheitserziehung, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1987;

5. *Niculescu T.*: Manual de patologie profesională; vol. I, Editura Medicală, București, 1985;

6. *Osztár J.*: Negyedéves orvostanhallgatók ismeretei és véleményei a kábítószer-problémák témakörében; Egészségnevelés, 1994, 35, 104-109;

7. *Vabrik L.*: A bódulat csapdájában, Tankönyvkiadó, Budapest, 1989;

8. ***: Drug control; BASIS-INFO, 5- 1996.

CONSIDERATIONS UPON THE RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF THE DRUG DEPENDENCE IN ROMANIA

Evelyn Farkas, E. Cs. Joanovics

After 1989, Romania is confronted with the psychosocial epidemic of the traffic and consumption of drugs.

The W.H.O. identifies 10 great groups of drugs, some of them having an important role in the productive process of industrial work (volatile solvents, glue, hydrocarbons).

The factors contributing to the development of drug dependence are connecting with the personality of consumers, the social environment and the properties of drugs.

The authors suggest some preventive actions in order to reduce drug dependence in our country, as:

1) the development of a new health education system, in schools and factories;

2) the foundation of specific medical units;

3) the intervention of the Romanian Association for Occupational Health at the I.L.O., for the regulation of using, transporting and stocking volatile solvents, glue and hydrocarbons in the industry.

Sosit la redactie: 13.10.1995

SÚLYOS IDEGGYÓGYÁSZATI TŰNETEKSEL JÁRÓ TRICHINOSIS RITKA ESETE

Bakos Paula*, Gáspár I.**

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem

* Fertőzőbetegségek Tanszéke

** Ideggyógyászati Tanszék

A trichinosis elterjedt betegség, szinte az egész földkerekségen ismert. Gyakorisága bizonyos étkezési szokásokkal kapcsolatos (nyers vagy gyengén hőkezelt ételek fogyasztása). Az utóbbi időben országunkban is megnövekedett a megbetegedések száma, járványos góccok formájában. A marosvásárhelyi I.sz. Fertőzőbetegségek Klinikáján 1993. jan. 1 - 1994. apr. 30 között 110 beteget kezeltünk. Tanulságosnak véljük a súlyos ideggyógyászati tünetekkel járó alábbi esetet.

Esetismertetés. II. 39 éves férfibeteg, kórlapszám 3/1994, családi gócból ered. Saját nevelésű disznó húsból fogyasztott. Betegsége 1993. dec. 14-én kezdődött, 10 nappal a disznóhús fogyasztása után, 3 napig tartó hasmenéssel. Majd 48 óra múlva láza 39°C, erős, általános izomfájdalomra, bitemporális fejfájásra panaszkodott, arca, szemhéja duzzadt lett, bőrén erősen viszkető kiütés jelentkezett. 11.000-es leukocitózisa, 49%-os eozinofiliája, az említett tünetekkel egybevetve, trichinosis gyanúját kelthették. A területi kórház infektológiai osztályán kezelték, napi 2 x 100 mg Mebendazolal. A beteg állapota javult, 3 nap után, kezelőorvosa tanácsa ellenére, otthonába távozott. Néhány nap múlva, 1994. jan. 2-án, ambulanciánkon jelentkezett felvétel végett. Az elesett, rossz általános állapotú beteg erős, lüktető fejfájásra, nagyfokú, általános izomfájdalomra, fájdalmas izomfeszülésre, gyengeségre panaszkodott. Obnubilált, bradipszihés, bradilaliás volt. Felvételi státusában a következőket észleltük: láztalan, bőre erősen sápadt, szemkötőhártyája belővelt, ödémája, bőrkütsése nem volt, garatképletek enyhén belővelték, nyelve bevont, lehelete bűzös, szívhangok enyhén tompultak, ritmusosak, radiális pulzus jól tapintható, érelőkesszám 80/min, RR:105/70 Hgmm, a has szabad, jól betapintható, normális bélműködés, máj, lép nem tapintható, vizelet inkontinencia, tarkója

kötött, baloldali centrális facialis parézis, bal felső és alsó végtag parézis, csont-reflexek baloldalon kifejezettebbek, kóros reflexek nem válthatók ki, járása bizonytalan, egyensúlyzavar nélkül. Laboratóriumi leletek: vvt. süllyedési sebessége enyhén felgyorsult, 33 mm/o, L: 11.900, 25% eozinofília, máj és vese funkció paraméterei normálisak, vércukor normális. laktodehidrogenaze (LDH): 780 E/l (N: 0-450 E/l), kreatinkináz (CK): 447,7 E/l (N: 24-195 E/l). Egyéb vizsgálatok: Szemfenék: j.o. normális, b.o. szuperonazálisan enyhén elmosódott. Cerebroszpinális likvor (CSL): tiszta, nagy nyomással ürül, fehérje- és sejtszaporulat nélkül, a mellkas radiológiai vizsgálata nem mutatott elváltozást. EKG: szinuszritmus, elülső baloldali szarblokk miatt balratolt QRS tengely, kamrai ES (paraszisztole?), diffúz repolarizációs zavarok, főként anterolaterálisan, melyek idült ischemiás cardiopátiára utalnak. Következtetés: a járványtani adatok, a klinikai vizsgálat, valamint a laboratóriumi vizsgálat leletei agyvérző- és gerincvelőérintettséggel járó trichimosis mellett szólnak. Az EKG elváltozások idült koronáropátiát valószínűsítene, melyre, feltételeesen rátevérdtek a parazitás fertőzés okozta elváltozások. Thiabendazol kezeléshben részesült 5 napon át, melyhez kortikoterápiát és vízajtókezelést társítottunk. kalciumkészítmények és B vitaminok mellett. A kezelés 3-ik napján tudata feltisztult. intrakranialis feszülésre panaszzkodott, kifejezett fejfájás nélkül, mely a következő napokban fokozatosan megszűnt. A 8-ik naptól kezdve vizezési panaszai is megszűntek. Ugyanakkor, ideggyögvászati szakkvizsgálattal enyhe baloldali hemiparézis tünetei láthatók, a csont-in reflexek kifejezettebbek, a pupillák szimmetrikusak, mindkét oldalon renyhebb fényreakció. EEG: delta-teta szubalfa monomorf alaritmus. jobboldalon kifejezettebb, mint baloldalon, hyperpnoe nem változtatja. A tünetek toxikus ödéma jelenlétére utalnak. A kezelés fő célására a hemiparézis fokozatosan elűnt. A kezelés 19-ik napján végzett neurológiai vizsgálat alkalmával nincsenek fizikális elváltozások, az EEG negatív, a beteg kisfokú fáradékonyásra panaszzkodik, vvt. süllyedési sebessége 6 mm/h, leukocitaszám normális, a vérkép normális minőségi eloszlású, LDH: 120 E/l, CK: 34 E/l.

Megbeszeles

A típusos tünetekben megnyilvánuló megbetegedés felismerése nem utkózik különösebb nehézségbe. Nemspecifikus neurológiai tünetek - fejfájás, esetenként apátia, zavartság, meningizmus - velejárói a szokványos, klasszikus kórképnak (4,5). Neurológiai góctünetek viszonylag ritkán jelentkeznek. Kiváltó oka az allergiás kapillaritisz miatti agyödéma és következményes agyi ischémia. Az allergiás kapillaritisz jelenlétét *Alvarez és Fourrestie* (1,3) székies anyagon végzett vizsgálatokkal támasztották alá. E megállapítás mellett szól ugyanakkor a kortikoterápia jótékony hatása is (1,3,5). Minél masszívabb a fertőzés, annál korábban jelentkeznek a tünetek, kevésbé a betegség kezdete után, más szervek érintettségére utaló tünetekkel együtt. Esetünkben feltételezhető, de nem bizonyítható, a miokardium aktuális lézija.

A leírt EKG elváltozások időült ischemias cardiopátiára utalnak. *Fourestre* (3) véleménye szerint a nagyfokú hipereozinofília főként idegrendszeri és miokardiális érintettség eseteiben fordul elő.

Căruntu (2) véleménye szerint a késői szak tüneteinek kezelésére elegendő a kortikoterápia, ugyanis a piperazin származékok és a thiabendazol csak az intestinális szakban hatnak, később hatásuk minimalis vagy hatástalanok (2,4). A betegség második szakában a dietilcarbamazin (*Loxuran*) adása javallt, mert behatol a cisztába és elpusztítja a lárvát. Betegünk, kortikoterápia mellett, dietilcarbamazin hiányában, 5 napos thiabendazol kúrában részesült. Klinikai tünetei, a biológiai paraméterek, valamint az EEG-n észlelt elváltozások gyorsan javultak. Ápolása 19-dik napján otthonába távoztott.

Az irodalomban halálos kimenetelű neurológiai esetek is ismertek (1,3).

Irodalom

1. *Alvarez-Chacon R. és mtsai*: Trichinosis en el niño. Informe de 8 casos. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex., 1992, 49, 286-190;
2. *Căruntu Fl. A. és mtsai*: Considerații asupra unui caz de encefalită acută severă cu hemiplegie dreaptă regresivă trichinelozică. Viața Medicală, 1989, 36, 415-416;
3. *Fourestre V. és mtsai*: Neurotrichinosis. A cerebrovascular disease associated with myocardial injury and hypereosinophilia. Brain, 1993, 116 (Pt3), 603-616;
4. *Nitulescu V., Gherman I.*: Parazitologie clinică, Ed. Medicală, București, 1986;
5. *Voiculescu M. Gh.*: Boli Infecțioase, vol. II, Ed. Medicală, București, 1990.

CONSIDERATIONS ABOUT A SEVERE CASE OF TRICHINOSIS INVOLVING THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Paula Bakos, I. Gáspár

A severe case of trichinosis is presented, being associated with clinical symptoms of the central nervous system's damage: sensory changes, left hemiparesis, urinary incontinence.

The diagnosis was established under epidemiological, clinical and significant laboratory findings.

The evolution was favorable, with complete recovery, under antiparasitic treatment and therapy with corticoids.

A szerkesztőségbe érkezett: 1995. április 28.-án.

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

COMPOZITELE - ALTERNATIVĂ A OBTURAȚIILOR CU AMALGAM

Mariana Păcurar, Șt. Bacskay*

Disciplina de pedodontie-ortodontie

*Disciplina de odontologie și parodontologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Cerințele estetice actuale în stomatologie, presupun renunțarea la amalgam, care pe lângă controversatul efect toxic asupra organismului pacienților și personalului medical, are și reacții ecologice nocive și înlocuirea acestuia cu materiale fizionomice.

Inlay-urile realizate din porțelan, pe lângă proprietățile estetice deosebite, sunt foarte apreciate și pentru rezistența bună la abraziune și în mediul bucal, prezentând un coeficient de dilatare cu al smalțului, ceea ce asigură satisfacerea celor mai pretentioase dorințe ale pacienților. În tehnologia de prelucrare dificilă și prețul de cost ridicat a determinat noi cercetări pentru găsirea unui material ideal folosit la obturația și refacerea coronară a dinților posteriori.

Calitățile pe care trebuie să le îndeplinească un astfel de material sunt:

- prelucrare ușoară;
- adeziune bună la smalț și dentină;
- efect fizionomic;
- efect cariostatic;
- coeficient de contracție scăzut;
- costul și durata în timp similare cu amalgamele.

Material și metodă

Am ales un material compozit de tip posterior: Helio Molar, cu ajutorul căruia am realizat inlay-uri pe molari prin două metode: metoda directă, în cavitatea bucală și metoda indirectă cu ajutorul laboratorului de tehnică dentară.

În metoda directă am folosit tehnica adezivă ce presupune parcurgerea următorilor timpi:

- escavarea selectivă a cariei dentinare;
 - prepararea convexă a marginilor smalțului;
 - realizarea unor pereți dentinari scurți și dreți;
 - legătura materialului cu smalțul și dentina se obține prin polimerizarea stratificată "increment tehnic";
 - contracția primară din timpul polimerizării e atenuată cu ajutorul adezivilor ce sunt substanțe bifile conținute în material.
- Acțiunea acestor adezivi bivalenți constă în:
- îndepărtează smear-layer-ul;
 - penetrează spre dentina intertubulară realizând canalicule retentive;
 - descoperă rețeaua colagenică;
 - creează structuri ionice (ioni de hidrogen în substanța organică și ioni de calciu și fosfat în apatită);
 - pregătesc dentina pentru a primi materialul de obturație, prin îmbogățirea suprafeței dentinare cu grupări metacrilice.

Metoda indirectă de realizare a inlay-ului cuprinde următorii timpi:

- se ia amprenta, după prepararea cavității și se toarnă cu un silicon tare;
- modelul se secționează în laborator, astfel încât marginile gingivale să poată fi modelate corect;
- se face o probă în cavitatea bucală, cu mențiunea că unghiurile anterioare de întâlnire se rotunjesc;
- cavitățile profunde se căptușesc cu materiale pe bază de hidroxid de calciu;
- pereții cavității se lustruiesc cu un diamant fin pentru o bună închidere marginală;
- inlay-ul se fixează cu un material fotopolimerizabil, iar surplusul se îndepărtează cu freze á finir.

ACTIVITĂȚI STOMATOLOGICE	AMALGAME	IN LOC DE AMALGAM	ALTERNATIVA AMALGAMELOR			
	Non-gumă-3	Compozer	Compozit	Porțelan	Metale-ceramic	Metale (bar)
1. Sigilare						
2. Sigilare Margiei						
3. Obt. adezive în cavit. cl. III, IV						
4. Obt. adezive în cavit. cl. V						
5. Obt. adezive în cavit. cl. I, II						
6. Obt. convenționale cl. V						
7. Obt. convenționale cl. I, II						
8. Inlay						
9. Overlay						
10. Coroane parțiale						
11. Puzi						

Fig.nr. 1: Indicațiile diferitelor tipuri de materiale utilizate în stomatologie

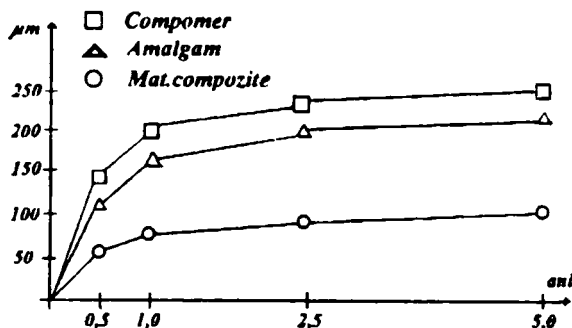


Fig.nr. 2: Variația abraziunii în timp

Rezultate, discuții

Privind comparativ cele două metode, se poate aprecia că metoda directă este mai rapidă, însă metoda indirectă este mai sigură, deoarece elimină o parte din deficiențele compozitelor: închiderea marginală deficitară, modelarea necorespunzătoare a feței ocluzale.

De curând a apărut un nou material COMPOMETRUL, ca o alternativă a amalgamului pe dinții posteriori, care este o combinație reușită dintre cimenturile glass ionomer și materialele compozite. La compomer, priza este asigurată printr-un adeziv care compensează contracția inițială, iar ioni de fluor eliberați de ionomer asigură un efect carioprofilactic și o închidere marginală bună printr-o expansiune secundară.

Concluzii

1. În viitor, compozitele vor ocupa o pondere tot mai mare în actele terapeutice de refacere a dinților posteriori, așa cum rezultă și din fig.nr.1 (după Lutz și Krejci).

2. O posibilă alternativă o reprezintă compomerii, deși gradul de abraziune în timp e mai mare decât la compozite, însă efectul carioprofilactic va impune compomerii în stomatologia infantilă (fig.nr.2).

3. Fără a avea pretenția unei experiențe de durată, putem afirma că inlay-urile realizate prin metoda indirectă prezintă o serie de avantaje, față de cele realizate prin metoda directă, singurul inconvenient fiind o realizare mai laborioasă cu o durată de timp mai mare.

Bibliografie

1. Bratu D., Mikulik L., Munteanu D.: Tehnici adezive în stomatologie Editura Facla, Timișoara, 1982, 136-138;

2. Craig R.G.: Selected Properties of Dental Composites. J.Dent. Res May 1990, 58, 154-160;

3. Grützner A.E.: A Prisma APH mint az amalgamtömések alternatív lehetősége. Magyar Fogorvos (1989), 3, 18-19.

COMPOSITES - AN ALTERNATIVE FOR AMALGAM OBTURATIONS

Mariana Păcurar, Șt. Bocskay

Answering the patients' current requests for esthetical obturations in the molars, too, many companies produce a large variety of composites suitable for the posterior teeth (e.g. Heliomolar, produced by Vivadent).

However, these composites present some defects, as it follows:

- colour instability;
- little resistance to abrasion;
- bad marginal connection because of the contraction.

This is the background on which a new composite appears: the compomer, which is a fact a mixture of glass ionomer cements and resin composites.

The compomer's polymerization is assured by an autopolymerising adhesive which compensates the initial retraction of the obturation material and the freed flourides contribute to the cariopreventive action.

The authors present the two alternatives of composite usage on the posterior teeth: the direct one in the oral cavity and the indirect one by creating in-lay in the laboratory, showing the advantages and the limits of physiognomical obturations in the posterior teeth.

Sosit la redacție: 17.11.1995

PROBLEME DE FARMACIE

STUDIUL CROMATOGRAFIC PE STRAT SUBȚIRE ȘI SPECTROFOTOMETRIC AL EXTRACTELOR DE RĂDĂCINI ȘI FRUNZE ALE SPECIILOR DE STACHYS

Silvia Dușa, Olga Stana, Isabella Foris, C. Csedő*

Disciplina de chimie analitică

*Disciplina de farmacognozie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Speciile *Stachys* au fost utilizate încă din antichitate, de vechii greci, egipteni și în Roma Antică.

Plantele sunt utilizate ca atare, ca ceai și ca distilat.

În Franța și în Mexic este oficială ca *Herba betonica*.

În țara noastră este utilizată în medicina populară sub diferite denumiri ca: vindecuța, buruiana de tăietură, iarba bubii, iarbă de rană, iarba tâlharului etc.

În prezenta lucrare sunt prezentate câteva rezultate practice privind conținutul în flavone și polifenoli de tip acid cafeic al speciilor de *Stachys*, și anume *Stachys lanata*, *Stachys officinalis*, *Stachys grandiflora* și *Stachys germanica*.

Plantele au fost recolate din grădina de plante medicinale din Târgu-Mureș.

Material și metodă

Ca material de studiu s-au folosit rădăcinile și frunzele speciilor de *Stachys* enumerate mai sus. Recoltarea plantelor a fost făcută spre sfârșitul perioadei de vegetație pentru rădăcini și diferite perioade ale anului pentru frunze.

Extragerea principiilor active s-a făcut conform F.R.X. (5).

Cromatogramele pe strat subțire s-au obținut pe plăci silicagel 60F-254 Merck, dezvoltantul utilizat fiind CHCl_3 : CH_3COOH 98%: H_2O în proporție de 50:42:8.

Probele au fost aplicate cu micropipete.

Substanțele etalon folosite au fost acidul cafeic, hiperozida, scopoletina, pirogarolul.

Determinarea cantitativă a o-dihidroxifenolilor s-a realizat prin spectrofotometrie în vizibil, folosind ca etalon acidul cafeic cu reactivul Arnou (4) la $\lambda = 500$ nm, și în UV la $\lambda = 290$ nm.

Determinarea spectrofotometrică a flavonoidelor s-a realizat prin spectrofotometrie în vizibil, cu $AlCl_3$ în prezență de acetat de sodiu, la $\lambda = 430$ nm.

Spectrele au fost înregistrate cu un Specord UV-Vis.

Rezultate și discuții

Separările cromatografice (fig.nr.1 și 2) indică prezența unui număr mare de componenți, atât pe cromatogramele identificate în vizibil cât și în UV, mai ales în cadrul speciei *Stachys lanata* (10) și *Stachys germanica* (8).

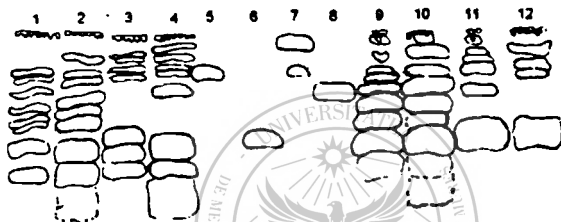


Fig.nr. 1: Cromatogramele extractelor alcoolice, identificare cu $FeCl_3$, soluție metanolică 1-2%. 1. *S. lanata* frunză; 2. *S. lanata* rădăcină; 3. *S. officinalis* frunză; 4. *S. officinalis* rădăcină; 5. Acid cafeic; 6. Hiperozida; 7. Scopoletin; 8. Pirogaroi; 9. *S. germanica* frunză; 10. *S. germanica* rădăcină; 11. *S. grandiflora* frunză; 12. *S. grandiflora* rădăcină.

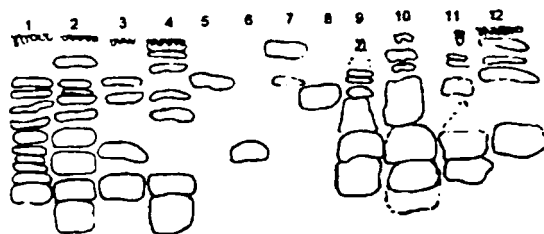


Fig.nr. 2: Cromatogramele extractelor alcoolice, identificare în UV $\lambda = 365$ nm. 1. *S. lanata* frunză; 2. *S. lanata* rădăcină; 3. *S. officinalis* frunză; 4. *S. officinalis* rădăcină; 5. Acid cafeic; 6. Hiperozida; 7. Scopoletin; 8. Pirogarol; 9. *S. germanica* frunză; 10. *S. germanica* rădăcină; 11. *S. grandiflora* frunză; 12. *S. grandiflora* rădăcină.

Ca substanțe de referință s-au folosit: acidul cafeic ($R_f = 0.80$), hiperozida (0.48), scopoletina (0.92), pirogarol (0.73). După R_f culoarea spoturilor și fluorescență s-a identificat prezența acidului cafeic (polifenoli de tip acid cafeic) în rădăcinile de *S.lanata* și *S.grandiflora*, iar hiperozida la toate speciile studiate.

Stabilirea conținutului în polifenoli precum și în flavonoide s-a realizat prin metoda spectrofotometrică în vizibil și UV. Curbele de absorbție înregistrate la $\lambda = 500$ nm pentru acidul cafeic sunt redată în fig nr.3.

Din extincțiile obținute s-a construit curba de etalonare $E = f(c)$. Prin calcule de corelație s-a stabilit ecuația liniei de regresie:

$$c_{mg/ml} = 0.464 E - 0.0328 \quad (1)$$

$$n = 8 \quad r = 0.996 \quad S_0 = 0.0097$$

în care c reprezintă numărul de miligrame de acid cafeic în volumul probei măsurate, iar E extincția.

Din datele experimentale rezultă că legea Lambert-Beer se respectă în intervalul de concentrații 0.075-0.4 mg/ml. Efectuând dozarea o-dihidroxifenolilor din extractele obținute prin aceeași metodă se obțin curbele de absorbție redată în fig.nr.4.

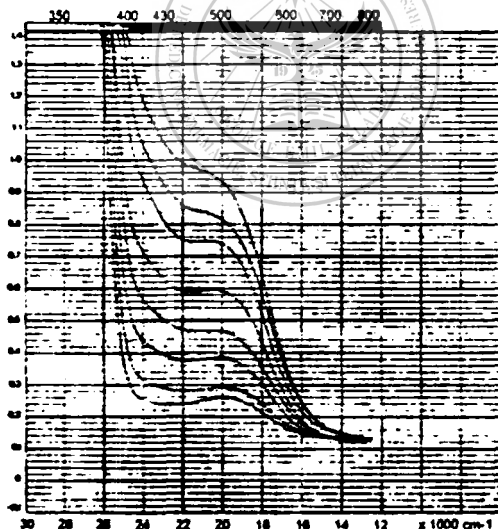


Fig.nr.3: Curbele de absorbție ale acidului cafeic între 0.10 și 0.45 mg/ml.

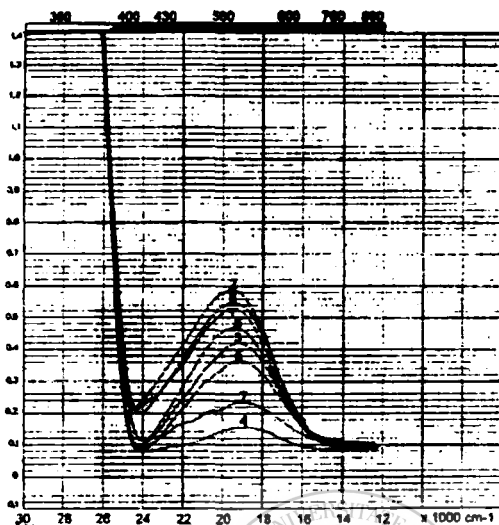


Fig.nr.4: Curbele de absorbție ale polifenolilor de tip acid cafeic din speciile de *Stachis* (pentru repere, vezi tabelul nr.1).

Extincțiile citite pe curbe, introduse în ecuația (1) permit calcularea directă a concentrațiilor de polifenoli din probele analizate. Aplicând corecțiile de diluție se poate exprima conținutul procentual în o-dihidroxifenoli; valorile obținute sunt redată în tabelul nr.1.

Conținutul cel mai mare în o-dihidroxifenoli s-a înregistrat la *S. lanata*.

Dozarea spectrofotometrică în UV a o-dihidroxifenolilor de tip acid cafeic se poate realiza prin fotometrarea soluțiilor alcoolice la $\lambda = 290$ nm.

Curba etalon pentru acidul cafeic este redată în fig.nr.5, ecuația dreptei de regresie având expresia:

$$C_{mg/ml} = 0.254 E - 0.0156 \quad (2)$$

$$n = 6 \quad r = 0.970 \quad S_0 = 0.0309$$

indică o bună corelație între concentrație și extincție pe domeniul de concentrații 0.05-0.4 mg/ml

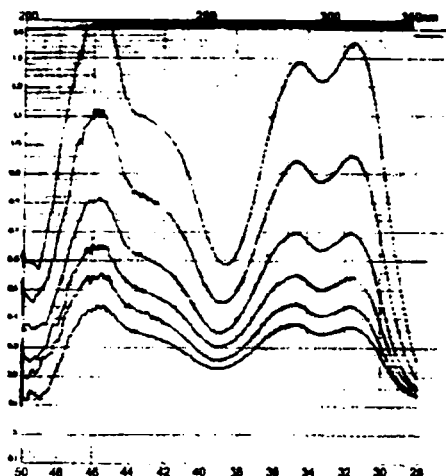


Fig.nr.5: Curbele de absorbție în UV ale acidului cafeic între 0.10 și 0.35 mg/ml.

Curbele de absorbție pentru extractele alcoolice din frunzele și rădăcinile speciilor studiate sunt redată în fig.nr.6.

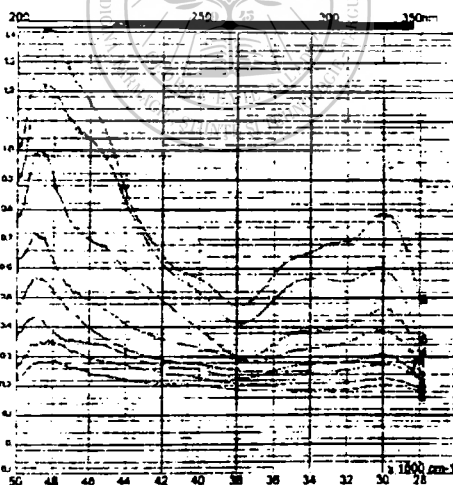


Fig.nr.6: Curbele de absorbție în UV ale extractelor alcoolice ale speciilor de Stachys (pentru repere vezi tabelul nr.1).

Conținutul procentual în polifenoli (tabelul nr.1) indică valori diferite de cele obținute prin spectrofotometria în vizibil, conținutul cel mai mare fiind în rădăcinile de *S. grandiflora* (4.13%), *S. germanica* (4.60%).

Determinarea spectrofotometrică a flavonoidelor s-a realizat în vizibil cu $AlCl_3$ în prezență de acetat de sodiu (1, 3, 5). Ca substanță etalon s-a folosit rutozidul. Curba de absorbție pentru rutozid este redată în fig.nr.7, iar pentru extractele alcoolice din speciile studiate este redată în fig.nr.8.

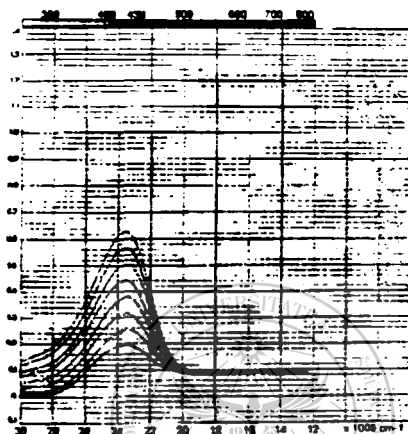


Fig.nr.7: Curbele de absorbție ale rutozidului între 0.10 și 0.45 mg/ml.

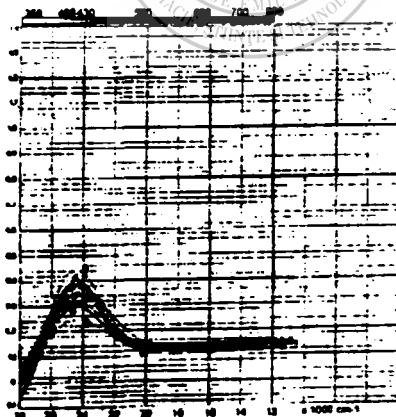


Fig.nr.8 Curbele de absorbție ale flavonoidelor din speciile de *Stachys* (pentru repere vezi tabelul nr.1).

$$C_{mg/ml} = 0.833 E - 0.0660 \quad (3)$$

$$n = 8$$

$$r = 1.000$$

$$S_0 = 0.0096$$

Indică o dependență lineară între concentrație și extincție, legea Lambert-Beer fiind respectată. Fotometrarea s-a făcut la $\lambda = 430$ nm, față de o probă oarbă.

Conținutul de flavonoide este prezentat în tabelul nr.1. Cel mai mare conținut de flavonoide al speciilor studiate îl prezintă *S.lanata* și *S.officinalis* (3.34%), *S.grandiflora* frunze (3.23%), *S.germanica* rădăcini 3.76%).

Tabelul nr.1

Conținutul în o-dihidroxifenoli și flavonoide al extractelor

Specia	o-dihidroxifenoli Flavone			
	Spectrofotometrie	Vis	UV	Vis
1. <i>S.lanata</i>	frunze	3.30	2.50	3.03
2. <i>S.lanata</i>	rădăcini	3.00	1.60	3.13
3. <i>S.officinalis</i>	frunze	2.00	1.30	1.67
4. <i>S.officinalis</i>	rădăcini	0.94	3.40	3.34
5. <i>S.grandiflora</i>	frunze	2.10	1.10	3.24
6. <i>S.grandiflora</i>	rădăcini	2.30	4.13	2.40
7. <i>S.germanica</i>	frunze	0.93	1.97	2.40
8. <i>S.germanica</i>	rădăcini	2.70	4.60	3.76

Concluzii

Din studiul cromatografic și spectrofotometric al extractelor celor patru specii de *Stachys* se desprind următoarele:

1. Cromatografia pe strat subțire a indicat prezența unui număr mare de fracțiuni în fiecare specie. Cele mai multe fracțiuni s-au evidențiat în specia *S.lanata*.

2. Din fracțiunile separate s-au indicat cu certitudine polifenoli de tip acid cafeic și flavonoide de tip hiperosid.

3. Compoziția în polifenoli de tip acid cafeic și hiperosid este asemănătoare pentru toate speciile studiate.

4. Metoda spectrofotometrică în vizibil și UV pentru determinarea o-dihidroxifenolilor este adecvată și reproductibilă, permitând o evaluare cantitativă a conținutului în acești derivați din speciile analizate.

5. Dozarea spectrofotometrică în vizibil a extractelor alcoolice indică o deplasare a maximumului de absorbție de la 500 la 520 nm, presupunând o diferență de structură a compusului optic activ.

6. Determinarea spectrofotometrică a flavonoidelor s-a dovedit de asemenea reproductibilă, conținutul în flavonoide fiind între 1.67-3.76%.

7. Din punct de vedere fitochimic lucrarea contribuie la o mai bună evaluare a speciilor analizate.

8. Relațiile teoretice dintre concentrațiile în mg/ml și extincție redată de formulele (1), (2), (3) pot fi utilizate în calculul concentrației în alcoolii o-dihidroxifenolici și în flavonoide, dacă sunt respectate condițiile impuse de metodă (2).

Bibliografie

1. Ciulei I., Grigorescu E.M., Ursula Stănescu: *Plante medicinale. Fitochimie și fitoterapie*, vol I, Editura Medicală, București, 1993, 406;

2. Dușa Silvia, Cornea Olga, Eșeanu Sigrid: Cercetări fitochimice ale speciei *Stachys lanata*. Analiza spectrofotometrică a acidului cafeic și a derivaților săi, Simpozionul de fitoterapie Tg.-Mureș, 27-28 ianuarie 1994, vol.rez. 32;

3. Lamaison J.L., Petitjean-Freyet C., Carnat A.: Teneur en principaux flavonoides des parties aériennes de *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. subsp. *ulmaria* et subsp. *denudata* (J. and C.Presl) Hayek. *Pharm. Acta Helv.* (1992), 67, 218-222;

4. Nichiforescu E.A., Cucu I.: Sur la dosage des o-dihydroxyphenols de type acide caféique présents dans les feuilles d'Artichaut (*Cynara Scolymus* L.) *Ann. Pharm. Franc* 1965, 23, 419;

5. ***Farmacopeea Română, Ediția X, 1063.

THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY AND SPECTROPHOTOMETRIC STUDY OF ROOT AND FOLIAGE EXTRACTS OF STACHYS

Silvia Dușa, Olga Stana, Isabella Foriș, C. Csedő

The paper presents the experimental results obtained in the TLC analysis of alcoholic extracts from the roots and the foliage of four *Stachys* species: *S. lanata*, *S. officinalis*, *S. grandiflora*, *S. germanica*.

The o-dihydroxy-phenol and flavonoid content is determined by visible and UV spectrophotometry. The greatest content is presented by *S. lanata*.

The research continues for obtaining more efficient separation and assaying methods.

Sosit la redacție: 2.06.1995

TRANSPORTFOLYAMATOK IN VITRO VIZSGÁLATA. I. FELSZÍVÓDÁS MODELLEZÉSE HÁROMFÁZISÚ FOLYADÉKHÍD RENDSZERBEN

Kincses Ajtay Mária*, Ferencz L. **, Balázs J.*, Ilie Adriana

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem

*Toxicológia Tanszék, ** Gyógyszeripar Tanszék

Extravaszkuláris gyógyszerbevitel esetén az oldott hatóanyag felszívódása az első lépés az ADME rendszerben összefoglalt farmakokinetikai folyamatok sorában. A felszívódás membrántranszport révén, azaz adott fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkező biológiai membránon történő áthaladás (penetráció) eredményeként valósul meg.

Gyógyszerformulálási szempontból hasznos információt jelent a feldolgozandó farmakon in vitro transzportkinetikai sajátosságának ismerete. Ezek az eredmények in vivo kísérletekkel jól korrelálhatók.

A felszívódóképesség megítélése in vitro a megoszlási tulajdonságok vizsgálata alapján történhet különböző modelltipusokban. Ismeretesek a statikus modellek, melyek a farmakon víz és szerves fázis között kialakuló megoszlási hányadosának mérésén alapulnak, valamint a kinetikus transzportmodellek, melyek az abszorpciót két vizes fázis közé iktatott membrán segítségével vizsgálják. Membránként szolgálhatnak apoláris, vízzel nem elegyedő oldószerek (folyadékhíd modell), mesterségesen előállított impregnált lipid membránok, illetve természetes membránok (pl. izolált vékonybél) (1, 2, 3, 4).

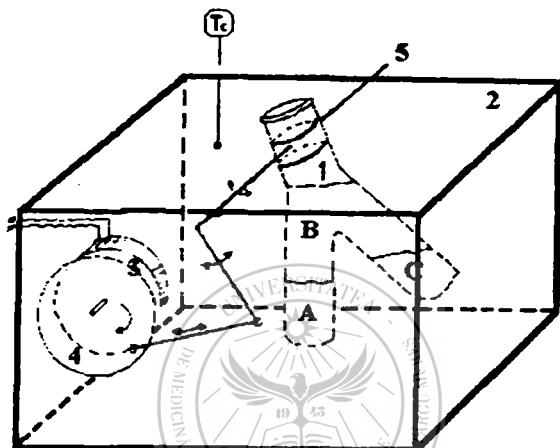
Membrántranszport vizsgálata céljából a Doluisio és Swintosky (1) által javasolt három folyadékteres folyadékhíd modell elvén alapuló módszert dolgoztuk ki, mely jól reprodukálható eredményei következtében mindeztidáig a leggyakrabban használt és leginkább elismert megoldás a szakirodalomban (5).

Kísérleteinkben a szalicilsav és származékainak (nátriumszalicilát, szalicilamid, acetilszalicilsav) transzportját vizsgáltuk megfelelő lipid barnereken keresztül, az erre a célra megtervezett és megépített három folyadékteres modellkészülékben.

A módszer leírása

A felszívódási folyamat in vitro szimulálására alkalmazott megoszláson alapuló készülékek a nem ionos, passzív diffúzió elvét követik, mely szerint az átmenet a külső szakaszból (A rekesz) a belsőbe (C rekesz) egy lipid membrán (B rekesz) legyórást teszi szűkegessé. A folyadékhíd modellekben, a lipid membránt vízzel nem elegyedő oldószér képvíseli.

A készülék központi része egy speciális fordított Y alakú ívgedény, melynek két szárából kiképzett A és C rekeszek gyomor- illetve plazmafolyadéknek megfelelő pH-jú, 25-25 ml térfogatú puffer oldatot tartalmaznak. A két vizes fázist 45 ml szerves oldószerezrel felülrétegezzük, mely folytonos membránként szolgál (B rekesz). A tengelyre felfüggesztett edényt egy motor segítségével percnként 10 billenő-bólogató mozgással rázogatójuk. A rendszer 37°C-on termosztatált (1. ábra).



1. ábra: Három fázisú folyadék-hid modell.

1= Y alakú edény; 2= termosztatált vízfürdő; 3= motor; 4= mozgatókar,
5= forgástengely; T_c = hőmérő; A,B,C= rekeszek

A vizes fázisok megfelelő pH-ját tompító oldatok segítségével biztosítottuk. Az 1,4 pH-jú tampon oldat 52,6 ml 0,2 M-os KCl oldat és 47,4 ml 0,2 M-os sósav oldat keveréke (A rekesz). A 7,4 pH-jú tompító oldat összetétele: 2,28 g NaH_2PO_4 és 4,16 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1 liter deszillált vízben feloldva (C rekesz).

Folyadék membránként (B rekesz) szénhidrogéneket (benzol, n-hexán, n-heptán, ciklohexán) vagy alkoholt (n-oktanol) használtunk.

A farmakonokat az A rekeszbe juttattuk. Erre a célra $7 \cdot 10^{-3}$ mólos alapoldatokat alkalmaztunk.

A transzport folyamatot a hatóanyag bevitelétől számított 180 perces időintervallumban követtük; a vizsgálati mintákat 30' percnként vettük ki az A és C rekeszekből. A B rekeszben a koncentrációt a megfelelő értékek kivonásával számítottuk ki.

A próbák hatóanyagtartalmát spektrofotometriásan mértük, U.V. tartományban 229 nm, ill. 300 nm-nél, Spektronom 195 D készülékben, 1 cm-es kvarc küvétában.

A kalibrációs görbék egyenleteit az 1. táblázatban adtuk meg.

1. táblázat

Anyag	Egyenlet	r	n
Szalicilsav	$C = 41,494 E$	0,999999	4
Natrium szalicilát pH = 1,4	$C = 51,949 E + 0,728$	0,999960	4
Szalicilamid pH = 1,4	$C = 44,501 E - 0,356$	0,999998	4
Acetilszalicilsav pH = 1,4	$C = 25,383 E + 2,011$	0,999700	4

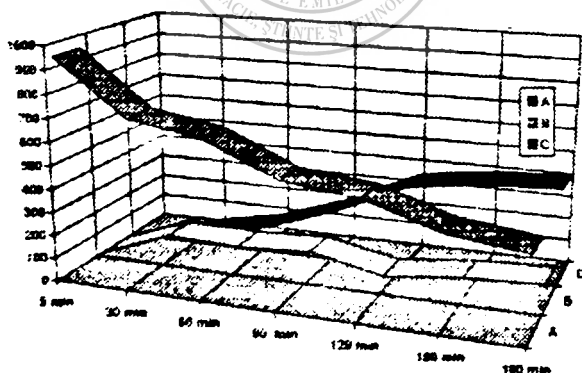
r = korrelációs együttható

n = mérések száma

Eredmények, értékelés

A szalicilsav időbeni koncentráció változását különböző folyadék membránokat alkalmazva a 2. táblázatban tüntettük fel. Vizsgáltuk a farmakonok kémiai szerkezete és a transzportfolyamatok összefüggését. E célból a szalicilsav származékainak átvitelét követtük, lipid-barrierként benzolt alkalmazva. A mérések eredményeit a 3. táblázatban foglaltuk össze.

Szemléltetésképpen grafikusán ábrázoltuk a szalicilsav transzportját az A, B, C rekeszekben (membrán: benzol, $t = 37^{\circ}\text{C}$). (2. abra).



2. ábra: A három fázis koncentrációváltozása (µg/l-ben) szalicilsavra benzol-membrán esetében 37°C -on

2. táblázat: Szalicilsav transzportja folyadékhíd modellben

Idő perc	n-hexán		n-heptán		ciklohexán		n-oktanol	
	A µg/ml	C µg/ml	A µg/ml	C µg/ml	A µg/ml	C µg/ml	A µg/ml	C µg/ml
0	936,10	-	926,16	-	920,51	-	888,90	-
30	779,25	21,10	826,56	17,55	842,74	9,75	224,50	9,17
60	736,93	79,64	768,05	98,34	782,99	53,52	134,44	43,56
90	680,90	144,40	755,60	121,90	719,50	65,97	79,67	54,64
120	663,49	211,62	719,50	189,90	670,95	88,38	56,01	87,18
150	656,02	220,30	665,97	218,37	641,08	110,78	151,86	245,23
180	622,41	270,12	583,82	239,00	588,80	145,64	173,03	160,58

Folyadékmembránok: n-hexán, n-heptán, ciklohexán, n-oktanol; Hőmérséklet: 37°C; Rekeszek: A, C

3. táblázat: Szalicilsav és származékainak transzportja folyadékhíd modellben

Idő perc	Szalicilsav		Nátriumszalicilát		Szalicilamid		Acetil-szalicilsav	
	A µg/ml	C µg/ml	A µg/ml	C µg/ml	A µg/ml	C µg/ml	A µg/ml	C µg/ml
0	944,88	-	1109,1	-	787,66	-	1205,02	-
30	713,28	23,03	659,25	126,25	476,60	19,62	938,50	103,73
60	662,24	92,11	500,29	216,65	374,48	49,39	796,86	190,54
90	521,63	202,90	462,88	356,91	328,42	93,45	639,99	306,29
120	487,97	351,40	370,93	455,09	300,38	121,48	557,75	348,95
150	383,40	393,36	296,13	545,48	278,03	169,55	553,18	394,62
180	343,58	408,30	247,83	676,39	276,00	190,91	432,87	463,92

Folyadékmembrán: benzol; Hőmérséklet: 37°C; Rekeszek: A, C

A farmakontranszportot a folyadékfázis modellben a következő folyamat írja le:



A szalicilsav behatolása az A rekeszből a B rekeszbe oldószertipustól függően változik, ugyanígy különböző sebességgel történik a B rekeszből a C rekeszbe való kilépés is. A szénhidrogén csoportba tartozó 4 oldószer esetében, az első folyamat (A→B) sebessége a következő sorrendben csökken:

benzol > ciklohexán > n-heptán > n-hexán

Az n-oktanol a membrántranszport szempontjából eltérő viselkedést mutat, mivel itt a farmakon penetrációja az első rekeszből a másodikba (A→B) az előzőekben tárgyalt oldószerekhez képest lényegesen gyorsabban megy végbe. A három órás mérési időtartam végére az n-oktanol-membránt tartalmazó rendszerben a szalicilsav kezdeti mennyiségének több mint 80%-a hagyta el az A kompartmentet, míg benzol esetében a farmakon 65%-a; a hexánnál mindössze 33%-a diffundált ki.

Ezzel szemben a második folyamat (B→C) az n-oktanol/víz rendszerben a lelassabb. A kilépés sebességének sorrendje:

n-oktanol < benzol < hexán

Mindez azzal magyarázható, hogy a szalicilsav oldékonysága a membránként alkalmazott n-oktanolban lényegesen nagyobb, mint a többi vizsgált oldószerben és a létrejövő hidrogénhid kötések viszonylag nagy energiája miatt a farmakon a B kompartmentben átmenetileg felhalmozódik. Ebben a rendszerben a gyógyszer felszívódásának teljes (brutto) folyamata lelassul.

Az eredmények értékelésénél figyelemmel kell lennünk arra is, hogy a barrierként szolgáló szerves fázis, viszonylag nagy réteg vastagsága miatt, saját, a szervezetben nem létező szakaszként hathat.

A különböző szalicilsav származékok transzportfolyamatainak vizsgálata során a kémiai szerkezet függvényében, ugyanazon membrán (benzol) alkalmazása esetén, jelentős eltéréseket nem észleltünk.

Irodalom

1. Rácz I.: Gyógyszerformulálás, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1984;
2. Rácz I., Maron Sylvia: Orális alkalmazású gyógyszerek tervezésének biofarmáciai alapjai. Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, 1991, 66-70
3. Minker I.: Basic Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. Institut of Pharmacodynamics of A. Szent-Györgyi Medical University, Szeged, 1992;
4. Szász Gy., Takácsné Novák Krisztina: A lipofilitás és a protonáltság szerepe a gyógyszertervezésben, SOTE, Budapest, 1990, 127-129;
5. Rácz I. és mtsai: A gyógyszer technológia kémiai, biofarmáciai és farmakokinetikai ellenőrző vizsgálatai. SOTE, Budapest, 1994.

IN VITRO STUDY OF TRANSPORT PROCESSES. I. THE STUDY OF ABSORPTION IN THREE-PHASE "LIQUID-BRIDGE" SYSTEM

Maria Kincses Ajtay, L. Ferencz, J. Balázs, Adriana Ilie

In studying the "in vitro" transport mechanisms we have used Swintosky's three-phase system. The central part of the model is a specific inversed Y-shaped tube. In one side of Y-tube we introduced artificial gastric juice, pH=2 (compartment A), in the other side the artificial plasma fluid pH=7,4 (compartment C). The two aqueous phases were closed by organic, apolar solvents (compartment B), which serve as continuous lipid membranes. As a membrane we have used the following apolar solvents: n-octanol, benzene, cyclohexan, n-hexane, n-heptane. The whole system was fixed on a shaking machine at a constant temperature of 37°C.

In this system we followed the transport and diffusion processes of salicylic acid and some derivatives from compartment A to compartment C. The results showed that the studied solvents serve as an adequate "in vitro" model for studying transport processes through the biological membrane and there is also a good correlation with the results of the experiments performed in vivo.

A szerkesztőségbe érkezett: 1995. november 1.-én.



TRANSPORTFOLYAMATOK IN VITRO VIZSGÁLATA. II. ÁTVITELI SEBESSÉGI ÁLLANDÓK MEGHATÁROZÁSA HÁROMFÁZISÚ FOLYADÉKHÍD MODELLBEN

Ferencz L. *, Kincses Ajtay Mária **, Dudutz Gyöngyi *, Ilie Adriana

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem

*Gyógyszeripar Tanszék, **Toxicológia Tanszék

A gyógyszerkutatásban alkalmazott módszerek sajátos jellege, a viszonylag kevés elvégezhető kísérlet, amelyek gyakran véletlen hibákkal terhelték, valamint a szerkezet-hatás korrelációk fontossága, az adatok igényes matematikai-informatikai feldolgozását követi meg.

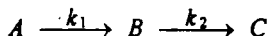
Ezért a fizikai modelleket matematikai modellekkel szükséges kiegészíteni, melyek a vizsgált jelenséget többé-kevésbé átfogó összefüggésekkel reprodukálják és lehetővé teszik optimális következtetések levonását rövid időn belül, kevés anyagi ráfordítással.

Ilyen értelemben a transportfolyamatok in vitro vizsgálata alkalmazott háromfázisú folyadékhíd modell átviteli sebességi állandóinak

számítása, illetve a szállítási sebesség és a megoszlatási együtthatók közötti matematikai összefüggések felállítása elsődleges fontosságú lehet a gyógyszercek szervezeten belüli transzportfolyamatainak megértésében.

Módszer

A dolgozat első részében taglalt körülmények között a *transzportfolyamatok* irreverzibilisnek tekinthetők és a jelenséget két egymás után következő elsőrendű folyamattal írhatjuk le:



A vizsgált anyag koncentrációváltozására a három fázisban a következő differenciálegyenletek érvényesek [1]:

$$V_A \cdot \frac{dA}{dt} = -V_A \cdot k_1 \cdot A \quad (1).$$

$$V_B \cdot \frac{dB}{dt} = +V_A \cdot k_1 \cdot A - V_B \cdot k_2 \cdot B \quad (2).$$

$$V_C \cdot \frac{dC}{dt} = +V_B \cdot k_2 \cdot B \quad (3).$$

ahol V_A, V_B, V_C a három fázis térfogatát, A, B, C a koncentrációt az illető fázisban, k_1 és k_2 pedig a (direkt) transzportfolyamatok átviteli sebességi állandóit jelöli.

Az (1) egyenlet egy egyszerű, elsőrendű folyamat sebességi egyenlete, amely integrálva a következő alakú lesz:

$$A = A_0 \cdot e^{-k_1 \cdot t} \quad (4).$$

Ezzel a (2). egyenlet a következő összefüggésbe megy át:

$$\frac{dB}{dt} = \frac{V_A}{V_B} \cdot k_1 \cdot A_0 \cdot e^{-k_1 \cdot t} - k_2 \cdot B \quad (5).$$

Tudva azt, hogy a B fázisban a koncentráció maximális értéket vesz fel a

$$t_{\max} = \frac{1}{k_2 - k_1} \cdot \ln \frac{k_2}{k_1} \quad (6).$$

pontban. [2], a (4). és a (6). egyenletből a k_1 és a k_2 értékei kiszámíthatók, elkerülve ezáltal a (2). és (3). összefüggések bonyolult integrált alakjainak használatát

A k_1 átviteli állandó közvetlenül adódik, ha az A koncentráció és az idő között exponenciális függvénykapcsolatot számítunk a legkisebb négyzetek módszerével [3]. A preexponenciális tag ez esetben az A fázis kezdeti koncentrációját jelöli

A B fázisban (membránban) mért koncentrációt a kísérlet kezdetétől eltelt idővel (t) korrelálva, egy parabola egyenletéhez jutunk,

$$B = a + b \cdot t + c \cdot t^2 \quad (7).$$

amelynek a $t_{\max}$ pontban szélsőértéke (maximuma) van. A $t_{\max}$ a fenti egyenlet deriváltjából könnyen kiszámítható.

A k_1 és a $t_{\max}$ értékeket a (6). egyenletbe helyettesítve, egy

$$\ln(a' \cdot k_2) + b' \cdot k_2 + c' = 0 \quad (8).$$

alakú *transzcendens egyenletet* kapunk, amely numerikusan megoldható és két valós gyöke van. k_2 és $-k_1$.

Eredmények és értékelésük

A számítások eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze. $\alpha = 0,05$ -ös konfidenciaszintre a regressziós egyenletek korrelációs együtthatóinak értéke minden esetben 0,92-nél jobb volt.

1. táblázat

Származék	Membrán	Hőmérséklet	$k_1 \cdot 10^3$	$t_{\max}$	$k_2 \cdot 10^3$
		°C	min ⁻¹	min	min ⁻¹
Szalícilsav	benzol	20	4,40	92,3	21,66
Szalícilsav	benzol	37	5,45	68,5	30,64
Szalícilsav	n-hexán	20	2,01	92,9	31,65
Szalícilsav	n-hexán	37	1,99	86,5	35,18
Szalícilsav	n-heptán	37	1,95	60,5	58,11
Szalícilsav	1-oktanol	37	22,00	85,2	5,30
Szalícilsav	ciklohexán	37	2,43	202,0	8,79
Szalicilamid	benzol	37	5,37	115,1	13,17
Acetil-szalícilsav	benzol	37	5,40	115,8	12,95

A továbbiakban matematikai összefüggést keresünk a k_1 átviteli állandó és a membrán π hidrofób állandója között, szalicilsav esetében, a Hansch - féle modell analógiájára [4]. A legkisebb négyzetek módszerével (számítógép segítségével) számolt összefüggés benzolra, n-hexánra, n-heptánra és ciklohexánra a következő alakú:

$$k_1 (\pi^{-1}) = 0,016 + 0,284 \cdot \pi - 0,068 \cdot \pi^2 \quad (9).$$

$$R = 0,951 \\ n = 4$$

$$R^2 = 0,904 \\ \alpha = 0,05$$

ahol R a többszörös korrelációs állandó, R^2 pedig a meghatározási állandó [3].

Ez utóbbi számszerű értékéből arra következtethetünk, hogy az említett oldószerek esetében a hidrofób kölcsönhatásoknak a membránon való áthaladásban fontos szerepük van, míg a szterikus és elektronos effektusok súlyaránya a (limitív) $A \rightarrow B$ átvitel esetében csupán 9,6%.

Ha a fenti egyenlet számításánál az oktanol adatait is figyelembe vesszük, a korreláció sokkal rosszabb lesz:

$$k_1 (\pi^{-1}) = -0,404 + 0,973 \cdot \pi - 0,207 \cdot \pi^2 \quad (10).$$

$$R = 0,516 \\ n = 5$$

$$R^2 = 0,266 \\ \alpha = 0,05$$

Vagyis az oktanol esetében az induktív kölcsönhatások fontos szerephez jutnak (a hidrofób kölcsönhatások részaránya ez esetben csupán 26,6%) és a szalicilsavval létrejövő hidrogénhidak nagy energiája az $A \rightarrow B$ átmenetet erősen felgyorsítja.

Következtetések

A tanulmányozott átviteli folyamatok esetében az $A \rightarrow B$ átmenet lassúbb, mint a $B \rightarrow C$ átmenet. Kivételt az oktanol képez, amelyre a k_2 abszolút értékben kisebb, mint a k_1 . Ez a szalicilsav és az oktanol között létrejövő hidrogénkötések nagy energiájával magyarázható.

A hőmérséklet növekedésével a transzportfolyamat felgyorsul, de n-hexán esetén a sebességnövekedés kicsi.

A kidolgozott matematikai eljárás megkönnyíti az átviteli állandók számítását háromfázisú folyadék-hid modellre, abban az esetben, ha az inverz folyamatok sebessége a transzport kezdeti szakaszában elhanyagolható.

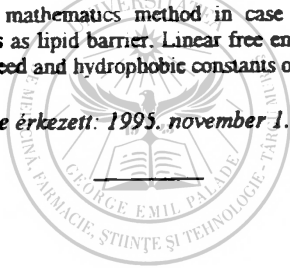
1. *Rácz I., Marton Sylvia*: Orális alkalmazású gyógyszerek tervezésének biofarmáciai alapjai, SOTE-egyetemi tankönyv. Budapest, 1991, 69-70;
2. *Schwetlich K.*: Reakciómechanizmusok kinetikai vizsgálata. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1978, 64-67;
3. *Glück A.*: Metode matematice în industria chimică. Editura Tehnică, București, 1971, 124-133;
4. *Simitt I., Schwartz I.*: Structură chimică. Activitate biologică. Editura Dacia, Cluj, 1974, 118-125, 141-142.

**IN VITRO STUDY OF TRANSPORT PROCESSES
II. CALCULATION OF TRANSFER COEFFICIENTS IN TRIPHASIC
"LIQUID-BRIDGE" MODEL**

L. Ferencz, Mária Kincses Ajtay, Gyöngyi Dudutz, Adriana Ilie

Transfer coefficients of some salicylic acid derivatives have been determined using a self-conception mathematics method in case of Swintosky-model and different organic solvents as lipid barrier. Linear free energy relations (HANSCH-type) between transfer-speed and hydrophobic constants of solvents were obtained.

A szerkesztőségbe érkezett: 1995. november 1.-én.



DIN ISTORIA MEDICINEI

CONTRIBUȚIA LUI XAVIER BICHAT ÎN DEZVOLTAREA ANATOMIEI ȘI PATOLOGIEI MODERNE¹

L. Răcz

Disciplina de anatomie și embriologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

"Les hommes de génie sont des
météores destinés à brûler pour éclairer
leur siècle."

Napoléon Bonaparte

"La médecine moderne est sortie du
tablier de Bichat."

Gustave Flaubert

Marie-François-Xavier Bichat a descris pentru prima dată unele formațiuni anatomice, sau a completat interpretările legate de unele structuri ale organismului uman. De aceea Istoria Medicinii Universale păstrează un spațiu de onoare acestui ctitor al anatomiei moderne.

Xavier Bichat s-a născut la 11 noiembrie 1771 la Thoirrette, provincia Bresse, astăzi comună cu departamentul l'Ain din Franța. Fiu de medic, la școala Nantua, a fost un elev eminent, în special în retorică și filozofie. Studiile medicale le începe la Lyon. După remarcabile studii anatomice, Bichat se lansează în practica chirurgiei, ce o desfășoară sub îndrumarea chirurgului Marc-Antoine-Petit (1766-1811). Foarte repede elevul a obținut toată încrederea profesională a maestrului său.

În 1793 îl găsim la Hôtel Dieu din Paris, lângă Pierre-Joseph-Desault (1738-1795), eminent chirurg al acestei perioade. Desault recunoaște marea valoare a elevului său, pe care îl cooptează în toate activitățile sale

¹ Lucrare prezentată la Sesiunea Științifică Anuală a Cadrelor Didactice și a Studenților Tg.-Mureș, 18-19 Mai 1995.



Marie-François-Xavier Bichat
(1771-1802)

profesionale. Formația lui chirurgicală pe care o datorează acestor eminenți operatori se reflectă în mod constant în lucrările anatomice, în tehnicile experimentale și în deducțiile practice pe care le obține.

În 1797, Bichat, în vârstă de 26 de ani, ține primul curs de anatomie, urmat de un curs de chirurgie, fapt fără precedent până la cea dată. Începând din acest moment, își împarte timpul între învățământ, coordonarea activității spitalicești și cercetare. S-a încadrat pe deplin reformei învățământului superior, după Revoluția Franceză, care pune baza îmbinării învățământului cu cercetarea științifică. Spitalul nu este numai o instituție pentru tratarea bolnavilor, ci și un centru de cercetare științifică și de învățământ medical; chirurgii lucrează, acum, în spitale alături de medici, zidul ce-i separă de veacuri a fost definitiv îndepărtat. Chirurgii aprofundează patologia internă, medicii se interesează mai mult de patologia locală, domeniu spre care chirurgii erau orientați în scopul intervențiilor. Bichat și-a axat atenția către ramurile fundamentale ale medicinei: anatomie, fiziologie și patologie.

Într-un interval de numai 4 ani el a publicat: *Traité des membranes en general, des diverses membranes en particulier* (1799), *Recherches physiologiques sur la vie et la mort* (1800), *Anatomie générale appliquée à la physiologie et à la médecine*, în 4 volume (1801), primele două volume din anatomia descriptivă: *Traité d'Anatomie descriptive* (1802), *Curs de anatomie patologică*, 16 lucrări științifice, dintre care 3 memorii (*mémoires*) și o disertație (*Disertation sur les membranes et sur leurs rapports généraux d'organisation*). În plus, a finalizat și a publicat 5 lucrări științifice ale lui P.J. Desault, după moartea subită a acestuia.

Această strălucită carieră profesională este brutal întreruptă de moartea necrutătoare ce intervine la data de 22 iulie 1802, când Xavier Bichat era în vârstă de numai 30 de ani.

După caracterizarea lui Marcu (22), "Bichat și-a trăit viața într-o muncă continuă. Ros de fizic, conștient de sfârșitul apropiat, el se află într-o adevărată întrecere cu timpul. În iarna înaintea morții a disecat peste 600 de cadavre umane și a redactat primele două volume din tratatul său de anatomie descriptivă".

Bichat, prin spiritul său riguros analitic, a creat opere de mare valoare în domeniul său preferat: neuroanatomia. În lucrarea sa intitulată: *Traité d'Anatomie descriptive*, a abordat sistemul nervos vegetativ pe care l-a numit "autonom". El a semnalat faptul că inervația viscerelor se află sub controlul unui dispozitiv nervos diferit de cel al vieții de relație. Descrie la encefal fanta cerebrală ce-i poartă numele: la fissure transversal du cerveau, ou "fente cérébrale de Bichat". După datele lui André-Hovelacque (1880-1941), Bichat a descris ramuri anastomotice fine între nervul lingual și nervul milohioidian, ale cărui variante anatomice au constituit și o problemă de cercetare a noastră

(25). Descrie în "Anatomie générale"², bula grăsoasă a obrazului la feți, ce-i poartă numele: "La boule graisseuse de Bichat" și așezarea acesteia în loja geniană, atribuindu-i un rol funcțional: "...chez les foetus ... par exemple, il a presque toujours à cette époque, entre le buccinateur, le masséter et les téguments, une espèce de boule graisseuse que fait un corps isolé de la graisse environante, et qu'on extrait en totalité. Elle contribue beaucoup à la saillie remarquable que les joue font à cette époque de la vie" ("... la făt ... de exemplu, se găsește aproape întotdeauna, între mușchiul buccinator, maseter și tegumente, o piesă de bulă grăsoasă care se izolează de grăsimea înconjurătoare și care se extrage în totalitate. Ea contribuie considerabil la remarcabila proeminență pe care obrazul o face în această etapă a vieții").

Describe tunică internă a vaselor, ligamentul sacrospinos și clasifică articulațiile, ținând seama de fundamentarea teoretică și practică a metodei anatomo-clinice. Aceasta are la bază confruntarea sistematică a simptomatologiei clinice cu leziunile anatomopatologice, care a generat studii în diferite ramuri ale medicinei.

În scurtă sa existență, acest "Napoleon al medicinei" cum a fost supranumit Xavier Bichat, a creat o operă științifică revoluționară. Este unul dintre primii care au criticat ideile preconcepute, în care nu vedea decât "teorii create în cabinet și nu la patul bolnavului sau în laboratoare...", roade strălucite ale imaginației, nu ... imagini fidele ale realității". El își propune să creeze un sistem medical bazat exclusiv pe fapte clinice și fiziologice constatate obiectiv, subliniind importanța esențială a anatomiei patologice pentru clinică (Marcu, 22). În lucrarea sa "Traité des membranes en général et des diverses membranes en particulier", precum și în "Anatomie Générale appliquée à la physiologie et à la médecine" demonstrează în mod convingător arhitectura intimă a organismului uman, rolul, semnificația și patologia specifică a celor 21 de varietăți de țesuturi care le evidențiază, fără a fi folosit microscopul. El a disecat cu instrumente fine, sau a supus organele acțiunii diferiților agenți chimici și fizici: acizi, alcaline, săruri minerale, căldură, uscare, putrefacție, febre etc., stabilind cu exactitate limitele fiecărui țesut organizat. Demn de menționat că noțiunea de țesut (tissu) și semnificația biologică a țesuturilor se conturează pentru prima dată în opera lui Bichat. Cu alte cuvinte, Bichat a descoperit țesuturile și a fundamentat histologia. Elaborează o clasificare a țesuturilor, a organelor și a aparatelor ca unități funcționale. Demonstrează că boala se localizează la nivelul țesuturilor, spunând că: "dacă structura organelor este egală, atunci le este proprie aceeași funcție, aceleași boli, același sfârșit și același tratament". În principala sa operă: "Anatomie Générale appliquée à la physiologie et à la médecine".

² Mulțumesc și cu această ocazie pentru contribuția Bibliotecii Interuniversitare de Medicină din Paris, pentru furnizarea materialelor bibliografice în vederea elaborării acestei lucrări.

Bichat formulează o concepție personală, îndeosebi asupra rolului jucat de țesuturi în producerea și evoluția bolilor relevând toată importanța pe care o are anatomia patologică în activitatea clinică. În modul acesta concepția sa este cu mult mai cuprinzătoare decât cea formulată de Giovanni-Battista-Morgagni (1682-1771), care localiza sediul bolilor numai în organe. Xavier Bichat a pus histologia în slujba patologiei, astfel și-a stabilit locul lângă Morgagni și Rudolf-Virchow (1821-1902), ca unul dintre fondatorii științei patologice moderne.

Bichat a atribuit o funcție vitală fiecărui țesut, presupunând că acestea au contractilitatea și sensibilitatea proprie, la care se adaugă intabilitatea și tonicitatea preluate de la Albrecht von Haller (1708-1777). Boala și moartea au fost atribuite de el scăderii acestor principii vitale. Observațiile sale în acest domeniu trec limitele noțiunilor biologice în cele filozofice. Astfel în lucrarea sa "Recherches physiologiques sur la vie et la mort", dă o splendidă definiție despre viață și despre moarte, spunând că: "La vie est l'ensemble des fonctions qui résistent à la mort". (Viața este ansamblul funcțiilor care rezistă morții). Îndemnul lui memorabil în introducerea scrisă la "Traité d'anatomie descriptive" ar putea să devină un epitaf nimerit pentru el: "a diseca în anatomie, a face experiențe în fiziologie, a urmări evoluția bolii și a face necropsii în medicină - aceasta este calea triplă pentru a fi anatomist, fiziolog sau medic.

Lucrările sale asupra efectelor emboliei gazoase și asupra secțiunilor medulare, sau observațiile riguroase asupra acțiunii medicamentelor, preced progresele care vor fi realizate în domeniul patologiei și terapiei experimentale (1). Bichat intuiește efectele obținute prin "denudarea unei artere de țesutul său celular", altfel spus, preconizează intervenția chirurgicală pe care mai târziu René-Leriche (1879-1955) o va perfecționa sub denumirea de simpatectomie periarterială.

Orientarea sa anatomo-fiziologică și clinică a exercitat o mare influență asupra progresului medicinei. Subliniază rolul proceselor fizico-chimice în organism și al mecanismelor lor fiziologice de compensare. De aceea propune așezarea clinică pe baza datelor anatomice și fiziologice obiective. Primul pas hotărâtor îl face clinica medicală pe drumul transformării sale într-o adevărată știință. Acest pas este legat de confruntarea datelor clinice cu cele anatomopatologice. Dar această confruntare necesită o deplină edificare a anatomiei patologice ca disciplină medicală. Bichat, ca și Morgagni, a făcut observațiile anatomopatologice pe cadavre provenite de la bolnavi a căror evoluție clinică a cunoscut-o. Astfel, alături de descrierea modificărilor patologice ale organelor, care constituie anatomia patologică specială, se pun și bazele anatomiei patologice generale. La crearea acesteia, meritul principal îi revine lui Xavier Bichat, care în acea perioadă a devenit un anatomist și un anatomopatolog de seamă.

Ideile, orientările și rezultatele obținute de către Bichat, au constituit temelia activității medicale a generației următoare, dintre care fac parte elevii săi: François-Magendie (1783-1855), François-Broussais (1772-1838), Philibert Roux (1780-1854), Guillaume Dupuytren (1777-1835), Pierre-Charles-Alexandre-Louis (1787-1872), Pierre-Augustin-Béclard (1785-1825), René-Théophile-Hyacinte-Laënnec (1781-1826), care se distinge ca cel mai strălucit reprezentant al generației sale, și alții (11). Ideile și orientările lui Xavier Bichat au găsit o admirabilă întrupare în opera renumitului clinician și morfopatolog Laënnec, care este rodul unui efort creator fără precedent în istoria medicinei. Laënnec și elevii săi de la Spitalul Necker din Paris, au recreat, pe baze anatomice, întreaga clinică și patologie în special a bolilor pulmonare și cardiace. Lucrarea sa intitulată: "Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du coeur", este nu numai o capodoperă a literaturii medicale, dar este considerat după Dimitriu și colab. (10), ca și actul de naștere al clinicii medicale moderne. Metodica de studiu a anatomiei umane își adaugă tehnica percuției perfecționată de către Léopold-Auenbrugger (1722-1809), a stetoscopiei, perfecționată de Laënnec și a lucrărilor experimentale de morfofiziologie, reprezentate de activitatea prodigioasă a lui Bichat.

În cea de-a doua jumătate a secolului al XVIII-lea sunt semnalate în medicina europeană trei orientări principale și caracteristice:

- prima, anatomo-clinică, având la bază principiile lui Bichat și Laënnec, și anume: subordonarea cadrului clinic leziunii patologice, considerându-se boala ca o alterare a formei organice, iar cercetarea simptomelor, singura în măsură să elucideze existența și natura leziunii fundamentale;

- a doua, fiziopatologică, al cărei principiu este interpretarea afecțiunii ca o alterare a procesului energetic și material din care pare-se că este alcătuită viața, iar

- a treia, cea etiopatologică, prin care maladia este înaintea de toate o "consecință" specifică determinată de cauze externe.

Sub aceste orientări, puțin mai târziu, s-a dezvoltat neuropatologia sub conducerea lui Jean-Martin-Charcot (1825-1893), la Spitalul Salpêtrière din Paris. Astfel au fost explicate multe tablouri clinice "misterioase" în acest domeniu ca: scleroza în plăci (Jean-Cruveilhier, Carswell, Charcot), paralizia infantilă (Guillaume-Duchênne de Boulogne, Charcot, André-Victor Cornil, E.F.A. Vulpian, Jean-Louis-Prévost), diferite tipuri de afazii (Jules-Dejerine, Paul-Broca) etc.

În concluzie, o personalitate marcantă a secolului al XIX-lea a fost Marie-François-Xavier-Bichat, care fundamentează Școala franceză de anatomie fiziologică și patologică. După o activitate intensă la Hôtel Dieu din Lyon și Paris și după un număr impresionant de autopsii, postulează funcțiile

proprii ale unor structuri anatomice. Teoria tisulară, după care boala ia naștere și se dezvoltă la acest nivel al structurilor anatomice, se amplifică până la nivelul unei concepții fiziologice și morfopatologice moderne. Este promotorul unei noi vederi biologice asupra fenomenelor vitale normale și patologice, deschizând un nou drum și completând ideile antropotomiei până în zilele noastre.

Jean-Nicolas-Corvisart (1775-1821) îi caracterizează activitatea într-un raport adresat primului consul: "Personne, en si peu de temps, n'a fait tant de choses et si bien". (Nimeni în așa o perioadă scurtă nu a reușit să producă atât de mult și atât de bine). De aceea S. Jonas (16), biograful celor 100 medici iluștri (100 Portraits de Médecins Illustres), l-a caracterizat pe Bichat astfel: "Marqué des stigmates d'une tuberculose floride, il est l'homme aux idées les plus originales qui soit apparu dans la médecine française". (Atins de stigmatul unei tuberculoze floride, a fost omul cu ideile cele mai originale care a apărut în medicina franceză). Dar cea mai valoroasă caracterizare i-a făcut-o R.T.H. Laënnec, (citată de Marcu, 22), într-o notă inedită pentru prefata Tratatului de anatomie patologică pe care îl pregătea, spunând că: Anatomia generală a lui Bichat este anatomia medicilor, este una din bazele anatomiei patologice. Este o lucrare căreia nu i se pot reproșa decât câteva lungimi și câteva obscurități de stil - efect necesar al grabei cu care a scris-o nemuritorul său autor, purtând pecetea geniului".

Curtea Facultății vechi de medicină din Paris (Ancienne Faculté de Médecine de l'École de Médecine - Paris) îi găzduiește statuia, de asemenea lângă figurile savanților nemuritori ai Franței ca: Rousseau, Voltaire, Cuvier, Mirabeau etc. se află prezent și Xavier Bichat pe basorelieful frontonului Pantheonului din Paris, ce poartă inscripția: Aux grands hommes la patrie reconnaissante.

Bibliografie

1. xxx. Bibliographies Médicales et Scientifiques. Collection dirigées par le Professeur Pierre Huard. XVIII-e Siècle. Ed. Roger Dacosta. Paris. 1972, 181-276;
2. Bichat X.: Anatomie générale, appliquée à la physiologie et à la médecine. Brosson Gabon et Cie. Paris, 1801, 59-60;
3. Binet L.: Xavier Bichat. Sem. Hôp. Paris, 1956, 32, 3985-3989;
4. Blanchard R.: Le centenaire de la mort de Bichat (3 temidor au X 22 juillet 1902). France méd. 1902, 19, 257-258;
5. Blanchard R.: Documents inédites concernant Xavier Bichat. Bull. Soc. fr. Hist. Méd. 1902, 1, 309-323;
6. Bologa V. et al.: Istoria Medicinii Universale. Editura Medicală București, 1970, 290-295, 419-436;

7. *Bouchet A., Goutelle A., Fischer G.*: La fissure transversale du cerveau (Fissura transversa cerebri) ou Fente cérébrale de Bichat. Arch. d'Anat.-Histol.-Embryol. 1966, T: XLIX, Fasc. 5/8. 453-477;

8. *Buisson F.R.*: Précis historique sur Marie-François-Xavier Bichat. Brosson, Paris, an X (1802);

9. *Cordier G.*: Faculté de Médecine de Paris. Chaire d'Anatomie. Presse Méd. 1953, 61, 305-309;

10. *Dimitriu C. Gh., Huttmann A., Marcu N.*: Istoricul Disciplinelor Medicale Fundamentale: Clinica medicală. În "Istoria Medicinii Universale" (Bologa V. și colab.). Editura Medicală, București, 1970, 419-436;

11. *Dobo N., Rale A.*: Bichat. La vie fulgurante d'un génie. Perrin, Paris, 1989;

12. *Frank E.*: Zwei Sonderfälle des Nervus lingualis. Anat. Anz., Jena, 1965, 103, 187-191;

13. *Hett J.*: Dem Andenken Marie-François-Xavier Bichat. 11 Novembre 1771-22 Juillet 1802. Deutsche Med. Wschr. 1952, 6, 731-732;

14. *Ionescu M.*: Istoricul Anatomiei Umane Moderne. Editura Scrisul Românesc Craiova, 1974, 100-101;

15. *Ionescu M.*: Dicționar de Anatomici. Editura Litera, București, 1991, 54;

16. *Jonas S.*: 100 Portraits de Médecins Illustres. Edit. Masson et Cie. Paris, 1960, 196-199;

17. *Kahn L. J. et al.*: La boule de Bichat ou corpus adiposum buccae. Arch. Anat. Histol. Embr. norm. et exp. 1987, 70, 33-72;

18. *Kopsch Fr.*: Rauber's Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Abteilung I: Allgemeiner Teil. Verl. G. Thieme, Leipzig, 1911, 16-23;

19. *Ledoux E.*: Bichat, Cuvier, Pasteur, Progr. méd. 1932, 60, 693-700;

20. *Laignel-Lavastine (Maxime)*: Bichat, 1771-1802. Progr. méd. 1952, 80, 327-328;

21. *Launois P.E.*: Xavier Bichat (11 novembre 1771-22 juillet 1802) sa vie, son oeuvre, son influence sur la Sciences biologiques. Presse méd. 1902, 10, 687-690;

22. *Marcu N.*: Medicina în prima jumătate a secolului al XIX-lea. În Istoria Medicinii Universale (Bologa V. și colab.). Editura Medicală București, 1970, 290-301;

23. *Pizon P.*: La tour Bichat. Presse méd. 1952, 60, 1411-1413;

24. *Răcz L., Maros T., Seres-Sturm L.*: Die anatomischen Variationen des Nervus alveolaris inferior und ihre Bedeutung in der Praxis. Anat. Anz. Jena, 1981, 149, 329-332.

25. *Răcz L., Maros T.*: Anatomische Variationen des Nervus lingualis beim Menschen. Anat. Anz. Jena, 1981, 149, 64-71;

26. Rácz L., Maros T.N., Seres-Sturm L.: Structural characteristics and functional significance of the buccal fat pad (corpus adiposum buccae). Rev. roum. Morphol. Physiol. 1989, 35, 73-77;

27. Rácz L.: La configuration du Corps adipeux de Bichat aux différents âges. La IV-ème Réunion Médicale Franco-Roumaine de l'U.M.F. Târgu-Mureş 1994, 19-20 Mai. Volume des résumés. Rev. med. farm. Târgu-Mureş, 1994, 40, 123;

28. Regöly-Méret Gy: Akik legyőzték a betegségeket. Medicina Kiadó Budapest, 1963, 102;

29. Riga I.Th., Călin Gh.: Evoluția gândirii în anatomia omului. Editura Științifică, București, 1970, 114-123;

30. Stankiewicz J.: A propos du nerf de Zlobikowski. Fol. Morphol. Warszawa, 1933, 4, 164-170;

31. Tillaux P.J.: Xavier Bichat et son influence sur la Science contemporaine. Bull. Soc. fr. Hist. Med. 1902, 1, 277-279.

CONTRIBUTION OF XAVIER BICHAT TO THE DEVELOPMENT OF MODERN ANATOMY AND PATHOLOGY

L. Rácz

Marie-François-Xavier Bichat is regarded as a glory of the French medicine, who after his short life (died aged 30) left a precious scientific heritage.

He discovered and described the buccal fat pad in the foetus, the transverse fissure of the brain, both bearing his name. Without using a microscope he studied the structure of organs and described a variety of 21 tissues. He used, for the first time, the word of "tissue" (tissu). He left for us the partition of the nervous system in a system of relations and a vegetative nervous system, called "autonomic". Professor of anatomy, he edited four books of anatomy, a textbook of pathological anatomy and numerous manuscripts mainly for his students.

In his short life, based on his ingenious and pertinent observation he made in the course of many dissections, he created the bases of modern anatomy. He was the author of the most original ideas which appeared in the French medicine till his era. In the court of the old faculty of medicine his statue was erected. His figure is also present in the tympanum of the Pantheon in Paris, among other famous scientists.

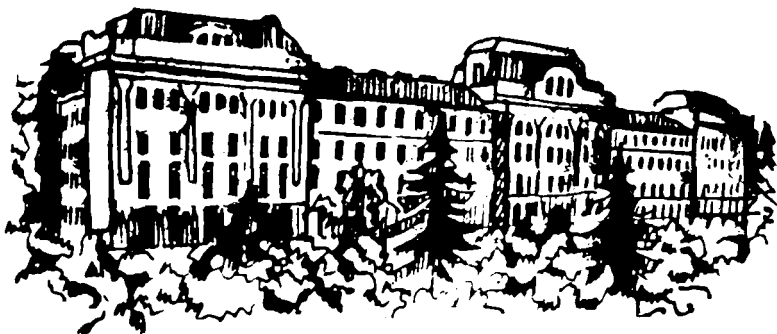
Sosit la redacție: 3.10.1995

1996

Vol. 42

Numărul.2

P.M. 696



**REVISTA DE MEDICINA
SI FARMACIE
ORVOSI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI
SZEMLE**





COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor șef:	prof.dr. Ion Pascu
Redactori șefi adjuncți:	prof.dr. George Simu
	prof.dr. Simion Cotoi
	prof.dr. Seres-Sturm Ludovic
Secretar de redacție:	Szilágyi Ludovic

ISSN: 1221 - 2229

U.M.F. Târgu-Mureș



*** 5 5 0 0 0 8 6 1 6 ***

Biblioteca Centrală

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

PUBLICAȚIE A UNIVERSITĂȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
DIN TÂRGU-MUREȘ

Redacția: 4300 Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 215551, fax: 210407

1996, vol. 42

Nr. 2

IULIE - DECEMBRIE

SUMAR

STUDII CLINICE

- S.Cotoi, E.Carașca, D.Dobreanu, F.Orfan: Negative T waves after ventricular premature beats*.....9
- L.Seres-Sturm, Ó.Nagy, A.Bálint, M.Stoica, S.Pop, T.Băga, A.Kovács: Fractura șoldului, complicație majoră a osteoporozei postmenopauzale*.....13
- C.Crăciun, T.Georgescu, G.Sim, Simona Stolnicu, C.C.Crăciun, Anca Roșca, D.Coza: Limfom malign al sânului: aspecte anatomo-clinice și terapeutice*.....19
- Nagy Ó., Seres-Sturm L., Bálint A., Kovács A., Băga T., Pop T.S.: Módosított perthes-műtét elvégzése a nervus radialis inveterált sérülése miatt*.....23
- T.Bara, E.V.Bancu, C.Copotiu, C.Molnar, D.Száva: Aplicarea în urgență a seromiotomie anterioare cu vagotomie posterioară (operația secundară Taylor) în tratamentul ulcerului duodenal complicat*.....25
- Carmen Rădulescu: Incidența stadială în cancerul de ovar. Studiu comparativ pe intervale de 10 ani (1973-1992)*.....29
- L.Neagoș, C.Rusnac: Uropatia obstructivă înaltă. Considerații asupra cazurilor internate într-un serviciu de pediatrie generală*.....33

STUDII EXPERIMENTALE ȘI DE LABORATOR

- Colette Creusy, L.Corette, J.Bahon le Capon, D.Debroucker: Un cas de tumeur ovarienne associant des aspects de goitre thyroïdien et de tumeur carcinoïde (ovarian strumal carcinoid). Étude histologique et immuno-histo-chimique*.....37

<i>Monica Sabău, Cristina Golea, Monica Dănilă:</i> Infecții asociate produse de virusuri hepatice	42
<i>I.Jung:</i> Patologia tumorilor capului și ale gâtului. Nota 1. Particularitățile tumorilor faringo-laringiene	48
<i>G.Oltean, C.Dudea:</i> Perturbări ale hemostazei prin modificări ale fibrinogenului în hepatopatii cronice	56
<i>M.Costache, L.Seres-Sturm, V.Gliga, C.Smarandache, B.Solomon:</i> Studiul embriologic, anatomopatologic și chirurgical al ductului omfaloenteric persistent	63
<i>Ana Popescu, G.Vitru, J.L.Demory:</i> Studiul antitrombinei III în septicemie la nou-născut	69
<i>I. Domahidi, A.Dienes:</i> Observații clinico-paraclinice cu privire la acțiunea noxelor profesionale asupra organismului la fabricarea filmelor și hârtiei fotosensibile	76
<i>Felicia Toma, Lilla Lőrinczi, M.Péter, I.László:</i> Circulația tulpinilor de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> în unități sanitare	83
<i>Minodora Dobreanu, J.Máthé, Ibotya András, Anca Dărăbuș, L.Bukaresti:</i> Studiul comparativ al concentrației alfa-1-antitripsinei, acidului sialic din glicoproteinele serice acidosolubile și al activității plasmatice bazale a lipoproteinlipazei la bolnavi cu boală coronariană	89

REFERATE GENERALE

<i>C.Dudea, Ligia Bancu:</i> Actualități în etiopatogenia ulcerului gastric și duodenal	96
<i>Ferencz L:</i> Újabb szempontok a magasvérnyomás-betegség megítélésében és kezelésében.	104
<i>Angela Borda, Nicole Berger, E.Piaton:</i> Indicatori ai proliferării celulare. Expresia lor în diferite tumori și în carcinoamele cu celule tranziționale	117

TEHNICI ORIGINALE

<i>A.Boșianu, A.Dobre, Alexandrina Ioniță, Anca Roșca, D.Coza, D.Redis, F.Gomotârceanu, V.Damian:</i> Procedeu pentru tratamentul chirurgical al abcesului pulmonar cu fistulă bronșică prin "aplatizare-plicaturare". Brevet de Invenție, OSIM, nr. 100135/1989	130
--	-----

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

<i>Mariana Păcurar: Avantaje și inconveniențe în cario-profilaxia prin metoda sigilării.....</i>	139
--	------------

DIN ISTORIA FARMACIEI

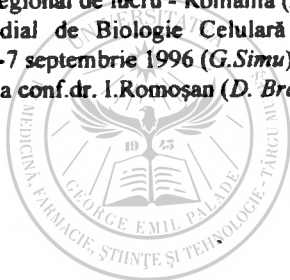
<i>Hajdu Á., Péter H. Mária: Adatok marosvásárhely gyógyszerétáiról, alakulásuktól 1949-ig</i>	141
--	------------

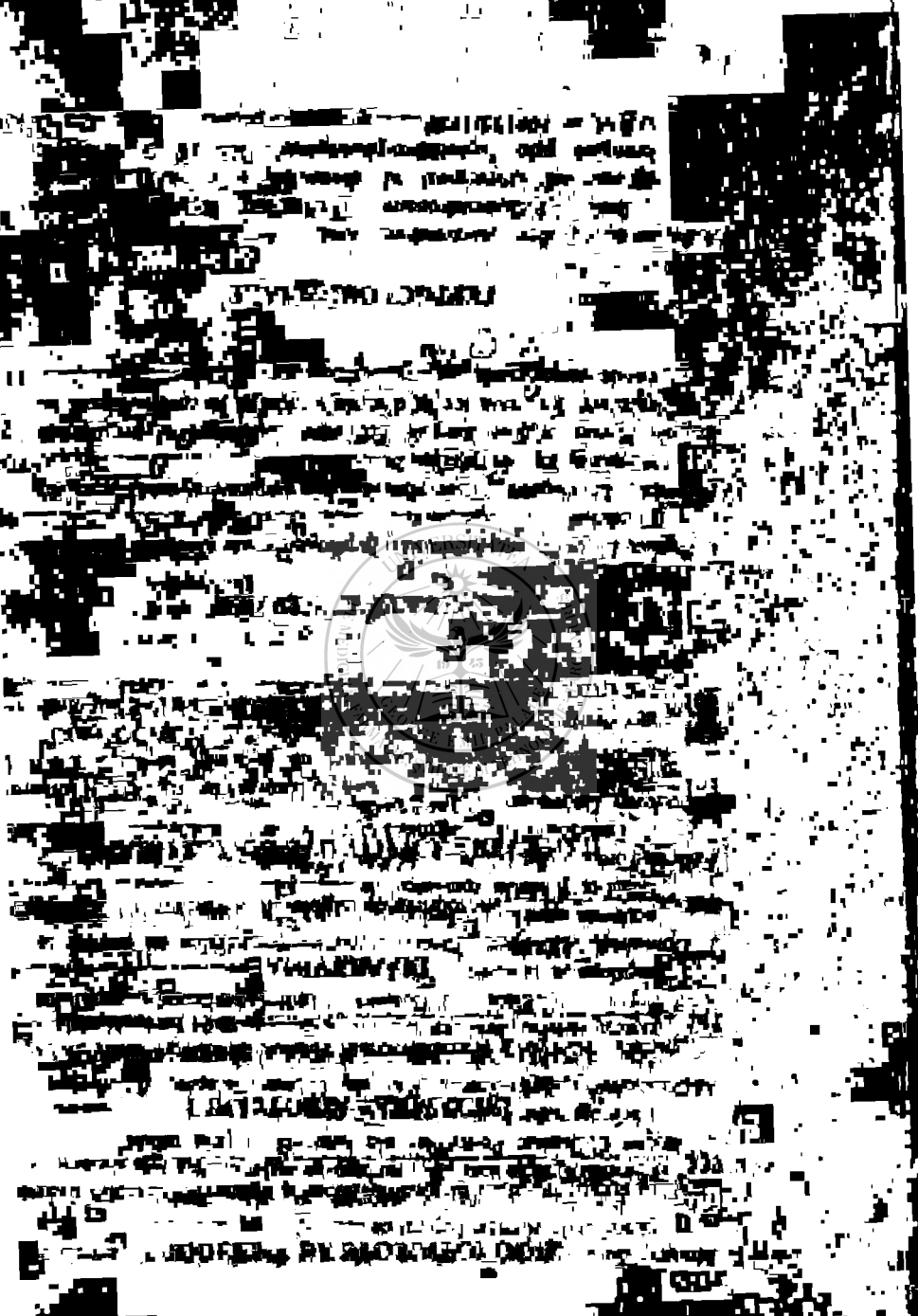
ANIVERSĂRI

<i>A. Cojocaru: Un maestru al fiziologiei contemporane.....</i>	146
---	------------

MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE - RECENZII

<i>Proiectul ICTEC grupul regional de lucru - România (Ana Bratu).....</i>	153
<i>Al II-lea Congres Mondial de Biologie Celulară și Moleculară, Ottawa, Canada, 3-7 septembrie 1996 (G. Simu).....</i>	154
<i>Gerontologia. Sub redacția conf.dr. I. Romoșan (D. Bratu).....</i>	155





REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

THE PUBLICATION OF THE UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY, TÂRGU-MUREȘ

Editor's Office: 4300 Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, tel.: 215551, fax: 210407
România

1996, vol. 42

Nr. 2

JULY - DECEMBER

SUMMARY

CLINICAL STUDIES

- S.Cotoi, E.Carașca, D.Dobreanu, F.Orjan*: Negative T waves after ventricular premature beats 13
- L.Seres-Sturm, Ö.Nagy, A.Bálint, M.Stoica, T.Bălagă*: Fracture of the hip, a major complication of postmenopausal osteoporosis 18
- C.Crăciun, T.Georgescu, G.Simu, Simona Stolicu, C.C.Crăciun, Anca Roșca, D.Coza*: Malignant lymphoma of the breast: anatomico-clinical and therapeutical aspects 22
- Ö. Nagy, L.Seres-Sturm, A. Bálint, A. Kovács, T. Bălagă, T.S. Pop*: Perthes' operation of the inveterate injury of radial nerve 25
- T.Bara, E.V.Bancu, C.Copotoiu, C.Molnar, D.Száva*: Emergency application of the anterior seromyotomy and posterior truncal vagotomy (secondary Taylor's operation) in complicated duodenal ulcers 28
- Carmen Rădulescu*: Stage incidence in the ovarian cancer, a comparative study over a period of 10 years (1973-1992) 32
- L.Neagoș, C.Rusnac*: High ultrastructive uropathy. Considerations on cases taken from a clinic of general pediatrics 36

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- Colette Creusy, L.Corette, J.Bahon le Capon, D.Debroucker*: An ovarian tumour case associated with aspects of goiter and carcinoid tumour. Histological and immunohistochemical study... 37

<i>Monica Sabău, Cristina Golea, Monica Dănilă:</i> Concurrent infections caused by hepatitis viruses	48
<i>I. Jung:</i> Pathology of head and neck tumors. I. Characteristics of the pharyngo-laryngeal tumors.....	56
<i>G. Oltean, C. Dudea:</i> Disorders of haemostasis by fibrinogen abnormalities in chronic liver diseases	62
<i>M. Costache, L. Seres-Sturm, V. Gliga, C. Smarandache, B. Solomon:</i> Embryological, pathological and surgical considerations regarding the persistent vitelline duct	68
<i>Ana Popescu, G. Vittu, J. L. Demory:</i> Study on antithrombin III in septicaemia in the newborn	76
<i>I. Domahidi, A. Dienes:</i> Biological monitoring result of the persons exposed to some noxes in manufacturing photosensitive papers and photograph films.....	82
<i>Felicia Toma, Lilla Lőrinczi, M. Péter, I. László:</i> The presence of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in hostipals	88
<i>Minodora Dobreanu, J. Máthé, I. Bolya András, Anca Dărăbuș, L. Bukaresti:</i> Comparative study of serum alpha-1-antitrypsin, sialic acid from serum acid glycoproteins and of plasma lipoprotein lipase activity in patients with coronary heart disease ..	95

GENERAL REPORTS

<i>C. Dudea, Ligia Bancu:</i> Recent findings in the ethiopathogeny of the gastro- duodenal ulcer	103
<i>L. Ferencz:</i> New aspects in estimation and treatment of essential arterial hypertension	116
<i>Angela Borda, Nicole Berger, E. Piaton:</i> Cell proliferation markers. their expression in different tumours and in transitional cell carcinoma	129

ORIGINAL TECHNIQUES

<i>A. Boșianu, A. Dobre, Alexandrina Ioniță, Anca Roșca, D. Cozma, D. Rediș, F. Gomotârceanu, V. Damian:</i> Surgical treatment of the pulmonary abscess with bronchial fistula through the "flattening-folding" method.....	136
--	-----

PROBLEMS OF DENTISTRY

<i>Mariana Păcurar:</i> The advantages and disadvantages of dental decay prophylaxis by sealing.....	140
--	-----

HISTORY OF PHARMACY

<i>A. Hajdu, Mária Péter H. : Data on the Tg-Mureş chemist's shops, beginning from their foundation until 1949</i>	145
--	------------

ANNIVERSARIES

<i>A. Cojocaru: A master of contemporary physiology.....</i>	152
--	------------

SCIENTIFIC EVENTS - BOOK REVIEWS

ICTEC project, regional work-team - Romania (<i>Ana Bratu</i>).....	153
The 2nd World Congress of Cellular and Molecular Biology, Canada, 3-7 Sept. 1996 (<i>G.Simu</i>).....	154
Gerontology. Edited by associate prof. dr. I.Romoşan (<i>D.Bratu</i>).....	155



THE UNIVERSITY OF CHICAGO
DEPARTMENT OF POLITICAL SCIENCE
OFFICE OF THE DEAN

CHICAGO, ILLINOIS 60637
TELEPHONE (312) 937-1234
FAX (312) 937-1235

OFFICE OF THE DEAN
1100 EAST 58TH STREET
CHICAGO, ILLINOIS 60637

OFFICE OF THE DEAN
1100 EAST 58TH STREET
CHICAGO, ILLINOIS 60637

OFFICE OF THE DEAN
1100 EAST 58TH STREET
CHICAGO, ILLINOIS 60637

OFFICE OF THE DEAN
1100 EAST 58TH STREET
CHICAGO, ILLINOIS 60637

OFFICE OF THE DEAN
1100 EAST 58TH STREET
CHICAGO, ILLINOIS 60637

OFFICE OF THE DEAN
1100 EAST 58TH STREET
CHICAGO, ILLINOIS 60637

OFFICE OF THE DEAN
1100 EAST 58TH STREET
CHICAGO, ILLINOIS 60637

NEGATIVE T WAVES AFTER VENTRICULAR PREMATURE BEATS

S.Cotoi*, E.Carașca*, D.Dobreanu**, F.Orțan***

University of Medicine and Pharmacy Târgu-Mureș

•Third Medical Clinic

**Department of Physiology

***Department of Hemodynamics and Angiocardiography

Postextrasystolic T wave change has been described since 1915, and a number of mechanisms have been proposed to explain it, including an abnormal pathway of repolarisation, prolonged diastolic filling time and an abrupt change, in the cycle length (1, 2, 6, 7, 13).

A negative T wave configuration occurring in patients with coronary heart disease, only in the postextrasystolic beat has been found in two situations: after a compensatory postextrasystolic pause, and after an interpolated ventricular beat.

Our intention is to present this electrocardiographic observation, and to try to explain the underlying mechanism.

Material

A negative T wave was found in nine patients with clinically and electrocardiographically documented coronary artery disease, in five after a compensatory postextrasystolic beat, the premature beats being in all of ventricular origin.

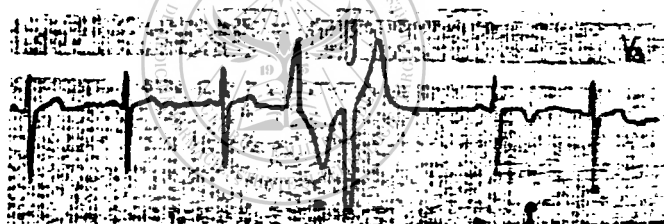
These two situations are presented in the following figures:



In Figure 1, after an interpolated ventricular premature beat, a negative T wave in the sinus complex is shown (arrow):



In Figure 2, after ventricular beats with compensatory pauses, negative T waves are shown (arrows).



In Figure 3 two coupled premature ventricular beats are followed after a compensatory pause by a negative T wave (arrow).

Discussions

A premature depolarisation results in a reduced mechanical contraction directly proportional to the degree of prematurity; the ensuing contraction is more forceful than the normal ones (2, 4).

During a compensatory pause, the ventricular end-diastolic volume is augmented, and this increased preload along with a greater contractility increases the stroke volume, the ventricular contraction being more forceful than normal, - phenomenon termed postextrasystolic potentiation (1, 5, 9, 13). A ventricular extrasystole augments contractility, although to a

decreasing extent, for several cardiac cycles. This effect in hearts with depressed function is more prominent (1, 3, 5, 8).

In interpolated ventricular premature beat the following complex being placed immediately after electric refractory period, results in a small, but increased contraction velocity and a short duration of contraction, - the so-called force frequency relation, predisposing to aberrancy, phenomenon which does not occur in the normal heart, but only when conductivity is depressed (2, 7, 10, 11, 12).

The action potential duration of the endocardium is longer than that of the epicardium, and the ventricular repolarisation takes place from epicardium to endocardium. in the presence of myocardial ischemia, the action potential duration is shorter, creating electrical gradients, which results in ST segment depression and negative T wave, depending on the surface ECG leads. Increased myocardial oxygen demand, with failure to increase, or an actual decrease in regional coronary blood flow, will usually cause this phenomenon (5, 8). The ventricular loading from beat to beat using left ventricular monophasic action potentials, showed a significant change in the timing of depolarisation, the peak systolic pressure and the QT interval having a significant correlation. Elevation of end-diastolic pressure lengthened and the evaluation of peak systolic pressure shortened the monophasic action potential duration (9).

Since the myocardial oxygen contractility is an important determinant of myocardial oxygen deprivation in an underlying myocardial disease, alongside with inadequate removal of metabolites following reduced perfusion, it may produce a myocardial ischemia, manifested as an ischemic T wave pattern (2, 5, 11). The inotropic stimulation induced by postextrasystolic pause and the increased contraction velocity after interpolated premature beat tend to increase the nonuniformity of contraction and relaxation of the left ventricle, already present in coronary artery disease patients, where there may be scattered areas of ischemia with different rates of recovery of excitability in neighboring fibres (2, 5, 10, 12), ischemia being an important determinant of heterogeneity of repolarisation and conduction (12).

Ventricular premature beats are frequent in patients with coronary heart disease, but the postextrasystolic negative T waves were observed in a few cases only, and after a careful follow-up of the ECG recordings. A more complex investigation of this phenomenon should be an interesting work.

We believe that the negative T wave appearing in patients with coronary artery disease only in the postextrasystolic beats after compensatory pause or interpolated ventricular extrasystoles, may be a sign of silent myocardial ischemia.

References

1. *Barletta G., DiDonato M., Fantini F., Baroni M.*: Effects of positive inotropic stimulation (postextrasystolic potentiation) on non-uniformity of left ventricular contraction in patients with coronary artery disease. *Eur.Heart.J.*, 1993, **14**, 1056;
2. *Braunwald E., Sonnenblick E.H., Ross J.*: Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In *Heart Disease - A textbook of cardiovascular medicine* (E.Braunwald, Ed.), W.B. Saunders Comp., Philadelphia-London-Montreal-Sydney-Tokyo, 1992;
3. *Bjerrgaard P., Sorensen R.E., Molgaard H.*: Predictive value of ventricular premature beats for subsequent ischemic heart disease *Eur.Heart.J.*, 1991, **12**, 597;
4. *Chaitman B.*: Exercise stress testing. In *Heart Disease - A textbook of cardiovascular medicine* (E.Braunwald Ed.) W.B.Saunders Comp., Philadelphia-London-Montreal-Sydney-Tokyo, 1992;
5. *Cohn P.F.*: Evaluation of inotropic contractile reserve in ischemic heart disease using postextrasystolic potentiation. *Circulation*, 1980, **61**, 1071;
6. *Cotoi S., Carasca E., Doina Podoleanu*: Postextrasystolic ischemic T wave. A possible silent ischemia. *Rev.Roum. Med.-Med.Int.*, 1993, **31**, 173;
7. *Cotoi S., Dobreanu D., Carasca E.*: Postextrasystolic changes in ventricular depolarisation. *Rev.Med.-Med.Int.*, 1995, **33**, 199;
8. *Coulshed D.S., Cowan J.C., Drinkhill M.J., Hainsworth R.*: The effect of ventricular end - diastolic and systolic pressure on action potential duration in anaesthetized dogs. *J.Physiol (Lond)*, 1992, **457**, 75;
9. *Kaff V., Rabinowitch M., O'Neill W., Walton J., Steward J., Thrall J.H., Pin B.*: Radionuclide evaluation of postextrasystolic potentiation of left ventricular function induced by atrial and ventricular stimulation. In *Am.J.Cardiol.*, 1982, **50**, 106;
10. *Singer H.D., Cohen H.C.*: *Aberrancy*: electrophysiologic mechanisms and electrocardiographic correlates in cardiac arrhythmias. Their mechanisms, diagnosis and management (W.J.Mandel Ed.) J.B.Lippincott Comp., Philadelphia-London-Mexico-City-New York-St. Louis-Sao Paulo- Sydney, 1987;
11. *Taggart P., Sulton P., Lab M., Runnaes M., O'Brien W.*: Effect of abrupt changes in ventricular loading of repolarisation induced by transient aortic occlusion in humans. *Am.J.Physiol*, 1992, **263**, H816;
12. *Verrier R.L., Nearing B.D.*: T wave alternant as a harbinger of ischemia induced sudden cardiac death. In D.P.Zipes and J.Jalin Ed. *Cardiac Electrophysiology from cell to bedside - W.B.Saunders Comp.*. Philadelphia-London-Montreal-Sydney-Tokyo, 1995;

13. Yamazoe M., Hosino Y., Toeda T., Oda H., Izumi T., Arai I., Shibata A., Makino H., Saiton Y.: Evaluation of left ventricular residual function using postextrasystolic potentiation. Relation between systolic time intervals and angiographic study. Jpn. Heart. J., 1988, 27, 797.

NEGATIVE T WAVES AFTER VENTRICULAR PREMATURE BEATS

S. Cotoi, E. Carașca, D. Dobreanu, F. Orjan

Postextrasystolic changes in ventricular depolarisation manifested as a negative T wave were found in two situations in patients with coronary artery disease: a) after a compensatory postextrasystolic pause and, b) after an interpolated ventricular beat. The explanation and the underlying conditions of this phenomenon are discussed. In our opinion the postextrasystolic change may be a silent myocardial ischaemia.

Sosit la redacție: 22.04.1996

FRACTURA ȘOLDULUI, COMPLICAȚIE MAJORĂ A OSTEOPOROZEI POSTMENOPAUALE

L. Seres-Sturm, Ö. Nagy, A. Bálint, M. Stoica, S. Pop, T. Bătuța, A. Kovács

Clinica de Ortopedie-Traumatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Osteoporoza postmenopauzală mărește fragilitatea osului și riscul la fracturi produse de traumatisme moderate sau banale la femeile aflate la vârsta peste 50 ani. Datorită incidenței crescute, a ratei mari de mortalitate (5-20%) și invaliditate (50%), fractura colului femural este considerată complicația majoră a osteoporozei postmenopauzale (1, 2, 3, 4, 5).

Statisticile epidemiologice arată o creștere decenală de 40 % a fracturilor de col femural, femeile fiind periclitare de 5 ori mai mult decât bărbații (6, 7). În anul 1990 au fost înregistrate pe plan mondial 1,6 milioane fracturi (din care 1,2 milioane la femei) și se estimează, că o dată cu creșterea duratei medii de viață, în anul 2050, numărul fracturilor de col să atingă cifra de 6 milioane (din care 4,5 milioane femei) (8). Costurile directe și indirecte anuale pentru tratamentul acestor fracturi în anul 1988 au fost de 9 miliarde de dolari în SUA (250000 fracturi), 160 milioane de lire sterline în Marea Britanie (38000 fracturi) și 3,5 miliarde franci în Franța (56 000 fracturi de șold) (8, 9, 10).

În România, într-un articol informativ (11) se arată că numărul fracturilor de col femural în 1993 (7775 cazuri), față de anul 1979 (5864 cazuri) a crescut cu 75%.

Datorită impactului medico-social și economic al fracturilor postmenopauzale, osteoporoza a devenit o problemă prioritară și de sănătate publică.

În perioada postmenopauzală masa osoasă trabeculară și corticală se pierde progresiv, cu o rată anuală de scădere de 3-5 %, diminuarea putând fi de 35-50 % din masa totală a osului, pragul fractural fiind considerat la o pierdere de 13-20% (12,13). Diminuă conținutul mineralului osos (BMC) prin hipomineralizare osteonală (14,15), scade densitatea osoasă, (BMD) și se dezintegrează arhitectura trabeculară și corticală (16,17). Deși mecanismele strategice celulare în formarea, remodelarea, resorbția osului și patogeniza osteoporozei sunt insuficient cunoscute (18), rolul estrogenilor în prezervarea masei osoase a fost demonstrat clinic și experimental (19, 20, 21, 23).

Datorită problemelor particulare de tratament ortopedic și de recuperare ale fracturilor osteoporotice de col femural, în lucrarea de față, pe baza cazisticii și experienței clinicii, evaluăm oportunitatea artroplastiei de șold în tratamentul fracturilor și complicațiilor fracturale ale colului femural, rezultatele recuperărilor funcționale și incidența complicațiilor osteoporotice în prognosticul endoprotezelor.

Cazuistică, metode, rezultate

I. În perioada 1979-1994 au fost internați un număr de 776 accidentați cu fracturi neangrenate, dislocate ale colului femural (gradul Garden III și IV), din care 643 au fost femei (82,2%). Totodată s-au tratat 372 bolnavi cu complicații fracturale (pseudotroza colului, necroza capului femural) după tratamente ortopedice conservative sau prin osteosinteze metalice cervicocefalice, din care numărul femeilor a fost de 322 (86,5%) (tabelul nr. 1).

Tabelul nr.1

Numărul fracturilor și al complicațiilor fracturale pe grupe de vârstă la femeile internate

Vârsta pacienților	Fracturi recente	Complicații fracturi
30-39 ani	3	-
40-49 ani	63	58
50-59 ani	184	147
60-69 ani	312	76
70-79 ani	74	41
80-89 ani	7	-
Total femei	643	322
Peste 50 ani	577 (89,7%)	264 (81,9%)

II. În raport cu tipul fractural și riscul operator (23) din totalul femeilor cu fracturi recente la 629 (97,8%), iar în cazul complicațiilor fracturale la 320 internate (99,3%) s-au efectuat artroplastii de șold cu endoproteze totale (ET), proteze parțiale (EP) sau intermediare Vario-Kopf (EV) (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

Tipul și numărul artroplastiiilor efectuate în fracturile și complicațiile fracturale de col femural

Grupe de vârstă	Fracturi recente			Complicații fracturi		
	ET	EP	EV	ET	EP	EV
30-49 ani	59	-	7	52	-	6
50-69 ani	457	34	-	212	11	-
70-89 ani	35	37	-	31	8	-

Mortalitate intra- și postoperatorie a survenit în 3 cazuri (0,3%), complicații postoperatorii au apărut în 8 cazuri (0,8%), recuperarea funcțională a început din prima zi după operație, mersul s-a reluat cu sprijin în a 6-8-a zi postoperator, durata medie a spitalizării a fost de 15,5 zile.

III. Pentru evaluarea gradului de recuperare funcțională și socială am investigat un grup randomizat de endoprotezați, format din 200 operate cu 2-5 ani în urmă pentru fracturi și complicații fracturale de col femural. Cotația s-a efectuat prin acordarea unui scor (între 1-10 puncte) pentru parametrii privind mobilitatea articulară, abilitatea locomotorie, activitatea raportată la statusul prefractural, gradul de dependență socială (24, 25) (tabelul nr.3).

Tabelul nr. 3

Cotația statusului postendoprotetic tardiv

Recuperarea funcțională și socială	200 cazuri
Foarte bună	106 (53%)
Bună	53 (26,5%)
Satisfăcătoare	24 (14%)
Nesatisfăcătoare	17 (8,5%)

IV. Pentru a întrevedea în ce măsură prevalența osteoporozei postmenopauzale periclitează prognosticul endoprotezei și este responsabilă pentru complicații tardive la 172 bolnavi internați în perioada 1990-1994 pentru complicațiile artroplastiiilor primare, efectuate pentru diferite afecțiuni ale șoldului (coxartroze, displazii), am investigat acele eșecuri care pot fi atribuite resorbției osoase de la nivelul protezei. Astfel, decimentarea

aseptică dintre interfața os- și proteză, și deficiența (prăbușirea) suportului scheletal periproteic (protruzia acetabulară, pistonajul componentei femurale, subțierea corticalei) pot fi atribuite progresiunii osteopeniei involutive (tabelul nr.4).

Tabelul nr. 4
Complicațiile artroplastiilor în raport cu sexul

	Femei	Bărbați
Artroplastii de revizie	142 (82,5%)	30 (17,5 %)
Vârsta medie	61 ani	67 ani
Decimentare aseptică	97 (68,3%)	11 (36,6%)
Deficiență osteopenică suport	41 (28,8%)	5 (16,6%)
Alte complicații	4 (2,8%)	14 (46,6%)

Discuții și concluzii

Deoarece tratamentul fracturilor dezangrenate de col femural prin diferite metode de osteosinteze metalice au un procent ridicat de eșecuri imediate și tardive (40-60%), dovedit și prin cazuistica noastră (complicații fracturale 372 din care 322 femei) și necesită o imobilizare prelungită ce agravează osteoporoza steroidoprivă preexistentă, bolnavii având un prognostic funcțional sumbru (27), am extins indicațiile artroplastiilor de șold, operație considerată ca alternativă preferată în fracturi recente și unica alternativă în complicațiile fracturilor de col femural. Alegerea tipului de artroplastie s-a făcut în raport cu starea fizică a bolnavului, fiind preferată artroplastia totală a șoldului, artroplastia parțială fiind utilizată în risc major operator. Mobilizarea postoperatorie timpurie, recuperarea funcțională intensă a bolnavilor endoprotezați reduce complicațiile datorate unei imobilizări prelungite și redă operatului, independența locomotorie de activitate cotidiană într-un procent mult mai mare (foarte bună și bună în 79% din cazuri) decât operațiile prin osteosinteze. Deoarece eșecurile tardive ale protezelor de șold la femei sunt mult mai frecvente (82%), predominând cele osteopenice resorbitive (decimentare, deficiență de suport scheletic), considerăm necesară o evaluare postoperatorie, prin metode radiologice calitative și cantitative (27), a evoluției gradului de osteoporoză, importantă pentru prognosticul protezei.

Prevenirea prevalării osteoporozei și păstrarea masei osoase restante impune o diminuare a factorilor de risc (alte endocrinopatii, glicocorticoizi, factori nutriționali, inactivitate, fumat etc.) (28) și profilaxie aditivă minerală și hormonală (estrogenică).

Bibliografie

1. *Cummings S.R., Black D.M., Rubin S.M.*: Lifetime risk of hip, Colles, or vertebral fracture and coronary heart diseases among white postmenopausal women. *Arch. Int. Med.* 1989, **49**, 2445-2448;
2. *Eiskjaer S. et al.*: Years of potential life lost after hip fracture among postmenopausal women. *Acta Orthop. Scand*, 1992, **63**, suppl. 248, 88-89;
3. *Holmberg S. et al.*: Mortality after cervical hip fracture. *Acta Orthop. Scand.* 1986, **57**, 8-11;
4. *Jons G.K., Stevens J.*: Prediction of survival in patients with femoral neck fracture. *J. Bone. Joint Surg.* 1987 **69-B**, 384-387;
5. *White B.L., Fischer W.J., Laurin C.A.*: Rate of mortality for elderly patients after fracture of the hip. *J. Bone Joint Surg.* 1987, **69-A**, 1335-1339;
6. *Avioli L.V.*: Epidemiology of osteoporosis and its complications. In *Prevention of postmenopausal osteoporosis*. Peck, V. A. (Ed), Editura The Parthenon Pub. Group 1990, 11-43;
7. *Riggis B.L., Melton L.J.*: The prevention and treatment of osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 1992, **327**, 620-627;
8. *Melton L.J.*: Hip fractures; a worldwide problem today and tomorrow, 1993, *Bone*, **14**, 1-8;
9. *Levy E.*: Cost analysis of osteoporosis related to untreated menopause. *Clin. Rheum.* 1989, **8**, suppl 2, 76-82;
10. *Hoffenberg R., James O.W., Brocklehurst J.C.*: Fracture neck of femur, prevention and management. *J. Coll. Phys. Lond.* 1989, **23**, 8-12;
11. Editorial: Osteoporoză o problemă medico-socială. *Viața med.* 1995, **269** 2-3;
12. *Newton-John H.F., Morgan D.B.*: The loss of bone with age. Osteoporosis and fractures. *Clin. Orthop.* 1970, **70**, 229-252;
13. *Karlsson M.K. et al.*: Bone mineral mass in hip fracture patients. *Bone*, 1993, **14**, 161-165;
14. *Crofts R.D., Boyce T.M., Bloebaum R.D.*: Aging changes in osteon-mineralisation in the human femoral neck. *Bone*, 1993, **15**, 147-152;
15. *Rueggsegger P. et al.*: Bone loss in premenopausal and postmenopausal women. *J. Bone Joint Surg.* 1984, **66-A** 1015-1023;
16. *Boyce T. M., Bloebaum R.D.*: Cortical aging differences and fracture implication for the human femoral neck. 1993 *Bone*, **14** 769-778;
17. *Geraets W.C.M., Stelt P.F., Elders P.J.M.*: The radiographic trabecular bone pattern during menopause. *Bone*, 1993, **14**, 859-864;
18. *Teitelbaum, S.L.*: Bone remodelling and the osteoclast. *J. Bone and Mineral Res.* 1993, **8**, suppl. 2, 523-525;

19.Selby P.L.: Oestrogen and bone. In Osteoporosis. Francis, R.M. Editura Kluwer Ac. Publ. 1990, 81-103;

20.Goulding A. Gold E. : In the ovariectomized tamoxifen conserves bone similiary in parathyroid intact and paratyroidectomized animals. Bone. 1994, 15, 497-503;

21.Mosekilde L. Danielsen, C.C., Knudsen U.B.: The effect of aging ovariectomy on the vertebral bone mass and biomechanical properties of mature rats. Bone, 1993, 14, 1-6;

22.Seres-Sturm L. et. al.: Formarea calusului osos la șobolanii maturi. ovariectomizați. Rev. med. farm. Tg. Mureș, 1993, 39, 97-98;

23.Owens W.D., Felts J.A., Spitznagel E.L. : ASA phvsical status classification. Anesth. Col. 1978, 49, 239-243;

24.Nillson L.T. et al.: Walking ability in femoral neck fractures. Acta Orthop. Scan. 1993, 63, suppl. 248, 82-83;

25.Bálint A.: Indicații, contraindicații și complicații ale artroplastiei totale de șold la tineri. Teză de doctorat, 1994, U.M.F. Târgu-Mureș;

26.Eiskaer S., Madsen F., Steinke M.S.: Factors influencting healing after internal fixation of intracapsular femural neck fractures. Acta Orthop. Scand. 1992 63, suppl. 248, 85-86;

27.Schneider R.:Radiologic methods of evaluating generalized osteopenia. Orthop. Clin. North. A. 1984, 15, 631-651;

28.Hopper J.L., Seeman E.: The bone density of female twins discordant for tobacco use, New Eng. J. Med. 1994, 330, 387-392.

FRACTURE OF THE HIP, A MAJOR COMPLICATION OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

L.Seres-Sturm, Ó.Nagy, A.Bálint, M.Stoica, T.Băgađ

The increasing incidence and social impact of the femoral neck fractures, a major complications of menopausal osteoporosis, implies the reconsideration of the treatment, recovery and preventive methods. In the last 15 years we treated 577 women with femoral neck fractures and 264 women with complications nonunion, necrosis of femoral head), aged over 50 yearđ. The hip arthroplasties were applied in 573 patients (99.2%) with fractures, and 262 with complications (99.2%) folowing femoral neck fractures. In comparison with the prefractural state, walking ability and social independence, the functional recovery, invetigated in randomized studies (200 patients) was rated as good in 79.5%. The loosening and structural bone support changes (172 revision arthroplasties, the primary replacement for other hip affections) had a higher incidence in women (82.5%), reflecting the prevalence of osteoporosis, and suggest a prolonged prophylactic medication.

Sosit la redacție: 3.11.1995

LIMFOM MALIGN AL SÂNULUI: ASPECTE ANATOMO-CLINICE ȘI TERAPEUTICE

C.Crăciun, T.Georgescu, G.Simu*, Simona Stolnicu, C.C.Crăciun,
Anca Roșca, D.Coțma

Clinica de Chirurgie nr.2

*Disciplina de morfolopatologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Limfomul primitiv al glandei mamare este o boală rară, întâlnindu-se un caz printre 500-1000 de tumori maligne ale acestui organ (9). Se prezintă de obicei sub forma unei mase aparent bine delimitate, de consistență mai puțin fermă decât carcinoamele obișnuite, de culoare cenușie, amintind aspectul carcinomului medular. Interesează mai frecvent sânul drept și în 10-25% din cazuri este bilateral (1); uneori poate avea o dispoziție multinodulară. Nu produce rețracția pielii, nici secreție mamelonară. Recent s-a semnalat apariția leziunii în jurul unei proteze de silicon (4).

În marea majoritate a cazurilor se întâlnesc limfoame comune, nehodgkiniene, de obicei forme difuze cu celule mari, mai rar forme diferențiate limfocitare, uneori de tip folicular, de cele mai multe ori cu celule B. Microscopic, se poate observa circumscrierea și invazia structurilor epiteliale de către proliferarea limfoidă, realizându-se uneori un aspect similar celui întâlnit în maltoame, limfoame apărute din așa numitele țesuturi limfatice asociate mucoaselor (MALT), (7, 8). Uneori neoplazia este asociată și, posibil, a apărut în legătură cu un proces inflamator cronic al țesutului mamar, cu o lobulită limfocitară (12). În câteva cazuri, la femei tinere, s-a observat interesarea bilaterală a sânilor, în cursul unei sarcini, de către limfoame de tip Burkitt (2).

Glanda mamară este unul din organele în care, așa cum a sugerat printre primii în lume încă din 1958 *Popa* (11), procese inflamatoare cu evoluție cronică se pot transforma în limfoame. În acest sens, astfel de proliferări limfohistiocitare reactive și neoplazice mamare au fost descrise de *Vasilii* și *Elisabeta David* (14). Ulterior, *Oberman* (10) a numit pseudolinfom hiperplazia limfoidă observată uneori în sân la nivelul unei mase distincte nodulare: microscopic se observă un infiltrat limfoid conținând adesea centri germinali și însoțit de o proliferare vasculară. De cele mai multe ori este vorba de o hiperplazie limfoidă reactivă, cu caracter policlonal (5). În astfel de cazuri, *Rosai* (13) recomandă utilizarea termenului diagnostic mai prudent de proliferare cu limfocite mici și recomandarea unui tratament conservator, în cazul când nu există leziune limfomatoasă în altă parte în organism.

Diagnosticul diferențial al limfomului mamar trebuie făcut și cu plasmocitomul, care poate de asemenea apărea primitiv în glanda mamară. Uneori în leucemia granulocitară acută sau cronică, interesarea mamară se poate face sub forma unei mase nodulare circumscrise, a unui sarcom granulocitar, care se poate preta la confuzie microscopică cu limfomul cu celule mari; excepțional, în glanda mamară s-au întâlnit noduli formați din celule mieloidoide la bolnave cu mielofibroză idiopatică (3).

Supraviețuirea la 10 ani a bolnavelor operate și tratate cu radioterapie locală se cifrează în jur de 50%.

Cele mai multe din caracterele generale ale limfomului primitiv al glandei mamare, precum și unele particularități, se regăsesc la cazul prezentat în continuare

Prezentare de caz: examen clinic, tratament

Bolnava P.E. de 51 ani, pensionară, se internează în clinica noastră în luna ianuarie 1995 pentru creșterea exagerată în volum a sânelui drept în ansamblu, însoțită de senzația de tensiune și greutate la acest nivel. Aceste simptome s-au instalat într-un timp relativ scurt de aproximativ 3 luni.

Subiectiv se constată o asimetrie evidentă a sânilor, sânul drept fiind mult mai voluminos decât sânul stâng și prezentând pe suprafață numeroase venectazii (fig.nr.1 și nr.2). La palpare se percepe o tumoare dură, cu mici neregularități pe suprafață dar aparent bine delimitată, mobilizabilă pe planul toracic; nu se palpează noduli limfatici axilari.

Se practică mastectomie cu eviscerare axilară. Evoluția postoperatorie este bună, vindecarea plăgii în 10 zile, după care bolnava se externează.

Examen anatomopatologic

Piesa operatorie reprezintă o glandă mamară cu dimensiuni de 25/19 cm, prezentând pe suprafața de secțiune o formațiune cu aspect tumoral, cu contur polilobat, parțial delimitată aparent de restul țesutului mamar, cu diametre de 12/8 cm, de consistență fermă, de culoare albicioasă, conținând zone chistice și hemoragice (fig.nr.2). Nodulii limfatici axilari nu apar măriți.

Examenul microscopic a pus în evidență o proliferare de celule rotunde, cu aspect de celule limfoide, prezentând mari variații de dimensiuni: pe lângă celule mici, cu nucleu hiperchromic, evident atipic, apar celule mari sau foarte mari, cu nucleu voluminos, veziculos, nucleolați, cu citoplasma moderat bazofilă; se observă și celule mari cu nucleu lobulat sau chiar multiplu, amintind, fără a fi identici, celulele Hodgkin sau Reed-Sternberg. Există și celule cu aspect de plasmocite și histiocite. Grupurile de



Fig. nr. 1: Bolnavă cu hipertrofia sânelui drept



Fig. nr. 2: Aspect de detaliu al sânelui drept hipertrofiat prezentând evidente venectazii cutanate

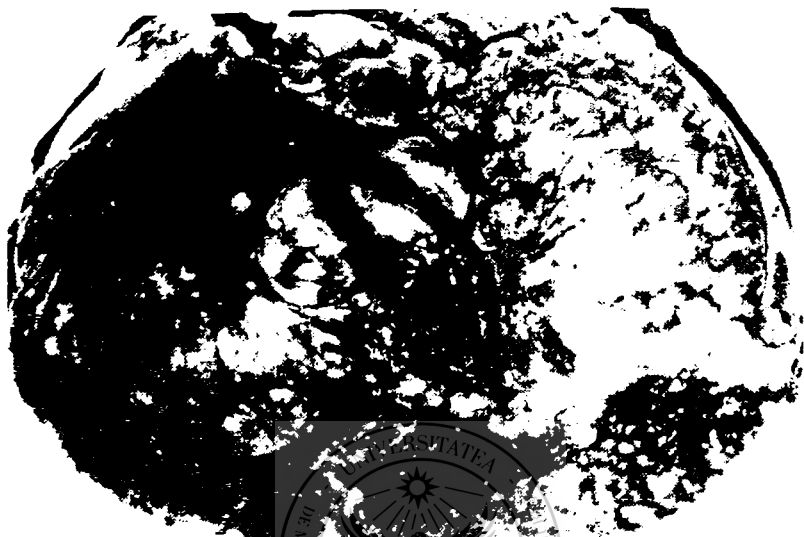
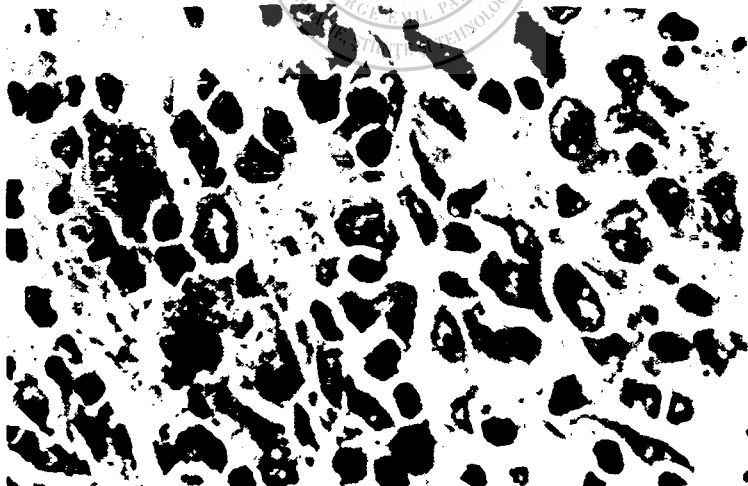


Fig. nr. 3: Piesa operatorie: formațiune tumorală ovoidă-polilobată, parțial delimitată de țesutul mamar, cu diametre de 12/8cm



*Fig. nr. 4: Aspectul microscopic al tumorii: limfom imunoblastic polimorf.
Col. Hematoxilină-Eosină, 400 x*

celule neoplazice sunt separate de o hiperplazie de vase mici asemănătoare celei întâlnite în cazurile de limfadenopatie angioimunoblastică. Există zone circumscrise de necroză. Proliferarea descrisă infiltrează evident țesutul mamar normal. Aspectul microscopic coincide cu cel al unui *limfom imunoblastic cu celule T de tip polimorf*, formă de limfom cu malignitate ridicată, în conformitate cu clasificarea de lucru a limfoamelor nehodgkiniene de la Bethesda (15), (fig.nr.3-4).

Discuții și concluzii

Cazul prezentat, confirmând o serie de caracteristici ale limfomului primitiv al glandei mamare, prezintă însă unele particularități.

Limfomul apare ca o tumoare malignă excepțională, dar reală, a glandei mamare și, în cazul studiat, îmbracă forma obișnuită de limfom comun, nehodgkinian, caracteristică acestui organ. Aspectul macroscopic, cât și microscopic este de asemenea asemănător celui semnalat de literatură medicală.

O trăsătură mai particulară a leziunii limfomatoase este însă caracterul său imunoblastic, formă care se întâlnește cu predilecție la persoane mai în vârstă, prezentând în antecedentele lor procese inflamatoare cronice sau tulburări de imunitate cu evoluție îndelungată. Această trăsătură sugerează posibilitatea ca leziunea limfomatoasă să fi apărut în legătură cu o reacție inflamatoare cronică a țesutului mamar, mai probabil cu o inflamație cronică a lobulilor mamari, cu o lobulită limfocitară, observată în unele cazuri de limfom mamar de către *Rooney și colab.* (12). După cum s-a menționat deja, aceste observații subliniază încă o dată valabilitatea ipotezei, formulată încă în 1958 de *Popa* (11) asupra posibilității transformării reacțiilor inflamatoare prelungite în limfom.

Cazul studiat confirmă de asemenea relația care există între limfadenopatia angioimunoblastică și limfomul imunoblastic cu celule T: recenta clasificare europeană-americană a neoplasmelor limfoide (6) include limfadenopatia angioimunoblastică printre limfoamele cu celule T întrucât ultimele observații arată că cele mai mult astfel de cazuri se transformă de fapt în limfoame imunoblastice cu celule T.

Bibliografie

1. *Azzopardi J.G., Ahmed A., Millis R.R.*: Problems in breast pathology. W.B.Saunders Co. Philadelphia, 1979.
2. *Bobrow L.G. et al.*: Breast lymphomas. A clinicopathologic review. Hum.Pathol, 1993, 24, 274-278;

3. Brooks J.J., Krugman D.T., Damjanov J.: Myeloid metaplasia presenting as a breast mass. *Am.J.Surg.Pathol.* 1980, 4, 281-285;

4. Cook P.D. et al.: Follicular lymphoma adjacent to foreign body granulomatous inflammation and fibrosis surrounding silicone breast prosthesis. *Am.J.Surg.Pathol.* 1995, 19, 712-717;

5. Fisher E.R. et al.: Pseudolymphoma of breast. *Cancer*, 1979, 44, 258-263;

6. Harris N.L. et al.: A revised European American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from international lymphoma study group. *Blood*, 1994, 84, 1361-1392;

7. Lamovec J., Jancar J.: Primary lymphoma of the breast. Lymphoma of the mucosa-associated tissue. *Cancer*, 1987, 60, 3033-3041;

8. Mattia A.R., Ferry J.A., Harris N.L.: Breast lymphoma. A B-cell spectrum including the low grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Am.J.Surg.Pathol.* 1993, 17, 574-587;

9. McDivitt R.W.: Breast, in J.M.Kissane; ed.: *Anderson's Pathology*, ed.VIII, C.V.Mosby Co.St.Louis, 1985, 1546-1569;

10. Oberman H.A.: Primary lymphoreticular neoplasms of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1966, 123, 1047-1054;

11. Popa R., Quai I., Simu G.: Septicemii post-abortum cu stafilococi antibiotico-rezistenți. *Obstet-Ginecol. București*, 1958, 6, 69-76;

12. Rooney N. et al.: Primary breast lymphoma with skin involvement arising in lymphocytic lobulitis. *Histopathology*, 1994, 24, 81-84;

13. Rosai J.: *Ackerman's Pathology*, ed.VIII, Mosby, St.Louis, 1996, 1634;

14. Vasiliu T., David E.: Tumorile limfohistiocitare ale glandei mamare. *Morf.Norm.Pat. București*, 1962, 7, 247-265.

MALIGNANT LYMPHOMA OF THE BREAST: ANATOMO-CLINICAL AND THERAPEUTICAL ASPECTS

C.Crăciun, T.Georgescu, G.Simu, Simona Stolnicu, C.C.Crăciun,
Anca Roșca, D.Cozma

A case of female patient, aged 51 years, hospitalized for rapid and bulky enlargement of the right breast, is presented. The clinical examination revealed the existence of a large and hard tumour, apparently delimited and mobile on the chest. Mastectomy with axillary vacuum formation was performed.

The microscopical examination showed a lymphoma of polymorphous immunoblastic type (with T cells), without the involvement of the axillary lymph nodes. The peculiarities of the primitive lymphoma of the mammary glands, as well as the possible histogenetic aspects of the type of microscope observed are discussed.

Sosit la redacție: 31.10.1996

MÓDOSÍTOTT PERTHES-MŰTÉT ELVÉGZÉSE A NERVUS RADIALIS INVETERÁLT SÉRÜLÉSE MIATT

Nagy Ö., Seres-Sturm L., Bálint A., Kovács A., Băga T., Pop T.S.

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
2.sz. Ortopédiai Klinika

A humerus középső és alsó harmadának súlyos darabos és nyílt törései, illetve kiterjedt könyöktájéki sérülések kapcsán, gyakran találkozunk a nervus radialis teljes vagy részleges sérülésével.

Sajnos gyakran iatrogén sérülés kapcsán is előfordulhat a radialis ideg sérülése, így elsősorban a humerus középső és alsó harmadában végzett osteosynthesiseknél, illetve az alkar proximalis végének töréseinél végzett különféle osteosynthesisek esetében. Ez utóbbi esetekben a nervus radialis ramus profundusa sérül a supinator csatornában. Ez a sérülés szerencsére sokszor csak vongálásos eredetű, amikor az említett mély idegág húzás és feszülés alá kerül. Ilyen esetekben néhány hét alatt spontán javulás várható.

A nervus radialis teljes sérülésénél az extenzor csoport működésének teljes kiesése figyelhető meg, valamint annak a bőrterületnek az anesztéziája melyet ezen ideg lát el.

Amennyiben a nervus radialis mély ága sérül a csuklóízület dorzálflexiója (extenziója) megmarad, mivel a radialis ideg még a könyöktájékon végágakra oszlása előtt ágat ad le a musculus brahioradialisra, a musculus extensor carpi radialis longus et brevishez, így csak az alkar hosszú extensorainak működése esik ki.

Az esetek nagy részében a microsebészet, a plasztikai és kézsebészet rohamos fejlődésének köszönhetően különböző speciális technikákkal az ideg folytonossága helyreállítható (idegvarrat, idegtranszplantáció, stb.). Ennek ellenére az esetek jó részében, és itt elsősorban az elhanyagolt inveterált esetekre gondolunk, az ideg rekonstrukciója megoldhatatlan, illetve nem jár eredményekkel.

Ilyen esetekben indokolt a Perthes-műtét, illetve e műtét megfelelő variációinak alkalmazása. Peer és munkatársai 1966-ban tartottak erről a témáról ismertetést (1).

Az eredeti Perthes-műtét a nervus radialis teljes bénulásának a sebészeti rehabilitációját jelenti (1, 2, 3, 4).

A műtét fő mozzanatai a következők:

a. először a csuklóízületet stabilizáljuk úgy, hogy az extensor carpi ulnaris és az extensor carpi radialis funkcionális helyzetben tenodesiseket végzünk;

b. a második lépés a flexor carpi ulnaris átvezetése dorsal irányban ulnarisan az extensor digitorum communis inába. Ezáltal a II.-V. ujjak extendálhatóvá válnak;

c. a harmadik lépés a flexor carpi radialis átvezetése ugyancsak dorsalisan az extensor pollicis longus és brevis inába. Így a hüvelykujj extenziója is megoldódik.

A műtét az esetek nagy többségében jó eredmény érhető el, mivel az ujjak és a kéz újra alkalmassá válik fogásra.

Azonban nem minden esetben szükséges az eredeti Perthes-műtét elvégzése.

Manninger a tenodesisek helyett a musculus pronator teres befűzését ajánlja az angolszász iskola tapasztalatai alapján.

Peer és munkatársai leírták a Perthes-műtét egyik általunk is jónak tartott és alkalmazott módosítását.

A ligamentum carpi dorsale proximalis kétharmadát behasítják és ezáltal a csukló aktív dorsal flexiója létrejöhet az extensor inakba befűzött flexor carpi ulnaris segítségével.

A módosítás másik mozzanata szerint a flexor carpi radialis nem helyezük át az extensor csoportba. E helyett a flexor palmaris longus inát helyezük be az extensor pollicis longus és brevisbe.

Esetismertetés

1991-1995 között osztályunkon 7 beteg esetében végeztük el a módosított Perthes-műtét változatát. Betegeink életkora 35-65 között volt, 5 férfi és 2 nő beteget kezeltünk. Öt esetben a nervus radialis sérülése a humerus középső és alsó harmad törésének volt a következménye (2 esetben iatrogén ártalomként - sebészi beavatkozás után). Másik két esetben a nervus radialis ramus profundusa sérült a supinator csatornában.

A módosított Perthes-műtét általunk alkalmazott módosításának elvégzése után 5 esetben jó, 2 esetben kielégítő eredményt értünk el.

Megbeszélés, következtetés

Tekintettel arra, hogy az elmúlt 4 év alatt klinikánkon 7 esetben végeztünk módosított Perthes-műtétet, még nincs nagy tapasztalatunk a speciális kézsebészeti rehabilitációban.

Kétségtelen, hogy a speciális kéz- és mikrosebészet rohamos fejlődésével a műtéti megoldás veszít jelentőségéből, de bizonyos esetekben (inveterált, elhanyagolt esetek) ma is jól alkalmazható és alkalmazott eljárás marad.

1. *Peer Gy.*: Módosított Perthes-műtét utáni tapasztalataink. Borsódi Orvosi Szemle, Miskolc, 1996, 7,13;
2. *Perthes O.*: Über Schneuoperationem bei irreparabile Radialislähmung. Zeitblatt für Chirurgie, 1917,44, 777;
3. *Zetkin M.*: Die Chirurgie des Traumas, Theime Verlag, Berlin, 1958, Band III/2,757;
4. *Bános Gy., Krasznai I.*: Nervus radialis inveterált sérülése miatt végzett Perthes-műtét. Magyar Traumatológia, 1983,26, 211-215.

PERTHES' OPERATION OF THE INVETERATE INJURY OF RADIAL NERVE

Ó.Nagy, L.Seres-Szurm, A.Bálint, A.Kovács, T.Bátaga, T.S.Pop

The authors discussed the surgical rehabilitation of the injury of radial nerve. Step by step these surgical interventions were withdrawn as a consequence of the development of microsurgery. But in some cases, if the continuity of the nerve could not be restored even by up-to-date techniques, Perthes' operation is recommended as a reasonable surgical intervention.

Sosit la redacție: 20.11.1995

APLICAREA ÎN URGENȚĂ A SEROMIOTOMIEI ANTERIOARE CU VAGOTOMIE POSTERIOARĂ (OPERAȚIA SECUNDARĂ TAYLOR) ÎN TRATAMENTUL ULCERULUI DUODENAL COMPLICAT

T.Bara, E.V.Bancu, C.Copotoiu, C.Molnar, D.Száva

Clinica de Chirurgie nr.1
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Vagotomia supraselectivă (VSS) a fost efectuată pentru prima dată experimental în 1957 de către *Griffith* și *Howkins*. Ei au numit-o vagotomie parțială gastrică și a constat în denervarea celulelor oxintice (parietale) gastrice, inervația antrului și a tractului gastrointestinal rămânând neperturbată.

În perioada anilor '60, VSS a fost aplicată bolnavilor suferind de ulcer duodenal de către *Holle* și *Hart*, căreia îi asociază piloroplastia, motivând că staza gastrică favorizează apariția recidivelor.

VSS fără piloroplastie a fost introdusă în 1969 de către *Johnston* și *Wilkinson* în Anglia, *Amdrup* și *Jansen* în Danemarca, pentru ulcerele duodenale necomplicate, refractare la tratament medicamentos.

Mai târziu, metoda s-a aplicat și în ulcerele duodenale complicate, ulcerul gastric, duodenopancreatectomia cefalică cu păstrarea pilorului.

Referitor la această tehnică, amintim că inconvenientul ei a constat în durata operatorie lungă, ceea ce a dus pe parcursul anilor la îmbunătățirea și modificarea metodei.

Astfel, în 1967 *Taylor* sugerează o altă variantă a intervenției care ar putea proteja mai bine nervul lui Latarjet, diminuând în același timp și riscul necrozei ischemice a micii curburi gastrice. Varianta propusă constă într-o seromiotomie anterioară și posterioară de-a lungul micii curburi, reușind să sectioneze ramurile intramurale vagale, care se îndreaptă spre zona fundică.

Daniel și *Sarna* în 1976 descriu în urma experimentelor efectuate pe câini că excitarea nervului anterior Latarjet, produce o activitate contractilă atât a feței anterioare cât și a feței posterioare a antrului gastric. Acest lucru demonstrează că axonii nervoși trec intramural de la peretele gastric anterior la cel posterior și în acest caz este suficient să se păstreze numai nervul anterior, pentru a se obține o evacuare bună a stomacului.

În 1982, *Taylor* își modifică tehnica executând numai o seromiotomie anterioară, iar posterior sectionează vagul drept troncular.

În 1992, operația Taylor secundară a fost introdusă în Clinica de Chirurgie nr.1 Tg.-Mureș ca tratament al ulcerelor duodenale complicate, respectiv perforate. Până în prezent tehnica a fost aplicată la 11 bolnavi, din care 10 bărbați și o femeie, limita de vârstă a bolnavilor fiind între 28-50 ani. Din cele 11 cazuri, 10 au fost operate pentru ulcer duodenal perforat și un caz pentru ulcer duodenal hemoragic.

Tehnica operatorie constă din seromiotomie anterioară asociată cu vagotomie tronculară posterioară. După laparotomie, am procedat la excizarea transversală a ulcerului fără violarea pilorului la 10 cazuri cu ulcere perforate, urmată de sutura transversală a duodenului. În cazul cu ulcer duodenal hemoragic am efectuat duodenostomie transversală sub pilor la 1,5 cm, am suturat ulcerul, după care am închis transversal duodenul. Am început operația Taylor secundară cu prepararea vagului anterior, aplicând un fir tractor, urmat de prepararea trunchiului vagal posterior și sectionarea lui. Seromiotomia anterioară se începe la 7 cm de pilor, adică la limita proximală a antrului și la 1-1,5 cm de curbura mică până la joncțiunea esogastică. Sectionăm cu electrocauterul seroasa și musculatura. La nivelul esofagului continuăm disecția vagului anterior, apoi închidem tranșa seromiotomiei cu fir continuu sero-seros și închidem unghiul Hiss.

Postoperator, în ziua a 4-a am determinat aciditatea bazală și testul Hollander, punându-se în evidență hipoaciditate.

Evoluția postoperatorie la toate cele 11 cazuri a fost bună, fără a se înregistra complicații, bolnavii părăsind clinica în ziua a 7-a sau a 8-a postoperator.

În urma controlului efectuat la 6 săptămâni postoperator din cei 11 bolnavi, 9 au fost reinternati pentru investigație și urmărire, ceilalți fiind doar în săptămâna a doua, respectiv a treia postoperator.

La acest control s-a repetat determinarea acidității bazale, testul Hollander și a pasajului baritat, iar în cazul cu ulcer hemoragic suturat s-a efectuat și examen endoscopic. Testele de aciditate confirmă prezența hipoacidității, pasajul baritat evidențiază tranzit esofagian liber, stomacul hipokinetic cu evacuare ritmică iar endoscopic se confirmă vindecarea ulcerului.

Concluzionând, putem spune că în perioada 1.01.1992-31.04.1993, în Clinica de Chirurgie nr.1 Tg.-Mureș au fost operate 172 cazuri cu ulcer duodenal din care 139 cazuri cu ulcere complicate (perforate, hemoragice, stenozante) și 33 cazuri cu ulcere necomplicate.

Din cele 139 cazuri cu ulcere complicate, 11 au fost operate prin porcedeul Taylor secundar și 128 de cazuri prin alte procedee (rezecție, vagotomie cu antrectomie, sutura ulcerului, vagotomie cu piloroplastie). Cele 11 cazuri nu au înregistrat nici o complicație postoperatorie, iar din cele 128 de cazuri la 3 s-a reinternat pentru fistulă anastomotică, înregistrându-se o mortalitate de 2,48% (4 cazuri).

Deși datele din literatura de specialitate arată apariția recidivelor în primii 10 ani ca o complicație post VSS, noi nu ne putem exprima în acest sens, întrucât lotul nostru de bolnavi se află doar la 12 luni postoperator. Totuși, durata scurtă a intervenției și rezultatele postoperatorii imediate bune, ne fac să optăm pentru metoda Taylor secundară ca tratament al ulcerului duodenal complicat.

Bibliografie

1. *Bátorfy J. et al.: Kísérletes seromuscularis vagotomia technikája (Taylor műtét). Society of Hungarian Surgeons 47-th Congress, Debrecen 1992, 80;*

2. *Bruce D. S.: Current status of proximal gastric vagotomy. Annals of Surgery, 1989, 209, 131-148;*

3. *Ihász M., Bátorfy J.: A nyombél-fekély. Springer Hungarica, Budapest, 1993, 76-115;*

4. *Kamuti J. Sarkadi T., Balla A.: A chronikus duodenalis ulcus sebészeti kezelése a gyomor elülső sermiotomiájának és hátsó trunculáris*

vagotomianak segítségével (Op.sec.Taylor). Society of Hungarian Surgeons 47-th Congress, Debrecen 1992, 81;

5. *Littman I.*: Sebészeti műtétan, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1988, 365-450;

6. *Stoica T.*: Antrectomia asociată cu vagotomia în tratamentul ulcerului gastric și duodenal. Editura Medicală, București, 1978, 23-34, 82-85, 89-100;

7. *Taylor V.T.*: Seromyotomy for chronic duodenal ulcer (single surgical procedures 10 colour atlas) Wolfe Medical Publications Ltd. 1984, 20-41.

EMERGENCY APPLICATION OF THE ANTERIOR SEROMYOTOMY AND POSTERIOR TRUNCAL VAGOTOMY (SECONDARY TAYLOR'S OPERATION) IN COMPLICATED DUODENAL ULCERS

T. Bara, E.V. Bancu, C. Copotoiu, C. Molnar, D. Száva

The operation was performed for the first time by Taylor, as a variant of the selected proximal vagotomy. The procedure has been used in our clinic since 1992 for the management of the perforated ulcers or the bleeding ulcers.

The method consists in posterior truncal vagotomy and anterior seromyotomy, which is performed on the anterior wall of the stomach, from the upper boundary of the antrum to the esogastric junction, followed by the suture or excision and suture of the ulcer.

The operation is made for the denervation of the parietal cells, and in order to preserve the innervation of the antrum, the method was applied to a series of 10 patients during one year; we achieved positive results avoiding the immediate postoperative complications. We followed up the patients according to a schedule. The first examination was made six weeks postoperatively, when we found out that the patients had no functional complaints or disorders and the endoscopic examination showed the healing of the ulcers. The X-ray examination (barium) of the digestive tract was uneventful (no emptying disorders), while the testing of the secretory function showed an acidity or hypoacidity.

Unlike the selected proximal vagotomy, gastric resection (partial gastrectomy) and bilateral truncal vagotomy, secondary Taylor's operation is a simpler procedure, requires less time and has minimal postoperative complications and mortality.

Key words: anterior seromyotomy and posterior truncal vagotomy (secondary Taylor's operation).

Sosit la reductie: 19.10.1993

INCIDENȚA STADIALĂ ÎN CANCERUL DE OVAR. STUDIU COMPARATIV PE INTERVALE DE 10 ANI (1973-1992)

Carmen Rădulescu

Clinica de Obstetrică-Ginecologie nr.2
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Studiile actuale efectuate în diferite state și teritorii au consemnat în ultimele două-trei decenii o creștere progresivă a incidenței cancerului de ovar. Astfel, în 1973 incidența anuală era de 2,7‰ în Japonia și Africa de Sud și de 14,4‰ în S.U.A. și țările scandinave. În 1982 în Suedia incidența era de 23,2‰ (Mahlich, 1986) ocupând astfel poziția a treia ca frecvență după sân și colon.

Spre deosebire de alte localizări ale sferei genitale (vulvă, vagin, col uterin, sân) cancerul de ovar este situat într-o zonă ascunsă, inaccesibilă examinărilor clinice și unor metode de diagnostic precoce, paraclinice cu o simptomatologie incertă sau confuză. În lipsa unor examene sistematice anuale și a unor metode de diagnostic aplicabile în masă, este diagnosticat de cele mai multe ori tardiv în stadii avansate, incurabile. Metodele paraclinice (ecografie, tomografie computerizată, rezonanță magnetică, markeri tumoralii) nu pot fi aplicate ca o metodă de screening de masă chiar la grupurile de populație de risc maxim (peri- și postmenopauzal), selectarea cazurilor suspecte efectuându-se tot prin examene clinice.

Pentru evaluarea progreselor în diagnosticul precoce introduse în parte și în clinicile din Tg.-Mureș (ecografie, CT), examene clinice sistematice la grupe de risc, au fost comparate în această lucrare incidența stadială a cancerului de ovar în 2 perioade de câte 10 ani, 1973-1982 în Clinica unică de Ginecologie din Tg.-Mureș și în perioada 1983-1992 numai în Clinica de Ginecologie nr.2. Diagnosticul de tumoare malignă de ovar s-a stabilit prin examen clinic, explorări radiologice, ecografice și cu CT și alte metode introduse în ultima perioadă. Diagnosticul stadial s-a stabilit la explorarea intraoperatorie și s-a confirmat prin examene histopatologice din tumoare și metastaze. Explorarea chirurgicală diagnostică a constatat în folosirea de incizii largi și mediane. Dacă a fost prezentă ascită s-a recoltat lichid care s-a centrifugat și s-a efectuat un examen citologic. Dacă nu s-a constatat ascită dar tumoarea ovariană avea caractere de cancer și suprafețele peritoneale păreau indemne, s-a spălat cavitatea peritoneală cu câte 50-75 ml ser fiziologic cald (lavaj peritoneal diagnostic) într-o anumită ordine:

a) suprafața inferioară a diafragmului, b) spațiile parietocolice drept și stâng, c) peritoneul pelvian. Fiecare probă recoltată izolat s-a trimis pentru examen citologic. În continuare s-a procedat la inspecția vizuală și

palpatorie a cavității abdominale și micului bazin. S-a început cu bolta subdiafragmatică dreaptă unde adesea sunt metastaze precoce chiar la cancer aparent limitat numai la ovar. S-a controlat apoi ficatul, spațiile parietocolice, epiploonul, ansele intestinale subțiri, stomacul și colonul (pentru stabilirea unui eventual diagnostic de tumoare Krukemberg) și cu mare blândețe tumoarea ovariană și organele pelviene. Apoi s-au controlat minuțios ganglionii iliaci și lomboartici. Datele s-au trecut în protocolul operator. În formele aparent limitate la ovare s-au efectuat biopsii din epiploon chiar dacă macroscopic nu părea a fi invadat și biopsii din alte zone potențial cu metastaze (zone de aderențe, zone de luciu și colorație, peritoneală modificată). După extirparea tumorii, aceasta a fost deschisă și s-au consemnat elementele sugestive de malignitate (vegetații dure și friabile, zonele de necroză și hemoragie, zonele solide) din care de asemenea s-au prelevat biopsii pentru un examen extemporaneu mai ales în cazurile neconcludente.

Stadializarea s-a făcut conform criteriilor propuse de FIGO în 1987.

În intervalul 1973-1982 au fost înregistrate 201 bolnave în Clinica unică de Ginecologie din Tg.-Mureș și un număr de 114 în perioada 1983-1992 numai în Clinica de Ginecologie nr.2 din Tg.-Mureș. Au mai fost internate în Clinica de Ginecologie nr.1 Tg.-Mureș 133 bolnave cu cancer de ovar în perioada a doua a studiului. În total în prima perioadă au fost 201 bolnave iar în a doua perioadă 247 bolnave confirmând creșterea incidenței morbidității prin cancer de ovar.

Pe baza criteriilor de mai sus, repartizarea stadială a bolnavelor pe cele două perioade a fost următoarea:

Anii	Std. I				Std. II				Std. III				Std. IV	Total
	A	B	C	Total	A	B	C	Total	A	B	C	Total		
1973-1982	28	4	24	56	-	5	18	23	4	17	82	103	19	201
%	13.93	1.99	11.94	27.86	-	2.48	8.95	11.44	1.99	8.45	40.79	51.24	9.45	-
1983 II	16	3	18	37	6	-	3	9	2	21	35	58	10	114
1992 I	18	4	21	43	-	2	6	8	8	24	38	70	12	133
Total	34	7	39	80	6	2	9	17	10	45	73	128	22	247
%	13.76	2.83	15.78	32.38	2.42	0.80	3.64	6.88	4.04	18.21	29.55	51.82	8.90	

Depistarea precoce în stadiul I, substadiile IA și IB a fost în prima perioadă de 15,92% și de 16,59% în a doua perioadă, diferență nesemnificativă între cele două perioade. În stadii posibil curabile sau cu rate de supraviețuirii prelungite IC, II și IIIA a fost de 26,7% în a doua perioadă și de 25,37% în prima perioadă, de asemenea fără diferențe semnificative; în stadiile avansate IIIB, IIIC și IV: 58,69% în prima perioadă și de 56,66% în a doua perioadă, de asemenea fără diferențe semnificative.

Cu toate că în a doua perioadă a studiului cancerul de ovar a fost o temă de cercetare a celor două clinici, nu au fost realizate progrese în diagnosticul precoce; este însă posibil ca în prima perioadă multe bolnave să fi fost substadializate așa cum am dedus din rata morbidității mai ridicată în această perioadă și din protocoalele stadializării intraoperatorii incomplete. Metode de diagnostic noi introduse (ecografia, CT) au valoare mai mult confirmatorie și sunt costisitoare pentru examinări de masă care ar necesita investiții foarte mari. Diagnosticul prin markeri tumorali, antigeni, hormoni, enzime nu pot fi folosite deocamdată ca o metodă de screening de masă chiar în țările cu nivel socio-economic cel mai avansat. Examinarea ritmică anuală a femeilor de risc pentru cancerul de ovar (în special populația feminină peri- și postmenopauzală) și supunerea unor investigații complexe: ecografie, RMN a femeilor cu istoric familial de cancer de ovar cu un sindrom de ovar palpabil perimenopauzal ar putea ameliora proporția depistărilor precoce și creșterea ratelor supraviețuirilor în cancerul de ovar.

Bibliografie

1. Bagley C.M. et al.: Ovarian carcinoma metastatic to the diaphragm. Frequency undiagnosed at laparotomy. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1973, 116, 397-400;
2. Buchsbaum H.J., Delgado G., Biessing J.: Surgical staging of ovarian carcinoma (abstr.). *Gynecol.Obstet.* 1966, 23, 253;
3. Chiricuță I., Pandule A., Setlacec E.: Chirurgie ginecologică. Editura Medicală București 1980, vol. III 975-1020;
4. Chiricuță I., Munteanu S., Gavrilescu T.H.: In *Tratat de Patologie Chirurgicală*, red. Proca E., 1983, vol. VII, 427-460;
5. Delgado G., Oram D.H., Petrille E.G.: Stage III epithelial ovarian cancer: The role of maximal surgical reduction. *Gynecol.Oncol.* 1984, 18, 293;
6. DeVita T.V. Jr., Heliman S., Rosenberg A.S.: *Cancer. Principles and practice of oncology*, 3rd Ed. 1989, 1162-1191;
7. Ehrmann L.R., Federscheider J.M., Knapp C.R.: Distinguishing lymph node metastases from benign glandular inclusions in low-grade ovarian carcinoma. *Am. J.Obstet. Gynecol.* 1980, 136, 737;
8. Huszár E. et al.: Cancerul de ovar în materialul de 20 ani (1962-1981); al Clinicii de obstetrică-ginecologie Tg.-Mureș Vol.rez.Consf. "Cancerul de ovar", Tg.-Mureș, 1982, 50;
9. International Federation of Gynecology and Obstetrics: Changes in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. *Am.J. Obstet, Gynecol.* 1987, 156, 236;
10. Kalinkov D., Buchholtz R.: Early primary diagnosis of ovarian cancer and detection of recurrence by serum cystine aminopeptid. *Am.J. Obstet.Gynecol.* 1980, 138, 1148;

11. King A.L. et al.: Computed tomography in evaluation of gynecologic malignancies: A retrospective analysis. Am.J.Obstet.Gynecol. 1986, 155, 960;

12. Moraru I., Fadei Lidia: Tumorile ovarului. Orientări în diagnostic. Editura Academiei, București, 1988;

13. Norris H.S., Zirklin H.J., Benson W.L.: Cancer, 1976, 37, 2359;

14. Novak E.R., Woodruff J.D.: Novak's Gynecologic and Obstetrics Pathology. Philadelphia, W.B. Saunders, 1974, 389;

15. Ozols R.F. et al.: Peritoneoscopy in the management of ovarian cancer. Am.J. Obstet. Gynecol. 1981, 140, 611-619;

16. Piver M.S., Barlow J.J., Lele S.B.: Incidence of sub-clinical metastasis in Stage I and II ovarian carcinoma. Obstet. Gynecol. 1978, 52, 100-104;

17. Planiol T., Poucelot L.: Explorations diagnostique modernes par les ultrasons. Bull. Acad. Nat. Med. 1978, 162, 366;

18. Powell C.M. et al.: Diagnostic imaging of gynecologic tumors with the monoclonal antibody 791/T/36. Am.J. Obstet. Gynecol. 1987, 157, 28;

19. Rădulescu C.: Posibilități și greutăți în diagnosticul precoce al cancerului de ovar. Vol.rez. Conf. "Cancerul de ovar". Tg.-Mureș, 1982, 18;

20. Rosenberg E.R., Trough W.S.: The ultrasonographic evaluation of large cystic pelvic masses. Am. J. Obstet. Gynecol. 1981, 139, 579;

21. Young C.R., Decker D.G., Wharton J.T.: Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA 1983, 250, 3072-3076.

STAGE INCIDENCE IN THE OVARIAN CANCER. A COMPARATIVE STUDY OVER A PERIOD OF 10 YEARS (1973-1992)

Carmen Rădulescu

Between 1973-1982 to the only Gynaecology Clinic of Târgu-Mureș 207 patients with ovarian cancer were admitted, and between 1983-1992 only in the Gynaecology Clinic II 114 patients were admitted. In 201 patients in the first group and in 114 patients in the second group a stage classification according to FIGO criteria of 1987, through clinical examination, cytology of ascites liquid, thoracocentesis, surgical exploration of the abdomen and the histopathologic examination of the primary tumor and of the metastasis was possible to carry out.

Between 1973-1982, 56 cases of ovarian cancer in stage 1, 23 cases in stage 2, 103 cases in stage 3, 19 cases in stage 4 were revealed. Between 1983-1992, 37 patients, in stage 1, 9 patients in stage 2, 58 patients in stage 3, 10 patients in stage 4 were discovered.

Taking into account the fact that in the second period, 133 patients with ovarian cancer with similar stages were admitted to the Gynaecology Clinic I of Tg.-Mureș, morbidity through ovarian cancer is increasing. Although recently new diagnosis methods (echography, CT) were introduced, there is no improvement in the early discovery.

Diagnosis through tumor markers, antigens, hormones, enzymes cannot be yet used as a mass screening method even in socio-economically advanced countries.

Sosit la redacție: 29.10.1993

UROPATIA OBSTRUCTIVĂ ÎNALTĂ. CONSIDERAȚII ASUPRA CAZURILOR INTERNATE ÎNTR-UN SERVICIU DE PEDIATRIE GENERALĂ

L. Neagoș, C. Rusnac

Clinica de Pediatrie nr.3

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Termen folosit în urologia generală și urologia pediatrică, uropatia obstructivă (UO) cuprinde totalitatea manifestărilor clinice și paraclinice determinate de prezența unui obstacol mecanic sau funcțional, care interferează scurgerea normală a urinei (1, 5, 6, 10). Ca variante - definind tablouri particulare - se vorbește de o uropatie obstructivă înaltă, unilaterală sau bilaterală, cu răsunet asupra rinichilor (nefropatia obstructivă) și de o uropatie obstructivă joasă, acută sau cronică, completă sau incompletă (2, 3, 4, 7).

Cauzele UO la copil pot fi mecanice (malformații congenitale renoureterale, stenoze congenitale sau secundare unei compresiuni extrinseci asupra căilor urinare prin vase aberante, bride sau tumori, litiază urinară) și funcționale (vezică neurogenă, reflux vezico-ureteral).

Obstrucția căilor urinare este urmată de stază retrogradă, care determină modificări morfologice (dilatarea bazinei, calicelor și atrofia parenchimului renal) și funcționale (insuficiență renală acută sau cronică) (9, 12).

Simptomatologia este necaracteristică și variată, în funcție de cauză și localizarea obstrucției: dureri lombare și/sau abdominale, tulburări de micțiune, rinichi palpabili, glob vezical, semne de infecție urinară și/sau de insuficiență renală. Pentru precizarea diagnosticului sunt necesare: examenul radiologic (radiografia abdominală simplă, urografia endovenoasă, uretrocistografia micțională), ecografia și scintigrafia renală, teste de laborator pentru evidențierea infecției urinare și evaluarea funcției renale. Complicațiile sunt numeroase (hidronefroza, infecție urinară, litiază urinară, insuficiență renală), iar tratamentul vizează atât îndepărtarea factorului obstructiv cât și combaterea infecției urinare și a insuficienței renale.

În lucrarea de față ne-am propus prezentarea unor cazuri de uropatie obstructivă înaltă, dintre cele mai frecvent întâlnite la copil, tocmai pentru a sublinia incidența și problemele de diagnostic pe care le ridică acest gen de afecțiuni în practica pediatrică.

Din studiul efectuat asupra totalului de 1769 copii internați în Clinica de Pediatrie nr.3 în perioada 1 I 1994 și 30 VI 1995, un număr de 186 au prezentat uropatii diverse (infecțioase, malformative, litiazice etc.), dintre care 27 aveau uropatie obstructivă înaltă. Au fost reținute cu acest diagnostic, și constituie obiectul lucrării de față, numai acele cazuri care au prezentat date sugestive anamnestice, clinice, biologice și radiologice, conform datelor din literatura medicală (1, 5, 6, 10, 11). Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat după metoda Student.

Rezultate și discuții

Raportând cele 27 cazuri de UO înaltă la numărul total de uropatii (186 cazuri) internate în perioada sus-amintită, rezultă o proporție de 14,51%, semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0,01$). Chiar dacă în literatura pediatrică sau de specialitate (urologică) consultată nu am întâlnit cifre referitoare la incidența UO înaltă la copil, considerăm totuși că această afecțiune este relativ frecventă, cu atât mai mult cu cât ea a fost întâlnită într-o clinică, respectiv un serviciu de pediatrie generală, și ca atare merită să fie studiată și cunoscută, dat fiind importanța stabilirii corecte a diagnosticului și a îndepărtării precoce a obstrucției.

Constelația etiologică a uropatiilor obstructive înalte întâlnite la bolnavi este redată în tabelul nr.1.

Tabelul nr. 1

Repartizarea cazurilor de uropatie obstructivă înaltă după etiologie

1. Malformații congenitale reno-ureterale:	
- rinichi polichistic	1 caz
- rinichi dublu	2 cazuri
- hidronefroză congenitală	2 cazuri
- megaureter	1 caz
- stenoză ureterală	2 cazuri
2. Litiază reno-ureterală	8 cazuri
3. Anomalii vasculare (vase renale aberante)	11 cazuri

Deși, numărul relativ mic de cazuri nu ne-a permis să facem o repartizare a uropatiilor obstructive pe grupe de vârstă și sex, cazuistica noastră ne oferă, în schimb, date etiologice orientative. Astfel, în ordinea descrescătoare a frecvenței, facțiuni obstructivi au fost compresiunile vasculare, anomaliile reno-ureterale și litiaza urinară. Faptul că, după sediul obstrucției, cazurile noastre sunt de tip superior (uropatii obstructive "înalte"), explică și simptomatologia clinică și de laborator întâlnită: dureri lombare ("renale") la 23 copii; rinichi palpabili (17



Fig. nr.1: Bolnavul B.M., 4 ani. Urografie i.v.:
hidronefroză dreaptă. Calcul ureteral superior drept



Fig. nr.2: Bolnavul R.M., 6 ani. Urografie i.v.:
hidronefroză dreaptă. Amprentă de vas polar la nivelul
joncțiunii pielo-ureterale drepte



Fig. nr.3: Bolnavul S. R., 6 ani. Urografie i.v.: hidronefroză și megaureter drept, prin stenoză ureterală juxtavezicală



Fig nr.4: Bolnava B. C., 15 ani. Urografie i.v.: hidronefroză prin sindrom de colet drept

copii); febră (21 copii); piurie și, uneori, hematurie (18 cazuri); deteriorarea funcției renale la 5 copii; hipertensiune arterială la 7 copii. Un număr de 4 copii nu au prezentat decât semne de infecție urinară, obstrucția fiind descoperită radiologic.

Infecția urinară s-a asociat uropatiei obstructive în 18 cazuri (66,6%), fiind mai frecventă la fete (raport 3,7/1 față de băieți). Dacă infecția este cel mai ades - consecința obstrucției prelungite a căilor urinare, urmată de urostază, ea poate fi însă și cauza unei uropatii obstructive. *Tulbur* și colab. (citați de 2) au arătat că infecția căilor urinare poate determina o tulburare a dinamicii la nivelul joncțiunii uretero-vezicale, astfel că infecția precede obstacolul mecanic. Neprecizarea și neîndeplinirea precoce a factorului obstructiv explică de ce infecția urinară din uropatia obstructivă este refractară la tratamentul antibiotic (8, 9, 11).

Privitor la complicațiile întâlnite la bolnavii clinicii, pe lângă infecția urinară amintită, am întâlnit 5 cazuri de insuficiență renală (în 2 cazuri acută, în 3 cazuri cronică). Insuficiența renală acută din uropatia obstructivă este consecința creșterii presiunii intratubulare, care determină o scădere a filtrației glomerulare și o distrucție a nefronilor proporțională cu gradul obstrucției (completă sau incompletă) și durata ei (după 3 săptămâni, leziunile renale devin ireversibile) (*Himan, Veki*, citați de 11). Insuficiența renală cronică este urmarea unei nefropatii obstructive asociind o pielonefrită cronică, la care îndepărtarea factorului obstructiv (malformativ sau litiazic) nu s-a făcut la timp.

Examenul radiologic fiind obligator și relevant în cazurile de uropatie obstructivă, prezentăm în continuare câteva fotografii după filme radiologice efectuate la bolnavii noștri cu UO înaltă.

Concluzii

1. Din 186 cazuri de uropatii diverse internate în Clinica de Pediatrie nr.3 în decurs de 18 luni, uropatia obstructivă înaltă a fost constatată la 27 copii (14,51% din cazuri), procentaj semnificativ statistic ($P < 0,01$).

2. Cauzele cele mai frecvente ale obstrucției întâlnite la cazurile prezentate au fost, în ordinea descrescătoare a frecvenței, compresionile glomerulare, anomaliile reno-ureterale și litiaza urinară.

3. Complicațiile medicale ale uropatiei obstructive întâlnite au fost: infecția urinară (posibil consecință, dar și cauză) în 66,6% din cazuri și insuficiența renală (acută și cronică) în 18,5%. De aici și importanța rezolvării urgente a uropatiei obstructive și a nefropatiei consecutive la copii.

Bibliografie

1. Beck L.H. et al.: Obstructive uropathy. In: Strauss and Welt's of the Urinary (ed. E. Earley, C.W. Gottschalk), 3rd ed., Ed. Little Brown and Comp., Boston, 1979, Vol. II, 796-1043;

2. *Domnişoru D.L.* et al.: Incidența, cauzele și complicațiile medicale ale nefropatiei obstructive în condiții de spitalizare. *Viața med.* 1980, 2, 65-67;

3. *Domnişoru D.L.*: Nefropatia obstructivă. În: *Nefrologia practică* (sub red. L.D.Domnişoru), Editura Porto-Franco, Galați. 1991, 87-88;

4. *Gluhovschi Gh.* et al.: Infecția tractului urinar și nefropatia obstructivă (sub red. Gh.Gluhovschi), Editura Helicon, Timișoara, 1992, 107-109;

5. *Kote Van G.*: Le dépistage précoce des uropathies obstructives. *Rev. Prat* 1973, 23, 41, 3617-3639;

6. *Maiorescu M.* et al.: Valoarea ecografiei în uropatiile obstructive la copil. *Pediatria*, 1993, 2, 78-85;

7. *Negoită C.*: Nefropatia obstructivă în clinica medicală. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1983, 366-374;

8. *Nicolescu D.* et al.: Experiența noastră în chirurgia percutanată a litazei renale. *Rev.med.* 1987, 2, 109-115;

9. *Nicolescu D.*: Urologie. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1990, 81-93;

10. *Popescu V.* et al.: Uropatia obstructivă. În: *Tratat de Pediatrie* (sub red. V.Popescu). Vol.3, Editura Medicală, București, 1985, 120-122;

11. *Strauss B.M., Welt G.L.*: Obstructive Nephropathy, Disease of the Kidney. Boston, 1971, Vol.II, 997-1033;

12. *Varna A.*: Malformațiile căilor urinare. În: *Urologie infantilă* (A.Varna, A.Chișu, Virginia Oțoiu), Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1976, 121-137

HIGH ULTRASTRUCTIVE UROPATHY. CONSIDERATIONS ON CASES TAKEN FROM A CLINIC OF GENERAL PEDIATRICS

L.Neagoș, C.Rusnac

The authors have studied 186 cases of various types of uropathy finding 26 cases of high obstructive uropathy. The causes of these affections according to their frequency were: vascular compressions (11 cases); reno-ureteral congenital anomalies (8 cases) and urinary lithiasis (8 cases).

According to the place of obstruction which was radiologically made evident, all the 27 cases are of the high obstructive uropathy type, consequently clinical and laboratory symptomatology is typical of this kind of obstructive uropathy.

Urinary infection was present in 18 cases out of 27 and acute and chronic renal insufficiency was found in 5 children.

In the end the authors consider that a closer collaboration with specialists in urology would be beneficial for a precocious diagnosis of these affections and immediate removal of the obstructive factor.

Sosit la redacție: 06.11.1995

STUDII EXPERIMENTALE ȘI DE LABORATOR

UN CAS DE TUMEUR OVARIENNE ASSOCIANT DES ASPECTS DE GOITRE THYROIDIEN ET DE TUMEUR CARCINOIDE (OVARIAN STRUMAL CARCINOID). ETUDE HISTOLOGIQUE ET IMMUNO-HISTO-CHIMIQUE

Colette Creusy, L. Corette, J. Bahon le Capon, D. Debroucker

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique
Faculté Libre de Médecine
Université Catholique de Lille

Histoire clinique

Notre patiente, âgée de 59 ans, consulte en juin 1991 pour un amaigrissement de 4 à 5 kgs en 8 mois, une hyperexcitabilité, des insomnies. Elle ne présente pas d'exophtalmie, pas de tachycardie, pas de troubles digestifs.

Le bilan biologique fait découvrir, à côté d'un dosage de T4 normal, une élévation de T3 7ng-l, un abaissement de la TSH ultrasensible à 0.03 ui/ml.

On peut donc considérer qu'il existe des signes frustes d'hyperthyroïdie confirmée par les examens biologiques.

Cependant l'échographie thyroïdienne est normale. La scintigraphie au technetium ne met en évidence qu'une très faible fixation cervicale sans trouver l'origine d'une éventuelle saturation iodée.

La patiente est quand même sous antithyroïdiens de synthèse (Carbimazole à doses dégressives).

Dans les antécédents de notre patiente, il faut noter, en 1978 une hystérectomie totale avec conservation annexielle, motivée par une fibromyomatose.

En janvier 1992, lors d'une consultation à titre systématique dans le service de gynécologie, on découvre une masse pelvienne asymptomatique dont l'échographie va confirmer la nature ovarienne sous forme d'une image

liquidienne cloisonnée, hétérogène, à paroi épaisse, mesurant 5,5 cm x 7. Il s'y associe une ascite de faible abondance

La coelioscopie révèle un ovaire gauche tumoral, sans végétations exokystiques.

L'ascite séro-sanglante est ponctionnée; la recherche de cellules néoplasiques est négative.

Le Cal 125 sérique est élevé à 190 uI/l.

La laparotomie effectuée en janvier 92 permet la réalisation d'une annexectomie bilatérale.

Examen anatomo-pathologique

Macroscopie

La pièce opératoire répond à une masse tumorale bien circonscrite pesant 330 g.

A la coupe, on est en présence d'une tumeur en majeure partie solide, parsemée de petits kystes, et montrant des zones d'aspect colloïde et hémorragique.

Histologie

De multiples prélèvements montrent deux aspects principaux:

*Une composante constituant la plus grande partie de la tumeur est faite entièrement de tissu thyroïdien. On retrouve en effet des vésicules de taille inégale contenant de la colloïde. Les revêtements épithéliaux sont un peu festonnés avec des vacuoles de résorption, des coussins de Sanderson, le tout réalisant l'aspect d'un goître.

L'immuno-marquage avec l'immun-sérum anti-thyroglobuline (Dako M781) est nettement positif dans ces zones.

*La seconde composante histologique observée montre des travées de cellules cylindriques, à cytoplasme souvent abondant, acidophile, à noyau rond, régulier, sans mitoses, ni atypies. Moins souvent, ces cellules prennent une disposition acineuse avec un produit de sécrétion intra-luminal, parfois calcifié. La coloration de Grimélius met en évidence, dans ces cellules, des granulations argyrophiles.

L'immuno-marquage est positif avec les immun-sérums anti-chromogranine (Boehringer 11990021), anti-synaptophysine (Dako M776), anti-neuron-specific-enolase (Dako L1830).

L'ensemble réalise l'aspect d'une tumeur carcinoïde.

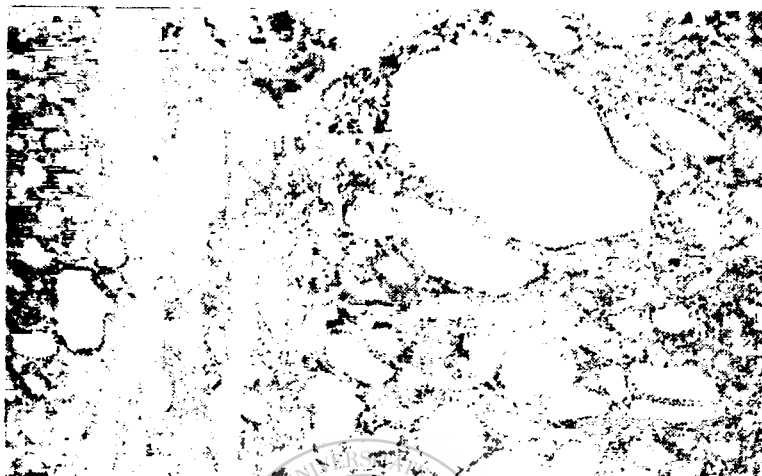


Fig. nr. 1: Zone d'aspect thyroïdien. HES - G¹ x 100

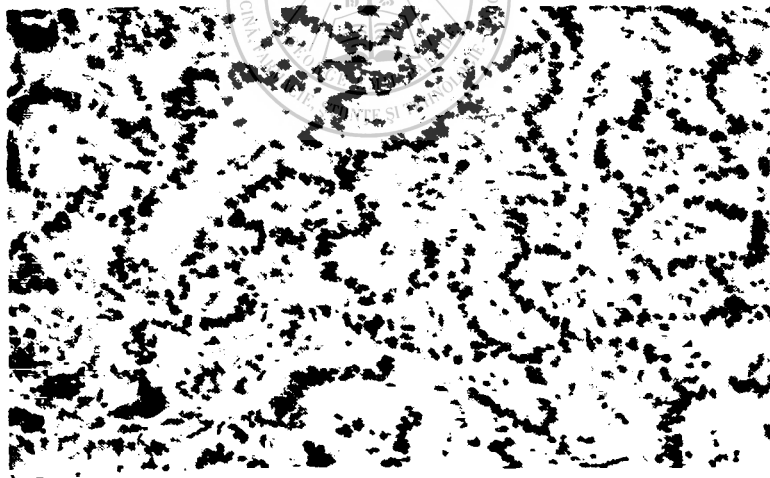


Fig. nr. 2: Zone d'aspect carcinoïdien. HES - G¹ x 100

Il s'agit donc d'une néoformation associant un goître ovarien et une tumeur carcinoïde réalisant un strumal carcinoïde, terme créé par SCULLY (2) en 1970 pour désigner cette forme très particulière de tératome ovarien.

Il n'y a pas de capsule nette.

On retrouve en périphérie le parenchyme ovarien avec des trainées de cellules oxyphiles que nous n'avons pu étiqueter avec précision et qui sont restées négatives à tous les immuno-marquages.

Les deux composantes histologiques sont parfois nettement séparées, mais sur quelques prélèvements intimement liées.

Sur l'immuno-marquage avec l'immun-sérum anti-chromogranine A, on observe des vésicules d'aspect thyroïdien contenant de la coiloïde et bordées de cellules contenant des granulations neurosécrétoires mêlées à des cellules positives avec l'immun-sérum anti-thyroglobuline, comme si les cellules carcinoïdiennes remplaçaient les cellules vésiculaires thyroïdiennes.

Dans la composante thyroïdienne proche de ces zones, de nombreuses cellules sont positives avec l'immun-sérum anti-chromogranine.

De plus, on découvre, à la périphérie de la zone carcinoïdienne, de nombreuses cellules positives avec l'immun-sérum anti-thyroglobuline, ceci suggérant une sorte de filiation entre le tissu thyroïdien et le tissu carcinoïdien.

Nous découvrons également, dans cette néoformation, entre les deux composantes tissulaires précédemment décrites, une formation kystique bordée d'une assise de cellules mucineuses réalisant l'aspect d'un kyste mucineux simple.

Notre strumal carcinoïde réalise donc la composante prédominante presque exclusive d'un tératome.

En post-opératoire, l'évolution a été favorable et la prise de Carbimazole arrêtée.

Le contrôle de la fonction thyroïdienne, trois mois plus tard, est normal.

Depuis une dizaine d'années, les études en microscopie électronique sont à l'origine de controverses histogénétiques, réactualisées par l'immuno-histo-chimie. Nous venons à ce débat une nouvelle observation.

L'application d'immun-sérums dans notre cas montre:

-Une sécrétion de thyroglobuline, nette dans la composante thyroïdienne, retrouvée dans la périphérie de la composante thyroïdienne, et dans la zone de transition.

-Une sécrétion de calcitonine est retrouvée dans la tissu thyroïdien, dans la zone carcinoïde, mais aussi dans la zone où les deux composantes thyroïdienne et carcinoïdienne sont entremêlées.

-Enfin nous avons découvert, dans la partie carcinoïdienne, une sécrétion très abondante d'immun-sérum anti-pancreatic-polypeptide (PP Dako A619) retrouvée dans la zone de transition.

Quelques cellules sont positives avec l'immun-sérum anti-vaso-intestinal-peptide (VIP-Biogenex PA0445P), avec l'immun sérum anti-stomatostatine (Dako L1840), dans la zone carcinoïdienne.

-On note également une sécrétion d'antigène carcino-mbryonnaire (Dako A115), dans la tumeur carcinoïdienne et dans la zone de transition ainsi qu'une sécrétion d'alpha-foeto-protéine (Dako L1803) dans la tumeur carcinoïdienne.

Nous n'avons pu retrouver de sécrétion de sérotonine (Dako M758), de glucagon (Dako L1813), d'insuline (Biogenex MU029UC), de gastrine (Dako A568), ni de bombésine (Biogenex).

Discussion

Cette entité est rare.

En 1980, Robboy et Scully (2) en recensent 50 cas.

Jusqu'en 1984, 34 observations ont été rapportées par ailleurs.

De 1985 à 1992, nous avons retrouvé 38 autres observations dans la littérature dont 13 cas recensés depuis 1940 par l'A.F.I.P. (Armed Forces Institute of Pathology).

Nous avons relevé dans ces observations, lorsque les marquages ont été effectués, des sécrétions de toutes les hormones précédemment observées, isolées associées.

Ceci reflète les extraordinaires potentialités sécrétoires des cellules endocrines de ce type tumoral, que nous avons observées également dans notre cas.

Les aspects de carcinoïde trabéculaire peuvent être confondus avec une tumeur à cellules de Sertoli, mais aussi avec un carcinome médullaire thyroïdien, en raison de la mise en évidence de calcitonien dans un certain nombre d'observations, mais si le carcinome médullaire peut parfois s'accompagner d'un syndrome de type carcinoïde, le strumal carcinoïde, n'a jamais montré d'évolution maligne et la substance amyloïde et la sécrétion de calcitonine ne sont pas systématiquement rencontrées.

L'évolution est en effet favorable. Un cas de la série de l'A.F.I.P. a débordé localement l'ovaire mais n'a pas donné de métastase. *Robboy* (2) rapporte deux cas d'association du carcinoïde avec un carcinome thyroïdien.

La tumeur donne rarement lieu à des manifestations endocriniennes. Il peut s'agir de manifestations d'hyperthyroïdie (4 cas relevés dans la littérature + 1 cas dans notre observation). Un seul cas de syndrome carcinoïde est signalé par *Gaillard* (1).

Dans toutes les observations publiées, la tumeur est unilatérale.

Elle peut être observée dans la paroi d'un kyste dermoïde ou représente la composante prédominante presque exclusive d'un tératome.

Quant à l'histogénèse, si certains auteurs ont remis en question la nature thyroïdienne d'un des composants tissulaires, la démonstration de thyroglobuline dans beaucoup d'observations a résolu le problème.

Au niveau de la composante carcinoïde, la présence de cellules argentaffines, d'éléments tératomateux mucipares, la sécrétion d'hormones polypeptidiques diverses, font rapprocher le stromal carcinoïde des carcinoïdes intestinaux.

La filiation entre le tissu thyroïdien et le tissu carcinoïdien a été discutée en raison de l'existence de zones frontières ultrastructurales et immuno-histo-chimiques entre les deux composantes tissulaires, ce qui est le cas dans notre observation.

Bibliographie

1. *Gaillard F., Le Bodic M.F.* et al.: Arch.Anat.Cytol.Path., 1984, 32, Nr.1-37-41
2. *Robboy S.J., Scully R.E.* et al.: Cancer 1980, 46, 22019-34;
3. *Stagno P.A., Petras R.E.* et al.: Arch.Pathol.Lab.Med., 1987, 111(5) 440-6;
4. *Tamsen A., Mazur M.T.* et al.: Arch.Pathol.Lab.Med., 1992, 116(2) 200-3.

Sosit la redacție: 31.10.1996

INFECȚII ASOCIATE PRODUSE DE VIRUSURI HEPATITICE

Monica Sabău, Cristina Golea, Monica Dănilă*

Disciplina de epidemiologie

*Disciplina de igienă

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Infecțiile produse de virusurile hepatitice au o răspândire universală cu largi variații teritoriale, dependente de dimensiunea izvoarelor epidemogene și de condițiile epidemiologice locale care asigură circulația interumană a virusurilor.

Existența într-un teritoriu a mai multor virusuri hepatitice, care imprimă infecțiilor pe care le induc o evoluție autolimitată sau persistentă conformă cu istoria naturală proprie fiecărei hepatite, creează posibilitatea de apariție a infecțiilor hepatitice multiple.

Atât coinfecțiile, cât și suprainfecțiile pe fondul unei imunități sau pe fondul unei infecții persistente preexistente au urmări asupra evoluției ulterioare a bolii. Este demonstrat faptul că virusul hepatitei delta (VHD) crește severitatea hepatitei de coinfecție (virus hepatită B și virus hepatită delta), în timp ce suprainfecția delta pe fondul unei infecții persistente cu virusul hepatitei B (VHB) sporește semnificativ riscul de cronicizare, respectiv de apariție a hepatitelor fulminante (1, 2, 3). Suprapunerea virusului hepatitei C (VHC) peste o infecție VHB persistentă, mai ales în infecția VHB nereplicativă, conduce la progresivitatea procesului hepatic (4, 5, 6) sau la apariția hepatitei severe (7, 8).

Studiul nostru a avut drept scop delimitarea asociațiilor predilecte ale virusurilor hepatitice în zona Târgu-Mureș, atât în infecțiile acute cât și în cele anterioare.

Material și metodă

Investigația seroepidemiologică a inclus 606 persoane, 186 cazuri cu hepatită acută și 420 persoane sănătoase. Testarea serologică a fost efectuată pentru următorii markeri: anti-VHA IgM; anti-VHA totali; AgHBs; anti-HBcIgM; anti-HBc totali; anti-HBs; anti-VHD și anti-VHC. S-au utilizat truse de imunoreactanți Monolisa (Sanofi Diagnostics Pasteur). Serurile provenite de la cazurile cu hepatită acută au fost testate atât pentru markerii care permit un diagnostic etiologic cert de infecție acută cât și pentru markerii serici ai infecțiilor anterioare. Acest fapt a permis diagnosticarea

Asistența tehnică: A. Hampoth, Monica Oroian, Mariana Mănișor

infecțiilor persistente preexistente, respectiv a celor anterioare vindecate pe fondul cărora pot apărea infecții acute cu alte virusuri hepatice. Pentru serurile provenite de la persoane sănătoase s-a folosit următorul algoritm: testarea întregului eșantion pentru anti-VHA; anti-HBc; anti-VHC, ulterior serurile anti-HBc pozitive au fost testate pentru AgHBs și anti-VHD.

Pentru analiza datelor s-a făcut apel la Programul Epi Info 6. Testarea semnificației s-a făcut prin testul χ^2 .

Rezultate și discuții

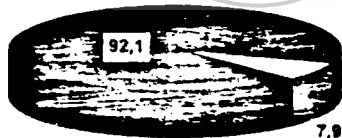
Din analiza structurii etiologice a hepatitelor virale acute (tabelul nr.1), a infecțiilor anterioare (fig.nr.1), precum și din rezultatele furnizate de alte studii întreprinse în același areal (9, 10, 11, 12) rezultă că există o circulație intensă a virusurilor hepatice în zonă. în consecință și condiții propice pentru apariția infecțiilor hepatice multiple.

Tabelul nr. 1

Structura etiologică a hepatitelor virale acute

Tipul de hepatită	Nr. cazuri	%
Hepatita A	75	40,3
Hepatita B	42	22,5
Hepatita C	22	11,8
Hepatita D	39	20,9
Neidentificată	8	4,3
Total	186	100,0

Cu evidențe
serice
pentru
infecții
hepatitice
anterioare



Fără markeri
serici ai
virusurilor
hepatice

Fig.nr. 1: Infecții anterioare produse de virusurile hepatice

Astfel, 29% din hepatitele acute au fost hepatite de coinfecție sau hepatite cauzate de un virus hepatitic suprapus statusului de infecție anterioară vindecată sau în curs produs de alte virusuri hepatice (tabelul nr.2).

Tabelul nr.2
Ponderea hepatitelor acute multiple (n=186)

Infecții hepatitice asociate	Nr. cazuri	%
Hepatită D + infecție anterioară cu VHB	25	13,4
Hepatită C + infecție anterioară cu VHB	13	7,0
Coinfecție VHB + VHD	10	5,4
Hepatită D + infecție anterioară cu VHB și VHA	3	1,6
Hepatită A + infecție anterioară cu VHB	2	1,1
Hepatită B + hepatită D + infecție anterioară cu VHA	1	0,5
Total	54	29,03

Cele mai frecvente asocieri au fost suprainfecțiile cu VHD sau VHC la persoane cu infecție persistentă B (13,4% și 6,9%), respectiv hepatitele de coinfecție VHB + VHD (5,3%)

Existența infecțiilor concomitente cu VHB și VHD la populația noastră este explicabilă, deoarece prevalența purtătorilor cronici de VHB este relativ mare (10, 11), existând implicit și o densitate mare a persoanelor receptive pentru infecția cu VHD. Acest virus este un virus defectiv fiind dependent pentru replicare de existența VHB care prin AgHBs îi asigură încapsidarea.

Afectarea populației infantile și tinere prin infecții cu virusuri hepatitice, mai ales cu virusurile A, B și D, coincide cu afectarea predilectă a acestor segmente populaționale și prin infecții hepatitice duble sau triple (tabelul nr.3).

Tabelul nr.3
Ponderea infecțiilor hepatitice multiple în conexiune cu vârsta

Vârsta	Nr. examinări	Nr. persoane cu infecții hepatitice multiple
Sub 20 ani	269	97
Peste 21 ani	337	90

$$RR=1,35 (1,06 \text{ RR } 1,71); X^2=6,1; P=0,001;$$

Riscul relativ (RR) de producere a acestor infecții la tineri a fost de 1,35 cu o diferență statistic semnificativă ($p=0,001$, X^2) între prevalența infecțiilor multiple sub și peste 20 de ani.

Cu cât infecția primară cu VHB are loc mai precoce, la vârste mai fragede, cu atât crește și riscul infecției persistente (13), rezervorul purtătorilor de AgHBs se constituie deci în copilărie, acest grup populațional reprezentând suportul de receptivitate pentru infecții cu alte virusuri hepatitice.

Ponderea hepatitelor acute de coinfecție (VHB + VHD) de 4,6% la copii până la vârsta de 10 ani, ar putea fi consecința coinfecțiilor iatrogene, marea majoritate a acestor copii având spitalizări multiple.

Un procent important (34%) din subiecții infectați cu VHB și urmărit de Babeș (14) s-au dovedit a fi infectați și cu VHD. Frecvențe mult mai scăzute ale coinfecției B + D (6,9%) au fost notate mai recent de Iovănescu (15).

Proporția relativ ridicată a infecției cu VHC în cadrul hepatitelor acute multiple (6,9%) cât și existența unei infecții anamnestice de 2% în rândul populației sănătoase, reflectă prezența locală a VHC.

Ne frapază însă proporția relativ mică (7,4%) a hepatitelor acute B și D apărute la subiecți care au trecut prin infecția cu VHA (anti-VHA pozitivi). Aceasta cu atât mai mult cu cât hepatita A este endemică în zonă (12), apare în copilărie și epuizează rapid receptivitatea populației. Fată de studii anterioare efectuate de noi (11) în care notăm că 77,5% din persoanele sănătoase investigate dețineau anti-VHA. În prezentul studiu infecțiile anamnestice produse de VHA reprezintă 58,3% (tabelul nr.4), procent mai apropiat de cel semnalat de Molnár (16) și Beldescu (17).

Tabelul nr. 4

Infecțiile anamnestice sau în curs cauzate de virusurile hepatitice

Infecții cauzate de	Nr. cazuri cu evidențe de infecție (%)
VHA	245 (58,3)
VHB	109 (25,8)
VHD	25 (5,9)
VHC	8 (2,0)
Negative	33 (7,9)
Total	420 (100,0)

Scăderea frecvenței infecțiilor anamnestice produse de VHA s-ar putea înscrie în contextul scăderii ponderii hepatitei acute A de la 50,8% din totalul hepatitelor acute la 40,3% ($p=0,045$), scădere notată în ultimii 15 ani (18).

Din cele 420 persoane sănătoase investigate, 387 (92,1%) au avut evidențe pentru cel puțin un marker seric al virusurilor hepatitice, 65,6% au avut infecții cu un virus, 29,9% infecții duble, 4,1% infecții triple și 0,3% infecții cuaduple (tabelul nr.5).

Tabelul nr. 5
Infecții hepatice multiple

Infecții produse de:					
VHA	VHB	VHC	VHD	Total	(%)
207	-	-	-	207	(53,5)
-	47	-	-	47	(12,1)
101	101	-	-	101	(24,3)
-	14	-	14	14	(3,6)
-	1	1	-	1	(0,2)
6	6	6	-	6	(1,5)
10	10	-	10	10	(2,6)
1	1	1	1	1	(0,2)
				387	(100,0)

Comparând rezultatele acestui studiu cu cele obținute de *Molnár* (16) pentru 5 județe din Transilvania, se constată o diferență statistic semnificativă ($p=0,0001$, X^2) între prevalența persoanelor cu infecții hepatice anamnestice din cele două areale.

Se poate afirma în acest sens că în zona noastră, circulația virusurilor hepatice este mai intensă.

Rezultatele obținute demonstrează o evoluție endemică sau în curs de endemizare a infecțiilor cauzate de virusurile hepatice în zonă, reflectată și de ponderea ridicată a infecțiilor multiple. Această pondere ridicată (30,8% pentru întreg eșantionul), mai mare decât cea comunicată de alți autori români (3,15), semnifică riscul crescut pentru forme cu evoluție particulară-severă a infecțiilor acute, respectiv pentru apariția infecțiilor cronice cu toate consecințele lor.

Bibliografie

1. *Shattock A.G.* et al.: Increased severity and morbidity of acute hepatitis in drug abusers with simultaneously hepatitis B and hepatitis D virus infections. *Brit.med.J.* 1985, 290, 1377-1380;
2. *Saracco G.* et al.: Rapidly progressive HBsAg-positive hepatitis in Italy. The role of hepatitis delta virus infection. *J.Hepatol.* 1987, 5, 274-281;
3. *Angelescu M., Benea E., State D.*: Hepatita cu virus delta, incidență, prognostic și prevenire. Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, oct. 1994, Timișoara, volum de rezumate, pag. 8;
4. *Villari D.* et al.: Chronic hepatitis in patients with acute hepatitis B virus and hepatitis C virus combined infections: a histological study. *Am.J.Gastroenterol.* 1995, 90, 955-958;

5. *Buligescu L. et al.*: Particularitățile și evoluția infecției mixte VHC și VHB, studiu comparativ cu infecția cronică numai cu VHB. Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, oct. 1994, Timișoara, volum de rezumate, pag.31;

6. *Neamțu A. et al.*: Rolul virusurilor hepatitice B, C, D în etiologia hepatopatiilor cronice din Cluj. *Bacteriol. Virusol.Parazitol. Epidemiol.* 1995, 40, 119-123;

7. *Wu J.C., Chen C.L., Hou M.C.*: Multiple viral infection as the most common cause of fulminant and subfulminant viral hepatitis in an endemic area for hepatitis B: application and limitation of polymerase chain reaction. *Hepatology*, 1994, 19, 836-840;

8. *Chu C.M., Liaw Y.F.*: Simultaneous acute hepatitis B virus and hepatitis C virus infection leading to fulminant and subsequent chronic hepatitis C. *Clin.Infect.Dis.* 1995, 20, 703-705;

9. *Kasza L. et al.*: Studiul privind structura etiologică a hepatitelor virale în zona Târgu-Mureș: ponderea hepatitelor virale non-A, non-B. *Viața med.* 1984, 31, 245-249;

10. *Sabău M., Capalnă E., Demeter Șt.*: The incidence and significance of HBsAg and anti-HBs in healthy persons. *Rev.Eur.Sci. Med. & Pharm.* 1981, 3, 89-96;

11. *Sabău M. et al.*: Serologic markers of hepatitis A and B infections in the healthy population. *Rev. Roum.Med-Virol.* 1983, 34, 197-201;

12. *Sabău M. et al.*: Ponderea infecțiilor cauzate de virusurile hepatitice în arealul Târgu-Mureș. *Bacteriol. Virusol.Parazitol.Epidemiol.* 1993, 38, 28-31;

13. *Alter M.J.*: Community acquired viral hepatitis B and C in the United States. *Gut*, 34, (Suppl.2). S17-S19;

14. *Babeș V.T.*: Recherches sur l'etiopatogenie et la séroépidémiologie de hépatites à virus. *Rev.roum. Virol.* 1990, 41, 213-215;

15. *Jovănescu D. et al.*: Incidența virusurilor hepatitice în hepatopatii acute sau cronice la adulți. Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, oct. 1994, Timișoara, volum de rezumate, pag.12;

16. *Molnar G.B. et al.*: Studiul prevalenței markerilor serici ai infecțiilor cu virusurile hepatitice în anamneza epidemiologică a populației. *Bacteriol. Virusol.Parazitol.Epidemiol.* 1994, 39, 1414-150;

17. *Beldescu N., Bălan A., Popa R.*: Prevalența markerilor hepatitelor virale în populația generală. *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.* 1995, 40, 101-108;

18. *Sabău M. et al.*: Modificări în structura etiologică a hepatitelor virale acute. *Rev. med. farmacie*, 1995, 41, 117-118.

Objective: To evaluate the prevalence of concurrent hepatitis viruses infections.

Method: Sera collected from 186 patients with acute viral hepatitis and from 420 healthy persons were tested by using MONOLISA technique (Sanofi Diagnostics Pasteur) for serological markers of HAV (antiHAV IgM; anti-HAV), HBV (HBsAg; anti-HBc IgM; anti-HBc; anti-HBs), HCV (anti-HCV); HDV (anti-HDV).

Results: Out of 186 patients with acute hepatitis, 54 (29%) presented double or triple infections. The commonest associations were superinfection of HDV or HCV in chronic HBV infection (13.4% and 6.9%) and coinfection HBV+HDV (5.3%), respectively.

We estimate that 92.1% of the healthy persons investigated had serological evidence of past or current infections, 65.6% infection with one virus and 34.3% with many hepatitis viruses.

Conclusions: There is a high level of multiple hepatitis viruses infections (30.8%) in our area.

Key word: Hepatitis viruses, serological markers, acute and persistent infections, multiple hepatitis infections.

Sosit la redacție: 21.12.1995

PATOLOGIA TUMORILOR CAPULUI ȘI ALE GÂTULUI

Nota 1. Particularitățile tumorilor faringo-laringiene

Lung

Disciplina de morfopatologie

Universitatea de Medicină și Farmacie "I. L. Caraculă" Iași

Tumorile sferei O.R.L. prezintă unele particularități determinate de structura specifică a țesuturilor acestei zone. Tumorile maligne cu această localizare reprezintă aproximativ 4-7% din totalul tumorilor maligne ale organismului, dar prezintă variații considerabile în privința repartizării lor geografice. În activitatea noastră remarcăm o creștere a incidenței lor în ultimii 10-15 ani.

Cancerul laringian reprezintă cca. 50% din tumorile sferei O.R.L., iar raportată la totalitatea tumorilor maligne incidența lui este de 3-4% (Eckhardt, 1977). Incidența cancerului faringian prezintă diferențe și în funcție de localizare. Se întâlnește mai frecvent în rinofaringe (1-2% din totalul tumorilor și 20% din tumorile sferei O.R.L.), urmat de cel al

orofaringelui, inclusiv amigdalele palatinale (1% din totalul tumorilor și 15% din tumorile sferei O.R.L.), cel mai rar fiind cancerul hipofaringelui (0,6% din totalul tumorilor și 7-8% din tumorile sferei O.R.L.).

Materialul studiat

În vederea realizării studiului nostru am analizat materialul biptic și operator al laboratorului de anatomie patologică pe o perioadă de cinci ani (1989-1993), selecționând cazurile cu tumori laringiene și faringiene, reținând următorii parametri: localizarea, caracterele microscopice, comportarea biologică (metastaze, recidive) ale diferitelor tipuri de tumori, precum și incidența lor pe sexe și vârstă. Particularitățile microscopice au fost determinate pe secțiuni histologice colorate cu hematoxină-eozină, metoda van Gieson, reacția PAS și impregnare argentică Gômori.

În 10 cazuri de carcinoame faringo-laringiene am examinat cu metoda imunohistochimică expresia proteinei p 53, utilizând anticorpul monoclonal PB 53-12 comercializat de firma BioGenex și aplicând metoda streptavidin-biotinei. Aceste examinări au fost efectuate la Institutul Național de Oncologie din Budapesta, pentru care îmi exprim și pe această cale mulțumirile.

Rezultate, discuții

Din 419 de tumori faringo-laringiene diagnosticate cele laringiene sunt de aproape trei ori mai frecvente (314 cazuri), față de cele faringiene (105 cazuri). Proportia tumorilor benigne în laringe este de 33,1%, iar în faringe de numai 10,5%.

1. Tumorile faringelui

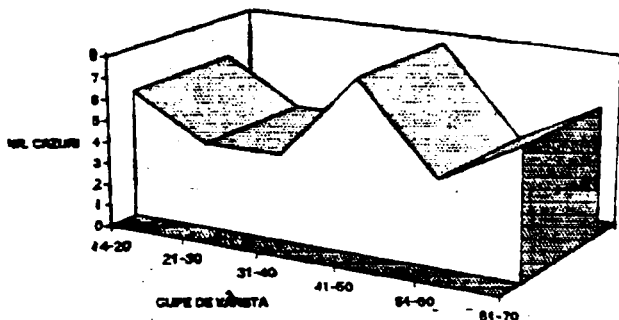
Din cele 105 tumori 94 (89,5%) sunt maligne și 11 (10,5%) sunt benigne. Localizarea lor este următoare:

Localizare	Total	Maligne	Benigne
Rinofaringe	40	34 (85%)	6 (15%)
Oro- și hipofaringe	26	26 (100%)	-
Amigdala palatinală	39	34 (87,2%)	5 (12,8%)

1.1. Tumorile rinofaringelui

Dintre tumorile maligne majoritatea sunt carcinoame (32) și numai 2 sunt limfoame maligne.

Carcinoamele apar de peste două ori mai frecvent la sexul bărbătesc decât la cel feminin (22 resp. 10 cazuri). Din graficul nr.1 rezultă că ele se întâlnesc la orice vârstă, inclusiv la copii și tineri. În privința tipului histologic, predomină cu 78% carcinoamele nediferențiate și numai 22% sunt carcinoame epidermoide mai puțin sau mai bine diferențiate.



Graficul nr.1: Repartizarea carcinoamelor rinofaringiene pe grupe de vârstă.

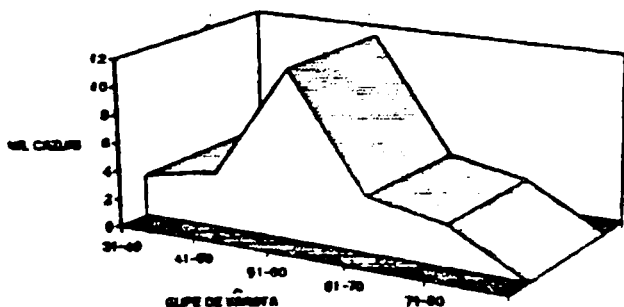
Carcinoamele nediferențiate sunt mai frecvent de tip rotundocelular (53%), mai rar fusocelular (9,3%), respectiv mixt (16%). Aceste carcinoame dau frecvent și timpuriu metastaze limfonodulare submandibulare și latero-cervicale. În cazuistica noastră incidența metastazelor este de 34%, dar la tipul rotundocelular este și mai mare (53%). În majoritatea cazurilor metastazele au fost depistate în timpul diagnosticării tumorii primare, iar în aproape o treime a cazurilor, diagnosticul a fost stabilit din metastazele limfonodulare, tumoarea primară fiind descoperită ulterior.

Cele două cazuri de *limfoame* sunt de tip centroblastic-centrocitic, cu grad mijlociu de malignitate. Ele au apărut la bărbați peste vârsta de 60 de ani.

Tumori benigne. Din cele 6 cazuri 4 sunt angiofibroame, apărute la băieți de 12-14 ani. Într-un caz tumoarea a recidivat la 1,5 ani după prima intervenție. Am mai întâlnit un papilom și un plasmocitom solitar (extramedular).

1.2. Tumori oro- și hipofaringelii

Cele 26 carcinoame apar de peste două ori mai frecvent la bărbați (18 cazuri), între vârstele de 51-60 ani (vezi graficul nr.2).



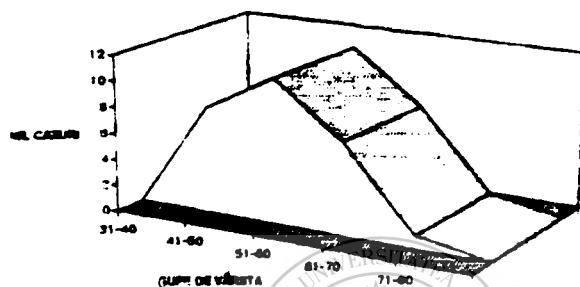
Graficul nr.2: Repartizarea carcinoamelor oro- și hipofaringiene pe grupe de vârstă

Predomină carcinomul epidermoid cu cheratinizare mai mult sau mai puțin exprimată (15 cazuri) față de cele necheratinizate (11 cazuri). Nu am întâlnit tipul de carcinom nediferențiat nazofaringian. Metastază am găsit numai într-un singur caz.

1.3. Tumorile amigdalene

Alături de cele 27 carcinoame (79,4%) sunt relativ frecvente și limfoamele maligne (7 cazuri, 20,6%).

Carcinoamele sunt de nouă ori mai frecvente la bărbați și apar între 40-70 de ani, cu incidența maximă în decada a șasea (vezi graficul nr.3).



Graficul nr.3: Repartizarea carcinoamelor amigdalene pe grupe de vârstă

Tipul cel mai frecvent este carcinomul epidermoid cheratinizat (52%), urmat de cel necheratinizat (37%), iar în trei cazuri am diagnosticat carcinom nediferențiat fuso- respectiv rotundocelular de tip nazofaringian. Metastază, în timpul intervenției chirurgicale, a fost găsit într-un singur caz.

Limfoamele maligne apar la ambele sexe, între 26-71 ani. Trei sunt de tip centroblastic-centroctic, cu grad mijlociu de malignitate, iar 4 sunt cu grad înalt de malignitate (3 centroblastice și 1 imunoblastic).

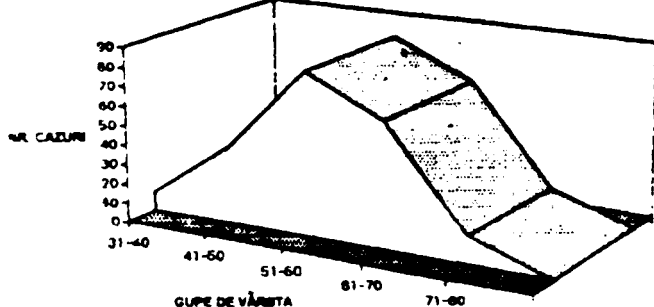
Pintre *tumorile benigne* am găsit două papiloame, două fibroame și un hemangiom capilar.

2. Tumorile laringelui

Din cele 314 cazuri examinate 210 (66,9%) sunt tumori maligne, 104 (33,1%) sunt benigne.

2.1. Tumorile maligne

În materialul nostru am întâlnit numai *carcinoame*, care în 97,6% a cazurilor au apărut la bărbați (205 cazuri). Din graficul nr.4 rezultă că ele au incidența maximă între 51-60 ani și că 70% interesează vârstele cuprinse între 51-70.



Graficul nr. 4: Repartizarea carcinoamelor laringiene pe grupe de vârstă

În privința tipului histologic întâlnim următoarele forme:

carcinom epidermoid	206 cazuri	98%
carcinom nediferențiat	2 cazuri	1%
carcinom adenoid chistic	1 caz	0,5%
carcinom mucoepidermoid	1 caz	0,5%

Carcinomul epidermoid este mai frecvent necheratinizat (48%), mai rar slab cheratinizat (29,1%) și numai în 22,9% apare tipul cheratinizat. În 10 cazuri tipul necheratinizat a apărut pe fondul papilomului laringian; în trei tumoare a fost microinvazivă, constatându-se și o displazie epitelială agravată în vecinătatea procesului neoplazic. Într-unul din aceste cazuri o nouă biopsie, efectuată la șapte luni după prima, a evidențiat deja un carcinom invaziv. Două carcinoame epidermoide cheratinizate corespund tipului verucos (tumoare Ackerman), care are prognostic mai favorabil.

Metastaze limfonodulare cervicale au fost prezente în 9,2% a cazurilor, dar nu am constatat concordanță între gradul de diferențiere a tumorii și incidența metastazelor.

Actualmente se consideră că prognosticul carcinomului laringian depinde de: prezența metastazelor limfonodulare, existența sau absența invaziei vasculare și prezența HPV în celulele tumorale. *Clayman* și colab. (1994) susțin că acele carcinoame în care se poate detecta virusul HPV au prognostic mai rezervat, față de acelea în care nu se poate evidenția acest virus. În afara acestor criterii *Thompson* și colab. (1994) subliniază și importanța prognostică a prezenței eozinofilelor în stroma tumorală. Cu cât infiltratul celular al stromei este mai bogat în eozinofile, cu atât prognosticul tumorii este mai favorabil.



Fig. nr. 1: Carcinom epidermoid bine diferențiat laringian. Imunoreactivitate p 53-pozitivă în celulele de la marginea placardelor tumorale. Mărire 20x

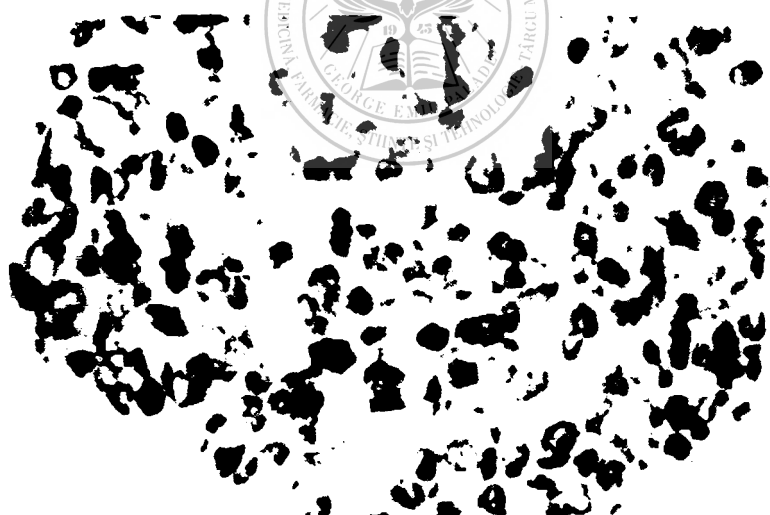


Fig. nr. 2: Carcinom epidermoid slab diferențiat amigdalian. Imunoreactivitate p 53-pozitivă în toate celulele tumorale. Mărire ob. 20x



Fig. nr. 3: Carcinom nediferențiat rinofaringian. Imunoreactivitate p 53- pozitivă doar în unele celule tumorale izolate. Mărire 10x

Carcinomul nediferențiat are în ambele cazuri aspect pseudosarcomatos, fiind constituit din celule alungite, fusiforme, dispuse fascicular. Carcinomul adenoid-chistic (cilindrom) a fost localizat subglotic la o femeie de 54 ani, iar carcinomul mucoepidermoid cu localizare în epiglotă, provine de la un bărbat de 54 ani.

În literatura medicală sunt semnalate ca rarități și alte tipuri de carcinoame, respectiv tumori maligne: carcinom cu celule mici (Shiotani și colab., 1994), tumoare carcinoasă (Ferlito și colab., 1994; Schmidt și colab., 1994), liposarcom (Hurtado și colab., 1994), leiomiiosarcom (Rowe-Jones și colab., 1994), sarcom sinovial (Danninger și colab., 1994).

2.2. Papilomul laringian

Deși este o tumoare benignă, îi acordăm atenție deosebită, deoarece în cazuistica noastră prezintă rată destul de ridicată de malignizare. Din cele 28 cazuri, 26 apar la bărbați între 32-80 ani, iar câte unul la o femeie de 20 și o fetiță de 3 ani. La fetiță tumoarea a recidivat până în prezent de peste zece ori, la intervale de câteva luni și un an.

În 10 papiloame provenite de la bărbați, adică în 35,7% a cazurilor am observat semne de malignizare în zone mai mult sau mai puțin circumscrise, predominând aspectul carcinomului microinvasiv. În alte patru cazuri am remarcat displazia moderată sau agravată a epitelului neotormat pe porțiuni mai restrânse sau mai extinse ale tumorii.

2.3. Tumori benigne

În cazuistica noastră predomină nodulul (polipul) corzii vocale cu 80,8%, urmat de papilomul fără atipii (17,3%). În afara acestora am găsit câte un lipom și condrom. Nodulul corzii vocale apare de trei ori mai frecvent la bărbați și interesează toate vârstele.

3. Expresia proteinei p 53

În cele 10 cazuri examinate am obținut următoarele rezultate:

Localizarea	Tipul cc.	p 53	Obs.
Rinofaringe	cc. nediferențiat	+	sub 10% din celule
Rinofaringe	cc. nediferențiat	+	sub 10% din celule
Rinofaringe	cc. nediferențiat	+	sub 10% din celule
Rinofaringe	cc. nediferențiat	neg.	
Hipofaringe	cc.epid.necherat.	++	
Hipofaringe	cc.epid.necherat.	+	p 53 + în ep. displ.
Amigdală	cc.epid. slab cherat.	+++	
Amigdală	cc.epid.necherat.	+++	
Laringe	cc.epid.cherat.	+++	
Laringe	cc.epid. slab cherat.	neg.	

Pentru menținerea integrității ADN-ului celular, printre numeroși alți factori, un rol însemnat îi revine și genei supresoare p 53. În celulele normale care proliferază se formează cantități reduse de proteină p 53 (fosfoproteina 53 kD) codificată de această genă. În cursul transformării tumorale a unei celule, datorită tulburărilor de funcție a acestei gene, începe acumularea intranucleară a proteinei p 53 (*Kastan și colab., 1991*). Pierderea funcției supresoare a genei p 53 poate amplifica acțiunea unor oncogene (*Taylor și colab., 1992*). După *Schafer* (1993) transformarea tumorală a celulei are loc în mai multe etape, proces în care intervine pe de o parte activarea oncogenelor și pe de altă parte inactivarea genelor supresoare de tumoare. Mai mulți autori consideră că prezența proteinei p 53 are valoare prognostică. Astfel, *Müller și Borchard* (1993) au constatat în carcinomul gastric o supraviețuire semnificativ mai scurtă atunci când peste 35% a celulelor tumorale au fost p 53 pozitive. Asemenea observații au fost publicate și în cazul carcinomului mamar (*Marchetti și colab., 1993*), a carcinomului de colon, plămân, pancreas etc. *Coltera și colab., (1993)* subliniază rolul disfuncției genei p 53 în geneza cancerului cavității bucale.

Din cele 10 cazuri studiate în 8 am constatat imunoreactivitate pozitivă pentru p 53, iar intensitatea reacției a fost variată și nu prezintă concordanță cu gradul de diferențiere a tumorii. În carcinoamele nediferențiate rinofaringiene mai puțin de 10% a celulelor tumorale prezintă expresie de p 53, iar în carcinoamele epidermoide reacția este mai intensă. În tipul cheratinizat expresia p 53 este evidentă în celulele puțin diferențiate de la periferia placardelor tumorale, iar în tipul necheratinizat toate celulele prezintă pozitivitate.

În două cazuri am observat imunoreactivitatea epiteliului displazic din imediata vecinătate a tumorii, ceea ce indică rolul posibil al disfuncției genei p 53 în procesul de transformare malignă a celulelor epiteliale displazice.

Concluzii

Pe baza studiului efectuat se poate afirma că în laringe tumorile sunt de trei ori mai frecvente decât în faringe. Proporția tumorilor benigne în laringe este de 33%, în faringe de numai 10%. Dintre tumorile maligne în faringe predomină carcinoamele, cu excepția amigdalelor, unde și limfoamele maligne sunt relativ frecvente (peste 20%). Carcinoamele rinofaringelui apar la toate vârstele, inclusiv copii și tineri, de două ori mai frecvent la sexul masculin. Ele sunt în 78% a cazurilor carcinoame nediferențiate, cu capacitate de metastazare timpurie și frecventă. În orofaringe, inclusiv amigdale, și în hipofaringe predomină carcinoamele epidermoide, care metastazează mai târziu.

Carcinomul laringian apare în 98% a cazurilor la bărbați și predomină mult tipul epidermoid. Datorită ratei mari de malignizare, papilomul laringian este o tumoră benignă căreia trebuie să-i acordăm atenție deosebită.

Expresia proteinei p 53 prezintă corelare numai în cazul carcinomului epidermoid: reacția fiind mai intensă în tipul necheratinizat decât în cel cheratinizat. În carcinomul nediferențiat rinofaringian însă intensitatea reacției este foarte slabă (mai puțin de 10% a celulelor tumorale sunt pozitive), deși tumoră are capacitate proliferativă și metastazantă pronunțată. În acest tip de carcinom, se pare că p 53 nu are valoare prognostică. Expresia p 53 în epiteliul displazic poate să pledeze pentru caracterul preneoplazic al acestei leziuni epiteliale.

Bibliografie

1. *Clayman G.I. et al.*: Human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Relationship to survival. Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg. 1994, 120, 743-748;

2. *Coltera M.D. et al.*: Markers for the dysplasia of the upper aerodigestive tract. Suprabasal expression of PCNA, p 53 and CK 19 in alcohol-fixed embedded tissue. Amer.J.Pathol. 1992, 141, 817-823;

3. *Danninger R., Huner U., Stammberger H.*: Das Synovialsarkom, ein seltener Tumor des Larynx. Falldarstellung und Differenzialdiagnostische Überlegungen. Laryngorhinootol. 1994, 73, 442-444;

4. *Eckhardt S.*: Klinikai Onkologia. Medicina Kiadó. Budapest, 1977;

5. *Ferlito A. et al.*: Laryngeal paraganglioma versus atypical carcinoid tumor. Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 1995, 104, 78-83;

6. *Hurtado J.F. et al.*: Primary liposarcoma of the larynx. Case report and literature review Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 1994, 103, 315-318;

7. *Marchetti A. et al.*: Mutations of the p 53 Gene in medullary carcinomas of the breast. Pathol.Res.Pract. 1993, 189, 753;

8. *Müller W., Borchard F.*: p 53 expression in gastric carcinomas. A new prognostic marker. Pathol.Res.Pract. 1993, 189, 765;

9. *Rowe-Jones J.M., Solomons N.B., Ratcliffe N.A.*: Leiomyosarcoma of the larynx. J.Laryngol.Otol, 1994, 108, 359-362;

10. *Schafer R.*: General aspect of carcinogenesis. Oncogens and tumor suppressor genes. Pathol.Res.Pract, 1993, 189, 805;

11. *Schmidt H. et al.*: Well differentiated (oncocitoid) neuroendocrine carcinoma of the larynx with multiple skin metastases: A brief report J.Laryngol.Otol. 1994, 108, 272-274;

12. *Shiotani A. et al.*: Primary small cell carcinoma of the larynx Auris Nasus Larynx 1994, 21, 126-131;

13. *Thompson A.C., Bradley P.J., Griffin N.R.*: Tumor-associated tissue eosinophilia and long-term prognosis for carcinoma of the larynx. *Am. J. Surg.* 1994, 168, 469-471;

14. *xxx* Cancerul ORL. Materiale de documentare și îndrumare metodologică. Inst. Oncol. Cluj-Napoca, 1979;

15. *xxx* (Editorial) p 53 in tumor pathology. Can we trust immunohistochemistry? Revisited. *J. Pathol.* 1994, 172, 1-4.

PATHOLOGY OF HEAD AND NECK TUMORS LCHARACTERISTICS OF THE PHARYNGO-LARYNGEAL TUMORS

I. Jung

We have examined 419 laryngeal and pharyngeal tumors. The proportion of benign tumors in the larynx represent 33% and merely 10% in the pharynx. Laryngeal carcinoma occurs in 98% of cases in males with maximum incidence between 51-60 years. In our biopsies the laryngeal papillomas presented malignant transformation in 35.7% of the cases.

The nasopharyngeal carcinomas occur in all aged patients, inclusively in children and adolescents. They are most frequent (78%) undifferentiated carcinomas. In oro- and hypopharynx the majority of carcinomas are of epidermoid type. In palatal tonsils besides squamous carcinomas malignant lymphomas (20.6%) occur as well.

The expression of p 53 protein was very explicit in nonkeratinized squamous carcinomas, and it was weak in undifferentiated nasopharyngeal carcinomas.

Sosit la redacție: 6.03.1996

PERTURBĂRI ALE HEMOSTAZEI PRIN MODIFICĂRI ALE FIBRINOGENULUI ÎN HEPATOPATII CRONICE

G. Oltean, C. Dudea

Clinica Medicală nr. I
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Tulburările hemostazei observate în cursul hepatitelor cronice și cirozelor hepatice au la bază multiple și complexe mecanisme, susceptibile de a se potențializa (4, 5, 7). Așa după cum am arătat în lucrări anterioare (9, 10), aceste mecanisme sunt adesea intricate și se referă la anomalii ale numărului și funcțiilor plachetare, deficit de sinteză a proteinelor coagulării prin insuficiență hepatocelulară, hipersplenism, hiperfibrinoliză, coagulare

intravasculară diseminată (CID). Modificările hemostazei sunt detectate la aproximativ 75% dintre bolnavii cu hepatopatii cronice, deși nu au întotdeauna răsunet clinic. Modificări ale fibrinogenului sunt descrise în literatura de specialitate atât ca aspect cantitativ, dar mai ales ca disfibrinogenemie (11, 12).

Scopul acestei lucrări este studierea modificărilor cantitative și calitative ale fibrinogenemiei în hepatite cronice și ciroze hepatice și contribuția acestora la conturarea diatezei hemoragice.

Material și metodă

Studiul a fost efectuat în perioada 1989-1992 în Clinica Medicală nr.1 din Târgu-Mureș pe un număr de 132 de bolnavi suferinzi de hepatită cronică (48 de cazuri) și ciroză hepatică (84 de cazuri) pe fond de hepatită virală sau/și etilism cronic. Au fost utilizate cele mai importante teste de investigare a hemostazei și a fibrinolizei pentru depistarea posibilelor anomalii ale acestora. Am studiat următorii parametri:

- modificările cantitative ale fibrinogenemiei;
- incidența disfibrinogenemiei în hepatite cronice și ciroze hepatice;
- modificările fibrinogenemiei în funcție de diverse aspecte fiziopatologice și clinice ale hepatopatiilor cronice;
- contribuția modificărilor fibrinogenului la conturarea unor stări de hipo- sau hipercoagulabilitate.

Datele au fost prelucrate statistic.

Rezultate obținute

1. *Modificările cantitative ale fibrinogenului.* După cum reiese din tabelul nr.1, la 75 de bolnavi (56,81%) se întâlnesc valori sub 200 mg% ale acestuia (la 11 cazuri, 8,33%, chiar sub 100 mg%). Scăderile fibrinogenului sunt mai evidente la lotul de bolnavi cu ciroză hepatică (55 de cazuri; 65,47%) față de cel cu hepatite cronice (20 bolnavi; 41,66%). Din cei 132 de bolnavi, valori ale fibrinogenului peste 200 mg% sunt întâlnite în 57 de cazuri (43,18%), în 6 cazuri chiar la valori peste 400 mg%.

Tabelul nr.1
Modificări cantitative ale fibrinogenului

	Sub 200 mg%	200-400 mg%	Peste 400 mg%	Total
Hepatite cronice Nr. (%)	20 (41,66)	24 (49,99)	4 (8,33)	48 (36,36)
Ciroze hepatice Nr. (%)	55 (65,47)	27 (32,13)	2 (2,38)	84 (63,63)
Total	75 (56,81)	51 (38,62)	6 (4,54)	132 (100)

2. *Incidența disfibrinogenemiei.* Bolnavii cu hepatopatii cronice au o proporție mai mare de fibrinogen cu greutate moleculară mică și mai puțin fibrinogen cu greutate moleculară mare. Conținutul în exces de acid sialic în lanțurile beta și alfa ale fibrinogenului va afecta polimerizarea fibrinei, ceea ce va duce la o prelungire a timpului de trombină. Chiar în prezența unor valori normale ale fibrinogenemiei, o prelungire a timpului de trombină (TT) trebuie să atragă atenția asupra unei disfibrinogenemii.

Tabelul nr.2
Disfibrinogenemia în hepatopatii cronice

	FBG sub 200 mg%		FBG normal		Total
	HC	CH	HC	CH	
TT normal	15	47	20	14	96
Nr. (%)	(15,62)	(48,95)	(20,83)	(14,58)	(72,72)
TT modificat	5	8	8	15	36
Nr. (%)	(13,88)	(22,22)	(22,22)	(41,66)	(27,27)
Total	20	55	28	29	132
	(15,15)	(41,66)	(21,21)	(21,96)	(100)

După cum se vede din tabelul nr.2, în 36 de cazuri (27,27) se constată prelungiri ale TT peste valoarea normală de 25 de secunde. Majoritatea acestor cazuri (23; 63,88%) au valori normale ale fibrinogenului și ca atare este de presupus existența unor disfibrinogenemii. Din cele 75 de cazuri cu valori scăzute ale fibrinogenemiei, un număr de 13 (17,33%) prezintă modificarea TT fiind vorba și de modificări calitative ale fibrinogenului. Luând în considerare atât cazurile cu fibrinogenopenie cât și cele cu disfibrinogenemie, în studiul nostru procentul acestor modificări ale fibrinogenului este de 74,24 (98 de bolnavi).

3. *Modificările fibrinogenului în funcție de diferite aspecte clinice ale hepatopatiilor cronice* sunt redată în tabelul nr.3

Tabelul nr.3
Modificări ale fibrinogenului

Aspectul clinic	Sub 200 mg%	200-400 mg%	Peste 400 mg%
Manifestări hemoragice prezente (N.46)	34 (73,91)	11 (23,91)	1 (2,17)
Forme splenomegalice (N.26)	8 (30,76)	18 (69,24)	-
Decompensare vasculară (N.17)	9 (52,94)	8 (47,06)	-
Forme icterice (N.28)	12 (42,85)	16 (57,15)	-
Forme histopatologic active (N.73)	54 (73,97)	18 (24,65)	1 (1,26)

După cum reiese din tabel, modificările în sensul scăderii sunt mult mai frecvente în formele cu manifestări hemoragice prezente, manifestări la a căror producere participă în mod cert și perturbările cantitative și disfibrinogenemia. De asemenea, aceste modificări sunt mai frecvente în formele active de boală (dovedite histopatologic). În hepatitele cronice și cirozele cu decompensare vasculară și/sau parenchimatoasă sunt întâlnite scăderi ale fibrinogenului în aproximativ jumătate din cazuri, dar în **aceste** situații incidența disfibrinogenemiei este crescută.

4. *Contribuția modificărilor fibrinogenului la conturarea unor stări de hipo- sau hipercoagulabilitate*, așa după cum este prezentată în tabelul nr.4, reiese din incidența deviațiilor cantitative sau a disfibrinogenemiei constatate în asociere cu teste modificate și relevante pentru fibrinoliză crescută sau hipercoagulabilitate. Am constatat cel puțin 3 aspecte care sunt frecvente în hepatopatiile cronice:

a) Disfibrinogenemia, întâlnită constant în prezența unui TT prelungit și valori normale ale fibrinogenului (după cum s-a arătat mai înainte) sau atunci când există o discrepanță între valorile normale ale fibrinogenului, timpul parțial de tromboplastină (PTTa) și timpului de protrombină și un TT prelungit (normal 15-20 secunde)

Tabelul nr. 4
Fibrinogen - Coagulare - Fibrinoliză

1. Disfibrinogenemie: a) FBG normal + TT prelungit	
b) FBG	
PTTa	normale + TT prelungit
T. protrombină	
2. Hipercoagulabilitate:	
- Relația TARS sub 50" - Fbg:	Fbg 350-400 mg% - 18 (90%)
	Fbg peste 400 mg% - 6 (100%)
- Relația TMF pozitiv - Fbg:	Fbg sub 200 mg% - 8 (10,66%)
	Fbg peste 200 mg% - 1 (1,75%)
3. Fibrinoliză: Relația TLCE - Fbg:	
TLCE sub 100 min : 14 cazuri	
Fbg: sub 200 mg %: 12 cazuri (85,71%)	

b) Existența unei stări de hipercoagulabilitate dovedită printr-o corelație liniară între valorile crescute ale fibrinogenemiei și scăderea timpului de activare reziduală a serului (TARS, normal 50-70 secunde), în sensul că în 90% (18 din 20) din cazuri cu fibrinogen peste 350 mg% și în 100% (6 din 6) din cazuri cu valori peste 400 mg% și valorile TARS sunt scăzute sub 50 de secunde. Aceeași corelație în sensul unei CID se

constată și în situația raportării valorilor scăzute ale fibrinogenemiei și pozitivitatea testului pentru monomerii de fibrină (TMF). Din cele 9 cazuri cu TMF pozitiv, în 8 (89%) valorile fibrinogenului erau sub 200 mg%.

c) Hipocoagulabilitatea constatată prin scăderea timpului de liză a cheagului euglobulinic (TLCE, normal 150 ± 30 minute) sub 100 minute este asociată în 12 din cele 14 cazuri (85,71%) cu valori sub 200 mg% ale fibrinogenului.

Discuții

Fibrinogenul, care se găsește în plasmă în concentrație mai mare decât toți ceilalți factori ai coagulării (200-400 mg/100 ml) este o glicoproteină lipsită de proprietăți enzimatică și care este sintetizată la nivelul ficatului. Ficatul deține, de asemenea, un rol important și în degradarea fibrinogenului în organism. Sinteza hepatică a fibrinogenului este stimulată de către nivelul plasmatic al produșilor săi de degradare, precum și de acizii grași liberi. Unele studii (3, 5, 8) au evidențiat indicii de sinteză a fibrinogenului și în megacariocite.

În ciroza hepatică este afectată sinteza hepatică a fibrinogenului, constatându-se frecvent hipofibrinogenemii; această perturbare este întâlnită și în formele severe, active, de hepatită cronică. Și în studiul nostru acest aspect a fost întâlnit în 56,81% din cazuri (75 de bolnavi). Hipofibrinogenemiile nu influențează negativ hemostaza decât dacă sunt inferioare valorii de 100 mg%. Producerea manifestărilor hemoragice recunoaște în mod cert contribuția afectării și a altor factori de coagulare precum și perturbări ale numărului și funcțiilor plachetare (2, 11); într-un număr de cazuri sunt afectate și proteinele sistemului fibrinolitic. Pe lângă scăderea concentrației serice a fibrinogenului, în prezent este recunoscut faptul că în hepatopatiile cronice sunt prezente modificări calitative variate ale acestei glicoproteine (1, 8, 9, 12). Ca urmare a excesului de acid sialic conținut în lanțurile beta și alfa ale fibrinogenului este afectată polimerizarea fibrinei (cu prelungirea timpului de trombină). Creșterea conținutului în acid sialic este datorată excesului de producție a transferazei acidului sialic (cu transformarea în fibrinogen fetal) sau altor defecte câștigate în procesul de formare a lanțurilor de oligozaharide (6, 8). Compoziția fibrinogenului la bolnavii cu ciroză hepatică, precum și la cei cu hepatită cronică activă, diferă de cea normală prin faptul că pacienții cu suferințe hepatice au o proporție mai mare de fibrinogen cu greutate moleculară mică (LMW și LMW') și, în mod corespunzător, mai puțin fibrinogen cu greutate moleculară mare (HMW). HMW fibrinogen are lanțuri A alfa intacte, în timp ce LMW și LMW' fibrinogen are unul, respectiv ambele lanțuri degradate. Fibrinogenul LMW și LMW'

demonstrează o mai scăzută activitate de adezivitate plachetară la ADP în comparație cu varianta de fibrinogen HMW, aceasta constituind o cauză în plus de perturbare a coagulării și tendință hemoragipară la cirofici.

În stările de hipercoagulare (CID) prezente în unele forme severe ale hepatitelor cronice și cirozelor hepatice, se pot constata valori crescute ale fibrinogenului seric (hiperinoză). Acest fapt este explicat prin scăderea funcției de epurare a SRH hepatic, cu creșterea valorilor circulante ale fragmentului D (unul dintre principalii produși de degradare a fibrinogenului și cu cea mai intensă acțiune de stimulare a sintezei fibrinogenului în ficat). Cele mai multe studii constată însă o mai mare proporție a cazurilor cu hipofibrinogenemie (și nu hiperfibrinogenemie) la bolnavii cu PDF prezenți, fapt explicat prin alterarea progresivă a funcției hepatocitare în cursul evoluției cirozei hepatice. Starea de hipercoagulabilitate poate fi însă demonstrată prin existența unui TARS scurtat sub 50 de secunde sau prin prezența monomerilor de fibrină.

Concluzii

1. În hepatite cronice și ciroze hepatice modificările fibrinogenului atât ca aspect cantitativ, dar mai ales ca disfibrinogenemii sunt frecvente (74,26%).

2. Disfibrinogenemia trebuie considerată reală în prezența unor modificări ale TT și a valorilor normale ale fibrinogenului, PTTa și a timpului de protrombină.

3. Modificările fibrinogenului sunt mai frecvente în formele cu manifestări hemoragice prezente, în cele decompensate vascular și/sau parenchimos și în formele active de boală.

4. Contribuția modificărilor fibrinogenului la conturarea unor stări de hipo- sau hipercoagulabilitate reiese din incidența crescută a deviațiilor cantitative sau a disfibrinogenemiei constatate în asocieri cu teste modificate și relevante pentru fibrinoliza crescută sau hipercoagulabilitate (TLCE, TMF, TARS).

Bibliografie

1. Audhuys B.: Les troubles de l'hémostase au cours de la cirrhose: conduite à tenir. Med.Int. 1984, 19, 32-37;

2. Audhuys B. et al: Importance des troubles de l'hémostase primaire dans la survenue des hémorragies digestives hautes du cirrhotique. Ann. Gastroentérol.Hepatol. 1984, 20, 177-182;

3. Carr M. Justine: Disseminated Intravascular Coagulation in Cirrhosis. Hepatology, 1989, 10, 103-110;

4. *Cucuraru M.*: Anomalii ale coagulării și fibrinolizei în bolile hepatice, în *Biochimia clinică a hemostazei*, Editura Dacia, 1983, 274-278;

5. *Francis J., Armstrong D.J.*: Acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *J.Clin. Pathol.* 1982, 35, 667-672;

6. *Hoffman M.R., Greenberg C.S.*: The effect of fibrin polymerization inhibitors on quantitative measurement of plasma fibrinogen (abstr). *A.J. Clin. Pathol.* 1987, 87, 419;

7. *Kelly D.A., Summerfield J.A.*: Hemostasis in liver disease. *Semin. Liver Dis.* 1987, 7, 182-191;

8. *Kelly D.A., Tuddenham E.G.D.*: Hemostatic problems in liver disease. *Gut.* 1986, 27, 339-349;

9. *Oltean G.*: Modificări ale hemostazei și fibrinolizei în hepatite cronice și ciroze hepatice. Teză de doctorat, 1992, U.M.F. Târgu-Mureș;

10. *Oltean G.*: Perturbările hemostazei în ciroza hepatică. *Rev. med. (Târgu-Mureș).* 1992, 38, 68-73;

11. *Podymova S.D. et al.*: The mechanisms of disorders in the hemostatic system of patients with chronic diffuse liver disease. *Ter. Arkh.* 1990, 62, 72-76;

12. *Soria C., et al.*: Study of acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *Thromb. Res.* 1980, 19, 29-41.

DISORDERS OF HAEMOSTASIS BY FIBRINOGEN ABNORMALITIES IN CHRONIC LIVER DISEASES

G. Oltean, C. Dudea

In a number of 132 patients suffering from chronic hepatitis and liver cirrhosis we have found modifications of fibrinogen, quantitative or especially as dysfibrinogenaemia, in 74.24 per cent of cases. The modifications are more frequent in forms accompanied by haemorrhagic manifestations, in those with vascular and/or parenchymal failure, and when the disease is active. The prolonged thrombinic time, in the absence of other modifications of the haemostasis, pleads for the existence of dysfibrinogenaemia. The states of hypo- and/or hypercoagulability are based on the modifications of fibrinogen. Discovering these, as well as the other factors incriminated in blood-clotting and fibrinolysis has a great importance in monitoring the patients' clinical evolution and the therapy in chronic liver diseases.

Sosit la redacție: 01.11.1993

STUDIUL EMBRIOLOGIC, ANATOMOPATOLOGIC ȘI CHIRURGICAL AL DUCTULUI OMFALOENTERIC PERSISTENT

M. Costache, L. Seres-Sturm*, V. Gliga**, C. Smarandache, B. Solomon

Facultatea de Medicină "V. Papiilian"

Universitatea "L. Blaga" din Sibiu

*Disciplina de anatomie **Clinica de Chirurgie Infantilă

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Ductul omfaloenteric (DOE) persistent totalizează un grup de formațiuni situate în zona de tranziție parieto-cavitară a abdomenului, relicvate embrio-fetale cu aspect diferit. Persistența părții distale a ductului omfaloenteric generează la nivelul umbilicului o fistulă oarbă, căptușită cu mucoasă intestinală. Urmare a creșterii presiunii abdominale, fistula se ranversează, căpătând aspectul unui "adenom" sau "polip" umbilical, neavând însă nimic comun cu formațiuni de natură tumorală.

Persistența segmentului intermediar al ductului omfaloenteric configurează structuri sferoidale (chisturi ale ductului vitelin, denumite și "chisturi Roser") așezate sub umbilic, extra- sau intraperitoneal, de regulă asimptomatice, ce se pot infecta destul de des, provocând simptome clinice. Dacă atrofierea ductului vitelin are loc numai la capete dar nu și în partea mijlocie, apar chisturi mai mari, "enterochistoame" (enteromata), acoperite la interior cu mucoasă intestinală (4, 5).

Uneori vestigiile ductului omfaloenteric sau ale vaselor comitante apar ca niște cordonate solide, conectate la umbilic sau la ileon, reflectând forme variate de manifestare (12, 13). Dacă ductul omfaloenteric persistă pe toată lungimea sa, îmbracă aspectul unui conduct fistulos, suplu sau mai consistent, întins între umbilic și ileonul terminal (diverticulum ileale patens). Lumenul acestuia este tapetat cu mucoasă intestinală, în care se intercalează insule de mucoasă gastrică, duodenală sau colonică, uneori și țesut pancreatic (2).

Prezența unei formațiuni polipoide la nivelul umbilicului, cu un orificiu central sângerând, prin care se elimină secreții de culoare roșie-deschisă, eventual gaze, mucozități bilioase, mai rar fecaloide, atrag atenția asupra prezenței acestor relicvate embrionare. Diferențierea față de o fistulă a urachului este simplă: din aceasta se elimină urină.

Constituind un factor potențial de stragulare, rămășițele ductului omfaloenteric se descoperă adesea numai întâmplător, cu ocazia intervențiilor de urgență pentru ileus mecanic sau volvulus la copii sau adulți.

Scopul lucrării: ductul omfaloenteric persistent stă la baza unei patologii care prin gravitatea redusă a unora dintre leziuni face ca aceste anomalii congenitale să răzbată până la adolescență sau până la vârstă

adultă. Relievatele ductului omfaloenteric pot rămâne asimptomatice sau să aibă relevanță clinică (fenomene de abdomen acut prin inflamație, perforație, hemoragie digestivă sau ocluzie).

Material și metodă

Lucrarea se bazează pe un studiu retrospectiv efectuat pe o perioadă de 10 ani în două clinici de chirurgie pediatrică (Sibiu - Șef lucr.dr. Smarandache C., Tg.-Mureș - Conf.dr. Gliga V.) asupra anomaliilor intestinului mijlociu. Au fost luați în studiu la Tg.-Mureș anii 1983-1995 iar la Sibiu 1985-1994.

În decurs de 10 ani au fost internate și operate 16 cazuri, din care 7 la Sibiu și 9 la Tg.-Mureș. Incidența pe ani a fost:

Tg.-Mureș	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1992	1993	1994	1995
9 cazuri	1	2	1	1		1		1		2
Sibiu	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994
7 cazuri	1	1			3			1		1

Incidența în cadrul afecțiunilor operate în cele două servicii este diferită, respectiv de 0,062% la Sibiu și 0,098% la Tg.-Mureș, dar raritatea le caracterizează:

	Nr. total operații	DOE persistent	Incidența
Tg.-Mureș	9156	9	0,098%
Sibiu	11161	7	0,062%

Repartiția pe sexe este de: M5: F3

	Total	Tg.-Mureș	Sibiu
M	10	6	4
F	6	3	3

Atât incidența cât și repartiția pe sexe nu se suprapune datelor din literatura de specialitate. Dismorfiile mai sus amintite sunt rare: pe o statistică cuprinzând materialul de 22 de ani al spitalelor din Liverpool se menționează în total 24 de cazuri (8), cu o frecvență de 6 ori mai mare la sexul masculin, ca la cel feminin.

Vârsta la internare:

	1-9 zile	1-2 luni	10luni-2ani	4-5 ani	7-8 ani	11-16 ani
Total	6	2	3	2	2	2
M	3	1	2	1	1	1
F	3	1	1	1	1	1

Pe grupe de vârstă incidența a fost mai mare în primele zile după naștere, detectabilitatea în primii 2 ani de viață fiind de 68,75%, deci mai bună decât cea din literatura medicală (1), care dă 60% detectabilitate în același interval.

Forma anatomo-patologică:

Relicvat	Nr.	Aspectul anatomopatologic
DOE persistent	8	- traiect fistulos spre exterior și bază largă de implanterare (2) - inserat pe fața laterală a ileonului cu mezou propriu - gigant de calibrul ileonului pe 30 cm/efilat spre ileon la 30 cm de cec/ perforat la capătul distal - închis prin ligatura cordonului umbilical - traiect fistulos de la umbilic la marginea antimezostenică a ileonului - rudimentar - aderent la umbilic/volvulat/perforat
Fistulă umbilicală	5	- cu traiect între 1 și 12 cm
Chist umbilical	2	- din care unul considerat hernie umbilicală
Granulom umbilical	1	- parțial epitelizat

Concordanța diagnosticului pre- și postoperator este doar parțială:

Dg preop.	Nr.	Dg. postop.	Nr.	Anatomie patologică	Nr.
Fistulă omfaloenterică	5	=DOE* persistent cu fistulă	2	diverticul Meckel	1
		=fistulă umbilicală oarbă*	3		
DOE persistent	1	=DOE persistent*	1	flegmonoasă	
Apendicită acută	1	+DOE persistent	1	scleroatropică	1
Apendicită cronică	1	+DOE persistent	1	cec mobil	1
Ocluzie intestinală	3	+DOE persistent	1	stenoză intestinală	1
		+DOE persistent*	1	perforat	
		=DOE închis prin ligatura cordonului*	1	perforat	
Omfalită	1	=fistulă umbilicală*	1		
Fistulă urachală	1	+DOE rudimentar	1		
Hernie umbilicală	1	=chist de cordon	1		
Atrezie intestinală	1	+DOE persistent*	1	perforat	
Chist umbilical	1	=chist umbilical	1		

deoarece se face o diferențiere netă între relicvatele cu răsunet clinic și cele mute. Tabloul clinic de suferință a traiectului omfaloenteric a fost mimat de: suferința apendiculară, ocluzie prin volvulus cu perforație intestinală și ocluzie secundară peritonitei prin duct omfaloenteric gigant perforat sau prin ligatura cordonului umbilical care conținea un duct persistent.

Indiferent de forma anatomopatologică relicvatele s-au asociat cu alte malformații (sau heterotopie tisulară):

stenoză intestinală (2 mm) la limita dintre jejun și ileon	-
atrezie de intestin subțire	-
ulcer ileal hemoragic la nivelul coletului (internat ptr. HDS)	
mal rotație	
cec mobil	
fistulă urachală	

Intervalul internare/operație:

Nr.cazuri	Interval					
	Ziua internării	2 zile	3 zile	5 zile	9 zile	13 zile
	8	4	1	1	1	1

relevă implicațiile clinice de suferință acută în 50% din cazuri, după cum rezultă din următorul tabel cu:

DOE complicat cu:

1	volvulus la nivelul DOE, strangulare de ileon și mezenter cu perforație intestinală	-
1	volvulare și perforație	
2	perforație cu peritonită	
1	peritonită localizată (lângă traiectul fistulos)	-

Atitudinea terapeutică în 93,75% din cazuri a fost sancțiunea chirurgicală:

Operația	Nr.	Asociată cu:	Nr.
Extirpare DOE în "ic" la nivelul ileonului	5	apendicectomie	2
Extirpare DOE cu infundare în bursă proximală și ligatură distal	2	anastomoză jejun-ileală L-L	1
Extirpare DOE cu enterectomie	2		
Omfalectomie	3	extirparea fistulei urachale	1
Fistulectomie	2	enterorafie	1
Extirpare chist umbilical	1		
Abstenție chirurgicală	1		

În fața unei leziuni evidente a relicvatelor ductului omfaloenteric atitudinea unanim acceptată este exereza simplă sau asociată cu entrectomie, secțiune de bride (3).

Concluzii

1.Comparând seriile din literatura de specialitate se poate face corelația anatomo-clinică între aceste vestigii (din punctul de vedere al embriologiei) și incidența lor intraoperatorie. Epiteliul heterotopic în particular mucoasa gastrică este un factor determinant al complicațiilor și al potențialului evolutiv.

2.Readucerea în discuție a acestei patologii caută să stabilească motivația atitudinii chirurgicale în fața acestor relicvate din punctul de vedere al anatomistului și embriologului.

3.Vârsta la care apar mai frecvent aceste anomalii cu leziuni izolate relevă o mai mică gravitate și explică de ce aceste anomalii congenitale răzbat totuși până la adolescență sau vârsta adultă.

4.Tratamentul chirurgical este specific fiecărei forme de anomalie congenitală și/sau în funcție de mecanismul patogenetic al proceselor patologice care se suprapun acesteia.

5.Clinica este cea care impune atitudinea (tactica) cât și tehnica chirurgicală în această patologie, încât marea diversitate a tablourilor morfo-lezionale și corespondența lor clinic nu poate face unitară tratarea acestui subiect.

6.Relicvatele ductului omfaloenteric trebuie căutate intraoperator și sancționate cu o dublă motivație: potențialul evolutiv datorită complicațiilor mecanice (torsione, invaginare), ectopiilor tisulare cu posibilitatea grefării pe aceste relicvate a unor tumori (polipi, leiomiom, adenocarcinom) sau apariția accidentelor hemoragice.

Bibliografie

1.Bergsma D.: Birth defects compendium. Published for National Foundation - March of Dimes by Alan R. Liss, Inc., New York, 1982, 685;

2.Ehrensperger J.: Persistierende Ductus Omphaloentericus. In: Bertex M., Genton N., Stockmann M.: Kinderchirurgie. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1982, 724-728;

3.Gross R.: An atlas of children's surgery, W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1970;

4.Iwasaki J. et al.: Isolated well-formed intestinal tissue in the umbilical cord. A variant of cyst of omphalomesenteric duct. Acta pathol Jpn. 1986, 36, 565-569;

5. *Janosco E.O., Lona J.Z., Belin R.P.*: Congenital anomalies of the umbilicus. *Am.Surg.* 1977, **43**, 177;
6. *Lee M.C.L., Aterman K.*: An intestinal polyp of the umbilical cord. *Am.J.Dis.Child.* 1968, **116**, 320;
7. *Nix T.E.Jr., Young C.J.*: Congenital umbilical anomalies. *Arch. Dermatol.* 1964, **90**, 160;
8. *Rickman P.P., Lister J., Irving I.M.*: Neonatal Surgery. 2nd Ed., Butterword, London, 1978;
9. *Steck W.D., Helwing E.B.*: Umbilical granulomas, pilonidal disease, and the urachus., *Surg. Gynecol. Obstet.* 1963, **120**, 1043;
10. *Seres-Sturm L., Gogolak Edit.*: Embriologie generală (Embriogeneza). Târgu-Mureș, 1993;
11. *Seres-Sturm L., Gogolak Edit.*: Embriologie specială (Organogeneza). Târgu-Mureș, 1995;
12. *Vane D.W., West K.W., Grosfeld J.L.*: Vitelline duct anomalies. Experience with 217 childhood cases. *Arch.Surg.* 1987, **122**, 542-547;
13. *Waldschmidt J.*: Congenital intraabdominal bands due to remnants of the vitelline duct and vessels. *Monatsschr. Kinderheilkd*, 1983, **131**, 222-227.

EMBRYOLOGICAL, PATHOLOGICAL AND SURGICAL CONSIDERATIONS REGARDING THE PERSISTENT VITELLINE DUCT

M.Costache, L.Seres-Sturm, V.Gliga, C.Smarandache, B.Solomon

The persistence of the omphalo-enteric duct (OED) represents the base of the special pathology which by reduced severity of some injuries, makes these congenital abnormalities appear until adolescence or adult age. The relics of the omphalo-enteric duct may remain asymptomatic or may have a clinical relevance (phenomena of acute abdomen by swell, perforation, digestive haemorrhage or occlusion). The latter are mainly the consequence of the existence of the heterotopic epithelium. The paper intends to reveal the motivation of the surgical behaviour both from the embryologist's and surgeon's point of view. In conclusion these congenital abnormalities must be found during the operation and must be removed because of their evolutionary potential.

Sosit la redacție: 15.07.1996

STUDIUL ANTITROMBINEI III ÎN SEPTICEMIE LA NOU-NĂSCUT

Ana Popescu, G.Vittu*, J.L.Demorv*

Clinica de Pediatrie nr.1

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

*Hopital Saint-Antoine

Faculte Libre de Medicine Lille-France

Numeroase sunt studiile din literatura medicală în care se pune în evidență rolul *trombinei* ca și *factor principal* al coagulării.

Trombina activează plachetele, celulele endoteliale, factorii plasmatici ai coagulării, amplifică reacțiile printr-un mecanism de feed-back pozitiv, care crește încă generarea trombinei (Baumgartner, 1991).

Dacă nu ar exista mecanisme reglatoare puternice de generare a trombinei, acest proces s-ar extinde din aproape în aproape pentru a duce la un efect coagulant exploziv, o adevărată "furtună enzimatică" care ar transforma tot fibrinogenul în fibrină.

Organismul însă, dispune de un mecanism puternic de autoreglare, reprezentat de inhibitorii fiziologici ai coagulării, din care cei mai importanți sunt *antitrombina III* (AT III), proteina C și S a coagulării.

Rolul pe care-l au acești inhibitori fiziologici ai coagulării în blocarea extinderii unei coagulări intravasculare rezultă și din faptul relatat de Anne Marie Ficher, 1990, "dacă nivelul de 30% al factorilor coagulării în plasmă este suficient pentru a opri o sângerare, atunci un nivel de cel puțin 50% din inhibitorii fiziologici este necesar pentru a împiedica o coagulare patologică".

Antitrombina III (AT III) este o glicoproteină plasmatică sintetizată în ficat și celulele endoteliale (Jude și colab. 1991) și este considerată cel mai important inhibitor al coagulării.

De la sfârșitul sec. al XX-lea se cunoaște existența unui sistem al reglării și apărării contra trombozelor. Astfel, Schmidt în 1892 și Cautenjeau în 1895 (citați de Poulain, 1990) demonstau că trombina formată în cursul coagulării este progresiv neutralizată prin plasma defibrinată sau ser. Termenul de antitrombină este introdus de Moravitz în 1905 pentru a distinge suportul acestei activități. Concepțiile legate de antitrombină au evoluat în timp pentru ca în 1965 Egeburg (citad de Poulain, 1990) să facă o descriere princeps a antitrombinei III la o familie cu deficit congenital în AT III și care prezentau accidente trombo-embolice în repetiție.

În 1968 Abildgaard izolează o formă purificată de AT III. Actualmente concentratele de antitrombină III sunt utilizate pentru tratamentul deficitelor constituționale sau dobândite în AT III.

Antitrombina III are acțiune antitrombinică progresivă care devine imediată și foarte puternică în prezența heparinei.

AT III împreună cu trombina formează un complex inactiv prin interacțiunea centrului său arginina cu centrul serinic al trombinei. Formarea acestui complex este ireversibil - odată neutralizată activitatea trombinei nu mai este niciodată regăsită în plasmă.

Inhibiția progresivă



Inhibiție imediată



Fig.nr. 1. Modul de acțiune al AT III (după Poulain, 1990)

Cât privește acțiunea de cofactor a heparinei, se știe că heparina are acțiune anticoagulantă proprie, ea acționează ca un catalizator fixându-se prin resturile sale sulfat negative pe situsurile lizină ale antitrombinei III și modifică astfel conformația AT III, redând locul argininei mai accesibil locului serinic al trombinei.

Prin același principiu (formarea unui complex inactiv-reacție accelerată în prezența heparinei) antitrombina III acționează pe factorii căii intrinseci ai coagulării Xa, XIIa, XIa, IXa, pe plasmină în special kaliceină, pe complement și mai ales pe C1 esterază, pe agregarea plachetară indusă prin trombină.

Fig nr.2 redă antitrombina III în coagulare.

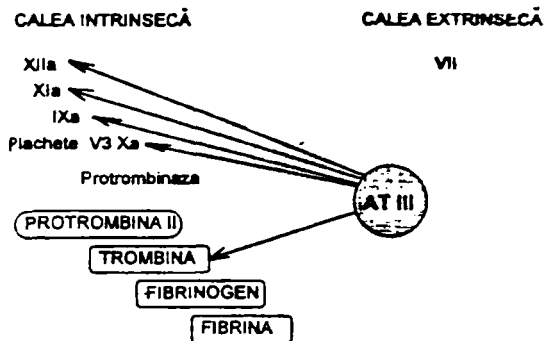


Fig.nr.2. Antitrombina III în coagulare

Antitrombina III nu acționează pe factorul VII activat al căii extrinseci.

Concentrația plasmatică a AT III după cum arată Berger și colab. 1991 la nou-născut, depinde de vârsta gestațională:

între 24-31 de săptămâni	0,24 g/L
între 32-35 de săptămâni	0,44 g/L
între 36-39 de săptămâni	0,51 g/L

La copilul la termen ea este de 0,56 g/L sau 50% din valorile de la adult, care sunt atinse între 3 și 6 luni și sunt cuprinse între 80-120% (0,30 g/L=100%). Un nivel sub 65% este patologic și există o zonă de incertitudine între 65-70% după cum descrie Conard și colab. 1994.

Este recunoscut astăzi un deficit congenital în AT III, după studiile lui Berger și colab. 1991, acest deficit fiind evaluat la 1/1500 în Norvegia și 1/2000 în SUA.

Transmiterea este autosomal dominantă, iar forma homozigotă este letală.

Aceiași autori arată că 2 până la 3% din pacienții adulți având tromboze venoase recidivante în aparență primitive sunt purtătorii unui deficit congenital în AT III. Se discută chiar și despre AT III deficitară calitativ prin defect în sinteza ei.

În tot cazul, autorii relatează că primele tromboze primitive la copil nu ar apărea înainte de 10 ani, dar apariția unui deficit de AT III la nou-născut din mamă ea însăși cu un deficit congenital, nu poate împiedica apariția unor manifestări trombotice explicate prin acest deficit.

Cu atât mai mult în prezența unui deficit congenital apariția unui deficit dobândit cum se întâlnește în coagulopatia de consum de exemplu, manifestările trombotice sunt cu atât mai frecvente și/sau evidente.

Deficitul dobândit de AT III au fost descrise de *Khaldi* și colab. 1993 în coagularea intravasculară diseminată, sindroamele nefrotice și atingerile hepatice.

Dat fiind că nivelul AT III este scăzut în perioada neonatală la 50% din nivelul de la adult, este dificil de a afirma un deficit fie el și congenital în această perioadă (se normalizează la 3-6 luni). Numai determinări repetate pe parcursul evoluției și interpretate în dinamică în raport cu contextul clinic pot susține acest deficit în AT III și rolul lui în coagularea intravasculară diseminată.

Dat fiind că în septicemie o activare a coagulării fie ea numai biologic evidentă, duce la un consum al AT III necesar pentru neutralizarea trombinei formate intravascular, este lesne de înțeles dar în același timp greu de interpretat de ce nivelul AT III este scăzut într-un mare număr de cazuri cu acest diagnostic. Plecând de la faptul că 75% din activitatea antitrombinică este asigurată de AT III, iar 25% de α -2 macroglobulină, ne punem întrebarea, știind că la nou-născutul la termen și chiar prematur nivelul α -2 macroglobulinei este superior celui de la adult, dacă nu cumva aceasta poate fi cauza pentru care nu apar manifestările clinice ale deficitului AT III fie el și congenital.

În același timp există încă, în numeroase cazuri, tromboze a căror origine este total inexplicabilă. Se poate spera că o cunoaștere mai precisă a patologiei celulei endoteliale va permite să se facă progrese în acest domeniu. Și nu este mai puțin adevărat că posibilitatea de a obține un concentrat de AT III de la firmele producătoare când aceasta se impune este deja o realitate. Se cunosc astfel concentrate de AT III în flacoane de 20 ml conținând 500 ui AT III, doza de administrare fiind de 30-50 ui/kg la 2 zile interval.

Material și metodă

Studiul de față s-a făcut pe baza cazuisticii selecționate din secția de reanimare neonatală a spitalului St. Antoine, Lille, Franța și a cuprins analiza inhibitorului fiziologic principal al coagulării - ATIII, urmărindu-se rolul ei în coagulare și relația cu sindromul hemoragic clinic și/sau biologic din septicemia nou-născutului. Menționăm că studiul a interesat un număr de 20 nou-născuți cu septicemie comparativ cu un lot martor format din 20 nou-născuți sănătoși.

Specificăm de la început că posibilitățile de dozare în țară a acestui inhibitor sunt încă limitate iar din această cauză studii comparative în septicemie la nou-născut sunt relativ reduse.

Prin acest studiu am încercat să evidențiem modificările acestui parametru al coagulării în septicemie la copil, ținând totdeauna seama de variațiile legate de vârsta gestațională și postnatală.

Prelevările au fost realizate înainte de a se începe un tratament anticoagulant, știindu-se că heparina potențează acțiunea inhibitorilor fiziologici ai coagulării, scăzând nivelul lor plasmatic.

Bilanțul hemostazei standard pentru acest studiu a cuprins determinarea numărului de *plachete*, a nivelului de *protrombină* prin măsurarea timpului de recalcifiere a plasmei citratate în prezența tromboplastinei calcice, a *timpului de cefalină activat* prin măsurarea timpului de recalcifiere plasmatică în prezența cefalinei și a activatorului particular nesedimentabil, a nivelului *fibrinogenului* prin măsurarea coagulării unei plasme în prezența unui exces de trombină.

S-au luat în considerare ca parametri de fond biologic vârsta gestațională, greutatea și tipul de alimentație, iar stadiul clinico-evolutiv al septicemiei și sindromul hemoragic clinic manifest ca parametri clinico-biologici.

Dozaajul colorimetric al AT III folosind metoda Stachrom amidolitică pe substrat sintetic cromogen, a fost realizat datorită proprietății AT III de a acționa puternic și imediat în prezența heparinei (9).

Dozaajul presupune doi timpi:

- incubarea plasmei în prezența heparinei și a unei cantități fixe și în exces de trombină;

- măsurarea trombinei reziduale prin activitatea sa amidolitică pe substrat sintetic de cromogen CBS -34,37. Cantitatea de trombină utilizată este proporțională cu cantitatea de AT III prezentă în mediu. Valori uzuale: 80-120%.

Rezultate și discuții

Analizând valorile AT III la cei 20 nou-născuți cu septicemie luați în studiu, comparativ cu rezultatele obținute la lotul martor am observat următoarele:

- la toate cazurile luate în studiu valorile AT III au fost sub valorile considerate normale la adult 10-120%.

Același lucru s-a constatat însă și la lotul martor, ceea ce atestă constatările lui Berger și colab. 1991 care susțin valorile de până la 50% din valoarea găsită la adult, la nou-născutul la termen și chiar mai scăzută la prematur.

De remarcat este însă faptul că dacă la lotul martor 90% din cazuri au avut un nivel de AT III apropiat de 65%, la lotul patologic valorile au fost mult mai mici sub 40% la 8 cazuri reprezentând 40%.

Tabelul nr. 1
Repartiția cazurilor după valorile AT III

	Valori ale AT III							
	<25%		<40%		>40%		>70%	
	LP	LM	LP	LM	LP	LM	LP	LM
Cazuri	2	0	6	2	9	13	4	5
%	10	-	30	10	45	65	20	25

Legenda: LM - lot martor, LP - lot patologic

Antitrombina III este precoce consumată în coagulările intravasculare diseminate astfel că dozarea sa a fost propusă ca test de diagnostic precoce (Coquet, 1990). În aceste cazuri trebuie să se asocieze după cum susțin autorii plasmă proaspătă congelată care va aduce AT III suplimentară.

Faptul că am găsit valori scăzute ale AT III la 8 cazuri, sub 40% din valoarea normală, comparativ cu lotul martor unde aceleași valori au apărut doar la 2 cazuri, ne îndreptățește oare să susținem consumul ei în procesul de coagulare? Am observat însă că cele mai mici valori le-am găsit la cele 3 cazuri care în final au decedat și care au prezentat și clinic semnele unei coagulări intravasculare diseminate. Menționăm că la aceste cazuri nu s-a făcut heparinoterapie care ar fi putut scădea și mai mult nivelul AT III. Nu putem susține dacă nu a fost vorba și de un deficit constituțional transmis ereditar întrucât nu s-au făcut determinări ascendenților, doar anamnestic nu s-au relatat episoade tromboembolice la părinți sau alți membri ai familiei.

Dar putem susține că determinările făcute pentru alți factori sau inhibitori ai coagulării, deși nu au relevat valori foarte marcante totuși cele câteva modificări observate în coagulare ne ajută la interpretarea în contextul clinic a posibilelor dereglări în hemostază.

Luând astfel în considerare valorile anormale sub 60% ale nivelului de protrombină, explorând factorii căii extrinseci (II, V, VII, X) ai complexului protrombinic, s-au înregistrat în 17 cazuri (85%).

Scăderea timpului de protrombină la un număr așa de mare de cazuri ilustrează și mai pregnant afectarea hemostazei.

Dar, afectarea hemostazei atestată de scăderea timpului de protrombină ridică întrebarea cât revine septicemiei și cât aparține deficitului de vitamină K, fiind vorba în afară de factorul V, de factorii dependenți, știindu-se de asemenea că laptele matern este mult mai sărac în vitamina K, iar nou-născuții noștri au fost în majoritate alimentați natural.

Timpul parțial de tromboplastină a fost găsit prelungit peste 45" la 12 cazuri, ceea ce reprezintă 60%. TPT testează factorii XII, XI, VIII, excluzând din secvența coagulării factorul VII și factorii trombocitari. Dacă există paralelism între scăderea nivelului AT III și modificările TP și TPT putem susține că cel puțin în cazurile de CIVD clinic și biologic declanșat manifestă, acest paralelism există. Gradul de interesare a modificărilor AT III în așa-zisele stări de hipercoagulabilitate premergătoare CIVD rămâne încă de studiat.

Analiza numărului de trombocite precum și a nivelului fibrinogenului, corelația cu nivelul AT III pe de o parte dar și cu stadiul evolutiv al septicemiei pe de altă parte, susținem că deși nu există o regulă, cel puțin la cele 2 cazuri decedate, acești trei parametri au fost paralel scăzuți. La unul din cazurile decedate nivelul AT III a fost scăzut, la fel și fibrinogenul pe

când numărul de trombocite a fost de 500000/mm³. Este vorba de o trombocitoză reacțională secundară sindromului inflamator, sau este hiperplachetoză caracteristică stărilor de hipercoagulabilitate premergătoare declanșării propriu-zise a CIVD, ceea ce rămâne încă de stabilit.

Faptul că un număr mare de cazuri a avut valori ale fibrinogenului în limite normale, poate fi explicat după cum arată Anne Marie Fischer, 1990, prin aceea că fibrinogenul fiind un reactant de fază acută crește în orice proces inflamator, cu atât mai mult într-o septicemie. Chiar dacă un proces de CIVD este declanșat, consumul fibrinogenului prin acțiunea trombinei va fi înlocuit de hiperproducția lui prin inflamație încât acesta poate fi găsit cu valori normale.

În concluzie, observațiile noastre permit să se sublinieze următoarele:

- fiind cunoscută tendința spre hipercoagulabilitate zisă paradoxală a nou-născutului scăderea AT III înclină balanța spre coagulare;
- frecvența cauzelor predispozante la care deseori se adaugă infecția sau chiar infecția conduce la activarea coagulării și deci la consumul inhibitorilor săi;
- dat fiind faptul că un nivel de cel puțin 50% al inhibitorilor fiziologici ai coagulării este necesar pentru a împiedica o coagulare patologică, scăderea unuia sau a tuturor acestor inhibitori în septicemie și la nou-născut, atestă activarea coagulării intravasculare și imposibilitatea blocării ei;
- valorile scăzute ale AT III sub 40% la 8 cazuri reprezentând 40%, arată participarea sa activă în procesul de coagulare la nou-născutul cu septicemie și totodată importanța de a determina acest indicator ori de câte ori activarea coagulării este suspectată;
- nu trebuie uitate nici deficiturile congenitale care, deși rare, pot apărea în practica medicală și printr-o anamneză amănunțită și dozarea AT III la părinți pot fi eliminate.

Bibliografie

1. *Arnoux D.*: Physiologie de l'hémostase. In Sebahoum G. (ed.) *Hématologie*, Flammarion Medicine-Sciences, Paris, 1990, 384-397;
2. *Bayer C. et al.*: Antithrombine III_Hémostase. Marseille 1987. Actualités et perspectives. *Diagnostic Stago* 1988, 725-728;
3. *Baumgardner J.D., Neumann D.*: Cytokines et sepsis graves. *La Rev. du Prat.* 1993, 5, 559-569;
4. *Berger C., Couilault G.*: Inhibiteurs plasmatiques de la coagulation en période neonatale. *La médecine infantile.* 1991, 6, 457-462;
5. *Fischer Anne Marie*: Etats d'hypercoagulabilité. In: *Hématologie pédiatrique* Flammarion Medicine Sciences, Paris, 1990, 265-277;

6 *Khalidi F. et al.*: Deficits des inhibiteurs physiologiques de la coagulation dans les thromboses veineuses des membres inferieurs de l'enfant. Ann. Pediatric, Paris, 1993, 40, 348-352;

7 *Jude B., Cosson A.*: Hypercoagulabilité et activation pathologique de la coagulation. Encyclo.Med. et chir. Paris, Hematologie 13022 C20 1991, 10;

8 *Poulain G.*: L'antithrombine III. These de doctorat 1990, Lille France.

9.XXX: Hemostase, Diagnostica Stago, Ashière 1992.

STUDY ON ANTITHROMBIN III IN SEPTICAEMIA IN THE NEWBORN

Ana Popescu, G.Vitu, J.L.Demory

Antithrombin III is a glycoprotein synthesized in the liver and endothelial cells, and it is considered the most important physiological inhibitor of clotting

Antithrombin III has a progressive antithrombinic action, which becomes immediate and very strong in the presence of heparin.

This study is based on a casuistics selected from the department of neonatal reanimation of St. Antoine Hospital, Lille, France, and it includes the analysis of the main physiological inhibitor of AT-III clotting, following up its role in coagulation and the relation with the clinical and/or biological haemorrhagic syndrome in the newborn infants with septicemia.

We should mention that the study refers to a number of 20 newborn infants suffering from septicemia in comparison with a group of controls.

The low values of AT III below 40% in 8 cases representing 40% show the active participation in the clotting process in the newborn with septicemia, and also the importance of the determination of this indicator whenever the activation of coagulation is suspected.

Sosit la redactie: 05.02.1996

OBSERVAȚII CLINICO-PARACLINICE CU PRIVIRE LA ACȚIUNEA NOXELOR PROFESIONALE ASUPRA ORGANISMULUI LA FABRICAREA FILMELOR ȘI HÂRTIEI FOTOSENSIBILE

I. Domahidi, A.Dienes

Disciplina de igienă

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Uzina Materiale Fotosensibile din Tg.-Mureș este unică în țară, este amplasată în Cartierul Unirii pe strada Plopilor. Data intrării în funcțiune a uzinei este ianuarie 1982.

Este profilată pe fabricarea produselor fotosensibile: film radiografic, film fototehnic, hârtie fotografică, filme negative, filme pozitive alb-negru și color precum și soluții pentru prelucrarea filmelor și a hârtiilor fotosensibile (revelatori, fixatori). Uzina cuprinde următoarele secții:

Reactivi de sinteză: satisface nevoile de reactivi organici, se produc peste 143 de produse organice care necesită peste 300 de tipuri de materii prime. Programarea unui produs se face în funcție de natura produsului chimic, cantitățile necesare, materiile prime utilizate. Iluminatul este natural sau artificial. Substanțe chimice utilizate: acizi, baze, alcoolii, eter, esteri, acetati, solvenți organici ca hidrocarburile aromatice și derivații lor (benzen, toluen, xilen, stiren etc.).

Emulsie: se prepară emulsiile fotosensibile prin amestecarea unei soluții de azotat de argint cu o soluție de halogenură alcalină precipitarea are loc într-o soluție de gelatină. Tot în această secție se prepară emulsiile cuplanți de culoare necesare fabricării materialelor fotosensibile color. Se lucrează la lumină tehnologică. Substanțe chimice utilizate: azotat de argint, bromură de potasiu, apă amoniacală, acetat de etil și butil, metanol, solvenți organici.

Finisare: pregătește emulsia maturizată pentru turnare. Se lucrează la lumină monocromă (tehnologică). Noxele existente sunt cele din care se prepară emulsia.

Turnare: are loc turnarea emulsiei pe suport foto cu ajutorul mașinii de turnare dublă, urmat de coagularea, uscarea emulsiei și rebobinarea materialului fotosensibil. Aceste procese sunt automatizate. Se lucrează la lumină tehnologică, iar noxele sunt cele din care se prepară emulsia. La secțiile emulsie, finisare, turnare se lucrează discontinuu, între două turnări muncitorii sunt repartizați în alte secții ale uzinei.

Ambalare: are loc dimensionarea și ambalarea produselor finite. Se lucrează la lumină tehnologică, nu se lucrează cu substanțe chimice ca atare doar produsele finite cu strat de emulsie fotosensibile vin în contact cu tegumentele operatorilor.

Reactivi de prelucrare: se prepară și se ambalează soluțiile necesare prelucrării materialelor fotosensibile. Se lucrează la lumină naturală sau artificială cu substanțe chimice ce intră în compoziția soluțiilor de revelatori și fixatori (hidrochinonă, metol, formaldehidă etc.).

C.T.C.: controlează calitatea proceselor tehnologice și a produselor. O parte a angajaților secției lucrează în laboratoare (materii prime, apei, senzitivitate) iar restul angajaților sunt repartizați în secțiile uzinei.

Cercetare: se ocupă cu cercetarea, obținerea, testarea și îmbunătățirea produselor. Se lucrează la lumina zilei, substanțele chimice sunt cele de la secția Reactivi de sinteză.

Utilități, reparații mecanice (URM): deserveșc instalațiile de pe întrecaga platformă a uzinei cu apă, agent termic, climatizare, întreținerea și repararea utilajelor. O parte a angajaților secției lucrează în ateliere fără noxe chimice, iar restul angajaților sunt repartizați în diferitele secții ale uzinei.

Societatea Comercială Textilă Mureș: este așezată în Cartierul Rovinari, zonă neindustrială, nepoluată. Este profilată pe confecționarea îmbrăcăminte. Activitatea se desfășoară în hale de lucru la lumină naturală sau artificială, nu există noxe chimice la acest loc de muncă.

Ipoteza de lucru

Datorită faptului că la același loc de muncă se lucrează cu mai multe substanțe chimice în același timp în aerul locului de muncă se găsește un amestec de vapori de substanțe chimice. De obicei concentrația individuală a unei substanțe este sub CMA, sau în unele cazuri una sau mai multe depășesc CMA. Personalul este expus permanent acțiunii amestecului de noxe în timpul activității. Din acest motiv am studiat corelația dintre expunerea la amestec de vapori toxici și morbiditatea personalului expus. Totodată am studiat corelația dintre expunere la lumină tehnologică și morbiditate.

Materiale și metode

Pentru studierea acestei corelații am ales ca lot de studiu 361 de persoane din 700 angajați ai Uzinei Materiale Fotosensibile.

Am prelucrat datele monitorizării biologice și biotoxicologice efectuate la Clinica de Boli Profesionale Tg.-Mureș, și a determinărilor toxicologice de la locurile de muncă efectuate de Laboratorul Toxicologic Azomureș (4, 9, 19).

Ca lot martor am ales 57 muncitori din 380 angajați de la S.C. Textila Mureș, proporțional cu lotul studiat.

S-au prelucrat toate îmbolnăvirile acute și cronice înregistrate pe fișele medicale, în afară de cele ginecologice.

Metoda de studiu este cea epidemiologică longitudinală retrospectivă, perioada de studiu 5 ani (1990-1994), exprimarea incidenței morbidității s-a făcut în procente, valoarea medie pe an (5, 17).

Caracteristicile lotului studiat:

- Numărul angajaților luați în studiu: 361 din care 70,36% femei (reactivi sint. 19: 36,84%F; emulsie 47: 63,82%F; finisare 23: 86,95%F; turnare 40: 37,50%F; ambalare 103: 96,11%F; reactivi prel. 18: 88,88%F; CTC 29: 100%F; cercetare 42: 76,16%F; URM 40: 15,00%F).

- Vârsta: la femei predomină grupele 31-40 ani 48,10% și 20-30 ani 31,66%; la bărbați grupele 31-40 ani 40,84% și 20-30 ani 26,05%.

- Vechime: la femei predomină grupele de vechime 11-20 ani 47,21% și 1-5 ani 29,56%; la bărbați grupele 11-20 ani 51% și 1-5 ani 18,97%.

- Studii: la femei predomină grupa cu XII clase 77,48%; la bărbați grupa cu VIII și X clase 61,67%.

- Fumători-nefumători: la femei predomină grupa nefumătoare 62,50%; la bărbați predomină grupa fumătorilor 59,62%.

Caracteristicile lotului martor:

- Numărul muncitorilor în studiu: 57 din care 70,17% femei.

Vârsta: la femei predomină grupele de vârstă 31-40 și 41-50 ani, ambele de 42,50%; la bărbați grupa 31-40 și 41-50 ani ambele de 35,29%.

- Vechimea: la femei predomină grupele 11-20 ani 47,50% și 21-30 ani 42,50%; la bărbați grupele 11-20 și 21-30 ani, ambele de 41,17%.

- Studii: la femei predomină grupele cu VIII și X clase 77,50%; la bărbați grupele cu VIII și X clase 58,83%.

- Fumători-nefumători: la femei 67,50% sunt nefumătoare; la bărbați 52,95% fumători.

- Consum de alcool: la femei predomină grupa neconsumatoare, lot studiat 63,68%, lot martor 90%; la bărbați grupul consumatorilor ocazionali lot studiat 53,07%, lot martor 64,70%.

Pentru testarea diferenței semnificative dintre cele două loturi am folosit testul χ^2 (Hi pătrat) a lui Pearson (17).

Rezultate și discuții

Secția reactivi de sinteză: numărul probelor biologice este de 430 (pe cinci ani) din care 19 pozitive: Takata 5, Timol 3, Mallen 3, H (nr. eritrocite) 3 (scăzute), glicemie 2 (crescut), VSH 1 (crescut), L (nr. leucocite) 1 (scăzut), Hgb. 1 (scăzut).

Determinări biotoxicologice: 95 din care 26 pozitive: sulf-index 13, tenolurile 10, acetonurie 2, timp de reacție 1.

Determinări toxicologice la locul de muncă (HCl , SO_2 , CS_2 , Cl_2) majoritatea determinărilor depășesc CMA.

Morbidități cu incidență semnificativ crescută față de lotul martor: IACRS, distonie neurovegetativă, morbiditatea sistemului cutanat.

Secția emulsie: numărul total al probelor biologice 870 din care 77 pozitive: VSH 24, Takata 19, Mallen 10, Timol 9, H. 8 (scăzut) Hgb. 4 (scăzut), L. 2 (crescut), Ts. 1 (crescut). Teste biotoxicologice: 116 din care pozitive 16: sulf-index 8, acetonurie 5, fenolurie 3. Determinări toxicologice (metanol, acetat de etil, toluen, acid acetic, NH_3 , Cl_2 , HCl , CCl_4) majoritatea au înregistrat depășiri CMA. Morbiditate cu incidență semnificativ crescută față de lotul martor: urticariile.

Secția finisare: probe biologice 308 din care pozitive 19: VSH 11, Timol 3, Takata 2, Mallen 1, H. 1 (scăzut), L. 1 (scăzut). Probe biotoxicologice: 21 din care pozitive 7; timp de reacție 4, sulf-index 2, acetonurie 1. Determinări toxicologice (metanol, acetat de etil) majoritatea probelor au valoare sub CMA. Morbidități cu incidență semnificativ crescută față de lotul martor: morbiditate prin sistem cutanat, micoze cutanate, tulburări de vedere.

Secția reactivi de prelucrare: probe biologice 359, pozitive 30; VSH 9, H. 6 (5 scăzut), Timol 5, Takata 4, Mallen 2. GPT 1, GOT 1, Hgb. 1 (scăzut). Determinări biotoxicologice 48 din care 11 pozitive; sulf-index 5, acetonurie 5, timp de reacție 1. Determinări toxicologice (acid acetic, formaldehidă, hidrochinonă, fenidonă, carbonat de sodiu) majoritatea determinărilor peste CMA. Morbidități cu incidență semnificativ crescută față de lotul martor: IACRS, nevroză cardiacă, morbiditatea prin sistem nervos și cutanat, dermatitele de contact.

Secția C.T.C.: probe biologice 188 din care 12 pozitive; VSH 5, Takata 3, H. 2 (1 scăzut), Tc. 1 (crescut). Determinări biotoxicologice: 50 din care 11 pozitive; sulf-index 4, acetonurie 4, fenolurie 2, timp de reacție 1. Morbidități cu incidență semnificativ crescută față de lotul martor: urticarii, tulburări de vedere, otită medie.

Secția ambalare: datorită faptului că la locul de muncă nu există noxe nu s-au efectuat determinări biologice, toxicologice. Morbidități cu incidență crescută semnificativ față de lotul martor: IACRS, rinofaringită ac., sinuzită ac., afecțiuni cutanate.

Secțiile turnare, cercetare, U.R.M. în ceea ce privește incidența îmbolnăvirilor pe aparate nu se constată creșteri semnificative față de lotul martor.

Concluzii

Afecțiunile cutanate: urticariile, dermatitele de contact, infecțiile cutanate au incidența și răspândirea cea mai mare față de lotul martor. Secțiile cu incidență semnificativ crescută sunt: finisare, reactivi de prelucrare, reactivi de sinteză, emulsie, C.T.C.

Afecțiunile aparatului respirator: IACRS, rinofaringitele și sinuzitele ocupă locul al doilea ca incidență și răspândire (1). Secțiile cu incidență semnificativ crescută: reactivi de sinteză, reactivi de prelucrare, ambalare.

Alte afecțiuni cu incidență semnificativ crescută: distonia neurovegetativă (reactivi de sinteză), nevroza cardiacă (reactivi de prelucrare) și otita medie (C.T.C.) (22, 23).

Privind numărul afecțiunilor cu incidență crescută primul loc îl ocupă secția *Reactivi de prelucrare*.

Testele biologice în marea majoritate a cazurilor sunt negative arătând că funcția de detoxificare a ficatului este bună.

Referitor la lumina tehnologică nu am constatat o corelație între lumina monocromă și morbiditate (prin sistem nervos, psihoze).

Datorită respectării măsurilor tehnico-organizatorice la nivel de uzina noxele profesionale nu prezintă un risc potențial accentuat.

În urma observațiilor se recomandă monitorizarea locului de muncă prin determinări toxicologice, mai ales în fazele critice ale activității, determinări biologice și biotoxicologice să se facă obligatoriu și periodic la întregul personal supus noxelor.

Bibliografie

1. *Antti-Poika M.*: Role of occupational exposure to airway irritants in the development of asthma. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1992, 64, 196-200;

2. *Aratani J.*: Measurement of vibratory perception threshold (VPT) in workers exposed to organic solvents. *Environ. Res.* 1993, 61, 357-361;

3. *Bittersohl G.*: Zur Problematik der arbeitsmedizinischen Überwachung benzenexponierter Werktätiger. *Z. ges. Hyg.* 1989, 35, 28-30;

4. *Catenacci G.*: Monitoraggio biologico di esposti a 1,1,1 tricloroetano: indagine longitudinale. *G. Ital. Med. Lav.* 1991, 13, 61-64;

5. *Coroi V., Gorgos C.*: *Medicină socială*, Editura Didactică și Pedagogică București, 1980;

6. *Hawkes Ch.*: Motoneuron disease: A disorder secondary to solvent exposure? *Lancet*, 1989, 1, 73-75;

7. *Houck P.*: Organic solvent encephalopathy: an old hazard revisited. *Am. J. Ind. Med.* 1992, 22, 109-115;

8. *Imhof E.*: Formaldehyd- und phthalisches Anhydrid-Astma, Schweiz. Wschr. 1988, 118, 1568-1572;

9. *Kosaka M.*: Urinary metabolite levels in workers handling p-tert-butylphenol as an index of personal exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1989, 61, 451-455;

10. *Larsen F.*: Organic brain syndrome and long-term exposure to toluene: A clinical, psychiatric study of vocationally active printing Workers. *Occup. Med.* 1988, 30, 875-878;

11. *Lorenz H.*: Nachweis von Hirnschädigungen durch Tetrachlorethen. *Zbl. Arbeitsmed.* 1990, 40, 355-364;

12. *Mc Cunney R.J.*: Diverse manifestations of trichlorethylene. *Brit. J. Ind. Med.* 1988, 45, 122-126;

13. *Möller C.*: Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1990, 16, 189-194;

14. *Müller D.*: Frühsymptome berufsbedingter Polyneuropathien. Arbeitsmedizininformation, 1990, 17, 13-15;

15. *Parent X.*: Surveillance biologique de l'exposition à l'aniline et ses dérivés. Proposition d'une technique de dépistage urinaire. Arch.mal.prof. 1990, 51, 161-166;

16. *Periago J.F.*: Design and evaluation of an exhaled breath sampler for biological monitoring of organic solvents. J.Appl. Toxicol. 1992, 12, 91-96;

17. *Mureşan P.*: Manual de metode matematice în analiza stării de sănătate. Editura Medicală Bucureşti, 1989;

18. *Pristas R.*: Benzene in air-organic vapor monitors versus charcoal tubes. Am.ind.Hyg. Assoc. J. 1991, 52, 287-304;

19. *Savov A.*: Profesionalni uvrezhvaniia na slukhovo-vestibularnata senzorna sistema pri vuzreistvie na organichni rastvoliteli. Probl. Khig. 1991, 16, 142-148;

20. *Sohnlein B.*: Occupational chronic exposure to organic solvents. XIV. Examinations concerning the evaluation of a limit value for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate and the genotoxic effects of these glycol ethers. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 1993, 64, 479-484;

21. *Sterling T.D.*: Reanalysis of lung cancer mortality in a national cancer institute study on mortality among industrial Workers exposed to formaldehyde. J. Occup.med. 1988, 30, 295-299;

22. *Triebig G.*: Cross-sectional epidemiological study on neurotoxicity of solvents in paints and lacquers. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 1988, 60, 233-241;

23. *Van Vliet.*: Prenarcotic and neuroaesthetic symptoms among Dutch Workers exposed to organic solvents. Brit. J.Ind.Med. 1989, 46, 586-590.

BIOLOGICAL MONITORISING RESULT OF THE PERSONS EXPOSED TO SOME NOXES IN MANUFACTURING PHOTOSENSITIVE PAPERS AND PHOTOGRAPH FILMS

I. Domahidi, A.Dienes

The effects of exposure to mixtures of toxic vapours, with individual concentrations under CMA, or in some cases above CMA, have been studied in 361 employees of the Photosensitive Materials Factory, Tg.-Mureş, by studying the morbidity, the results of biological, biotoxicological tests, and the toxicological lab findings from the working places, including a period of five years, from 1990 to 1994. For a control group we chose 57 employees of S.C.Textila Mureş. In the process of making photosensitive materials, there are used more than 300 chemical substances (acids, bases, organic solvents: benzene, toluene, sylene etc.), and in most of the sections the employees work) in technological light. Most of the biological tests are negative, the biotoxicological ones show exposure to organic solvents, and

the toxicological tests show exceeded CMA. The first place with significantly increased morbidity against the control group is occupied by skin diseases: rash, contact eczemas, infections, followed by respiratory diseases: IACRS, rhinopharyngitis, sinusitis, and other diseases: neurovegetative lability, cardiac neurosis, otitis. The most exposed section of the factory is that of Processing Reagents. Due to proper technico-organization measurements at the factory level, the present professional noxes do not show an increased potential risk.

Sosit la redacție: 25.04.1996

CIRCULAȚIA TULPINILOR DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA ÎN UNITĂȚI SANITARE

Felicia Toma, Lilla Lőrinczi, M.Péter, I.László

Disciplina de microbiologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

În ultimii ani, patologia provocată de bacilul piocianic s-a amplificat considerabil, afectând gazde compromise provenind din rândul celor cateterizați, imunosuprimați sau cu boli cronice, leziuni traumatice, arsuri (3, 4, 12, 14, 15).

Germenii din genul *Pseudomonas* sunt foarte răspândiți în mediul spitalicesc, fiind prezenți pretutindeni unde lipsesc măsurile elementare de igienă. Investigații epidemiologice arată că *Pseudomonas aeruginosa* (P.ae.) este responsabil de 10% din totalul infecțiilor nosocomiale (3, 15), putând infecta aproape orice țesut (7, 8, 12, 14, 16).

Cu toate că este rezistent la majoritatea antibioticelor uzuale, germeul își menține sensibilitatea față de aminoglicozide și peniciline semisintetice (1, 2, 10, 11, 16). P. ae. este încă sensibil la cefalosporinele de generația a III-a (cefotaxim, cefoperazona), deși s-au semnalat deja tulpini rezistente și față de aceste antibiotice (13, 17).

Infecția cu P.ae. este în mare măsură restrânsă la persoanele internate, care pot achiziționa microorganismul din mediul înconjurător prin contact uman sau prin vectori nevii (6). Suporturile materiale de transmitere a bacilului piocianic în spital pot fi lichidele de perfuzie, soluțiile oftalmice și antiseptice, săpunul, aparatele de ventilație artificială, incubatoarele, decantoarele de apă, plantele ornamentale și apa din vasele de flori, periutele pentru unghii etc. (5, 9). Pacienții mai pot dezvolta infecții endogene (12) cu acest microorganism prezent pe tegumente, în tractul lor gastrointestinal sau respirator. Cele mai importante surse umane de infecție

cu P.ae. sunt bolnavii prin produsele lor patologice: urina, secrețiile plăgilor infectate și ale leziunilor exsudative, care contaminează îmbrăcămintea sau lenjeria de pat, de unde germeul este transferat altor pacienți prin mâna personalului medico-sanitar sau a vizitatorilor. Transmiterea de la persoană la persoană pare a fi cea mai importantă cale de răspândire a infecției. Infecțiile aeriene sunt foarte rare.

Din punct de vedere epidemiologic este foarte importantă identificarea precisă a tulpinilor de P.ae. izolate din mediul spitalicesc și de la nivelul surselor de infecție din spital (10, 11).

Ținând cont de importanța pe care o are P.ae. în apariția infecțiilor nosocomiale, ne-am propus să identificăm sursele de bacil piocianic în unele unități curative din Tg.-Mureș, farmacorezistența tulpinilor izolate și să elaborăm o serie de măsuri menite a preveni răspândirea germenului în spital.

Material și metodă

În perioada ianuarie-decembrie 1995 am efectuat controlul microbiologic al personalului medico-sanitar și al asistaților, precum și al condițiilor igienico-sanitare la Clinica de Chirurgie nr.2, Clinica de Urologie, Clinica de Pediatrie nr.2 și 3 și Clinica de Oftalmologie. În acest scop au fost recoltate 1385 de probe după cum urmează: 275 secreții nazofaringiene, 275 probe de materii fecale, 442 probe de pe suprafețe și inventar moale, veselă și tacâmuri, 80 probe de aeromicrofloră, 170 de pe tegument (mână), 143 probe de sterilitate.

Recoltarea și prelucrarea probelor au fost efectuate în conformitate cu Ordinul M.S. nr. 190/1982 pentru stabilirea normelor tehnice privind prevenirea și combaterea infecțiilor intraspitalicești, publicat în Buletinul M.S. nr. 6/1982. Identificarea germenului a avut la bază recomandările cuprinse în "Practical Medical Microbiology", ediția a III-a, vol.II.

Pentru tulpinile de P.ae. izolate au fost efectuate antibiograme pentru a testa sensibilitatea germenului față de antibiotice și chimioterapice, prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer, folosind microcomprimate produse de Uzina de Medicamente București și de firma Oxoid. Citirea antibiogramei s-a efectuat prin măsurarea diametrului zonei de inhibiție în mm, iar exprimarea și interpretarea rezultatului a fost făcută pe baza "standardelor diametrelor critice".

Rezultate și discuții

Controlul bacteriologic efectuat a căutat să evidențieze eventualii purtători sănătoși de P.ae., precum și încărcătura bacteriană a mâinilor personalului medico-sanitar și a asistaților, care reflectă indirect igiena

personală. Rezultatele obținute privind starea de portaj și încărcătura bacteriană tegumentară sunt redate în tabelele nr.1 și nr.2. Datele obținute confirmă rolul important, ca sursă de infecție, al bolnavilor-purtători de germeni și scot în evidență importanța mâinii ca mijloc de diseminare a bacilului piocianic în spital.

Tabelul nr.1

Pseudomonas aeruginosa: starea de portaj nazofaringian și intestinal

Persoane examinate	Nr.probe	Secreție nazofar. probe pozitive		Materii fecale probe pozitive		Total probe pozitive	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Bolnavi	100	18	18	4	4	22	22
Medici	25	2	8	1	4	3	12
Personal mediu	50	5	10	2	4	7	14
Elevi în practică	50	3	6	1	2	4	8
Personal din blocul alimentar	25	1	2	1	2	2	4
Personal ajutător	25	4	8	1	2	5	10
Total	275	33	12	10	3,6	43	15,6

Tabelul nr.2

Pseudomonas aeruginosa: încărcătura bacteriană tegumentară

Persoane examinate	Nr. probe	Probe pozitive	
		Nr.	%
Mame însoțitoare	20	2	10
Bolnavi	40	10	25
Medici	20	-	-
Personal mediu	30	6	20
Personal de îngrijire	30	12	40
Personal din blocul alimentar	30	3	10
Total	170	33	19,41

Din cele 442 probe de pe suprafețe și inventar moale, 51 au fost pozitive pentru *P.ae.* (11,53%). Cele mai contaminate erau chiuvetele din blocul alimentar (50%), podeaua din blocul alimentar, saloane și băi (40%), saltele (30%). De menționat este faptul că, pe lângă *P.ae.*, au fost izolați și alți germeni patogeni și condiționat patogeni de pe inventarul moale și suprafețe (*E.coli* 19,9%; *Klebsiella* spp. 19%; *Staphylococcus aureus* 13,34%; *Proteus* spp. 7,23%), ceea ce demonstrează rolul important al mediului spitalicesc în transmiterea germenilor în unitățile sanitare. În multe cazuri am izolat concomitent două sau chiar trei feluri de germeni de pe același obiect sau suprafață.

Foarte importantă, din punct de vedere epidemiologic, este prezența bacilului piocianic în soluții antiseptice și oftalmologice de instilat (12,5%) precum și în soluțiile de bromocet (14,2%) destinate păstrării periilor de unghii din blocul operator.

Din 80 de probe de aeromicrofloră recoltate din unitățile sanitare amintite, 6 au fost pozitive pentru P.ae. (7,5%). În sălile de operație numărul de germeni/m³ de aer s-a situat între 250-400 germeni/m³ și nu s-a izolat nici o tulpină de bacil piocianic. Contaminarea aerului cu acest germe a fost mai mare în secția de urologie și pediatrie, (10%) față de chirurgie și oftalmologie (5%). Numărul mic de tulpini izolate din aeromicroflora de spital, susțin afirmația că modul cel mai important de diseminare a bacilului piocianic în unitățile sanitare nu este aerul, ci tegumentul și suprafețele contaminate.

Instrumentele și materialele cu prescripția "steril" au fost lipsite de bacil piocianic.

Din cele 133 tulpini de P.ae. izolate din mediul spitalicesc, 100 au fost testate față de acțiunea antibioticelor și chimioterapicelor.

Dintre betalactaminele active pe P.ae. am testat: Ticarcilina, Piperacilina, Cefoperazona, Cefazidim, Cefepim, Aztreonam, Imipenem. Rezultatele scot în evidență faptul că Imipenemul este betalactamina cu cea mai bună activitate asupra bacilului piocianic, urmat de cefazidim și piperacilină. Fenotipurile dominante de rezistență la betalactamine au fost cuprinse în tabelul nr.3

Tabelul nr.3

Pseudomonas aeruginosa: fenotipuri de rezistență față de betalactamine; testate 100 tulpini

Antibioticul	Fenotip de rezistență		
	40 tulpini	20 tulpini	12 tulpini
Ticarcilină	R	MS	R
Piperacilină	S	S	R
Cefoperazon	MS	MS	R
Cefazidim	S	S	MS
Cefepim	MS	MS	R
Aztreonam	MS	MS	R
Imipenem	S	S	S

S=sensibil; R=rezistent; MS=moderat sensibil

P.ae. izolat din unitățile sanitare amintite, prezintă un procent mare de tulpini rezistente la acțiunea aminozidelor. Un procent de 70% din tulpini au fost rezistente la gentamicină și tobramicină, iar 10% prezentau rezistență față de toate cele patru aminozide testate. Acțiune mai eficientă a avut

amikacina, față de care 80% din tulpini erau sensibile. Fenotipurile dominante de rezistență la aminozide sunt redată în tabelul nr.4

Tabelul nr.4

*Pseudomonas aeruginosa: fenotipuri de rezistență față de aminozide;
testate 100 tulpini*

Antibioticul	Fenotip de rezistență		
	15 tulpini	15 tulpini	10 tulpini
Gentamicină	R	R	R
Tobramicină	R	R	R
Netilmicină	S	R	R
Amikacină	S	S	R

R=rezistent; S=sensibil

Pefloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacina au fost fluorochinolonele testate. Cele 20 de tulpini examinate au fost sensibile la Ciprofloxacina (100%), unele manifestând rezistență față de Ofloxacin (25%) sau Pefloxacin (15%).

Concluzii

1. Rezultatele obținute scot în evidență un procent ridicat de purtători tegumentari (19%) și nazali de *Pseudomonas aeruginosa* (12%).
2. Cele mai poluate suprafețe au fost chiuvetele din blocul alimentar (50%), podeaua (40%), saltelele (30%).
3. Tulpinile izolate erau rezistente la gentamicină și tobramicină (70%) și manifestau sensibilitate față de imipenem și ciprofloxacina (100%), amikacină (80%), ceftazidim (70%).

Bibliografie

1. *Acar J.* et al.: Communiqué 1993 du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Pathol. Biol. 1994, 42, I-VIII;
2. *Bert F.* et al.: Etude épidémiologique de la sensibilité aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*. Pathol. Biol. 1994, 42, 491-497;
3. *Collee J.G.* et al.: Mackie & McCartney Practical Medical Microbiology; ed. III, vol. II. Churchill Livingstone, Edinburg, London, Melbourne, New York, 1989, 491-504;
4. *Coullioud D.* et al.: Incidence of nosocomial infections in an cancer center: clinical and bacteriological data. Bull. Cancer, 1990, 77, 893-900;

5. *Danchaivijitr S., Chokloikaew S.*: A national prevalence study on nosocomial infections 1988. *J. Med. Assoc. Thai.* 1989, 72, suppl, 2P 1-6;
6. *Doring G. et al.*: Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in a intensive care unit. *Epidemiol. Infect.* 1993, 110, 427-436;
7. *Farmer J.J.*: *Pseudomonas* in the hospital. *Hospital Practice*, 11, 1976, 63-70;
8. *Gupta A.K. et al.*: Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a neonatal intensive care unit. *J. Trop. Pediatr.* 1993, 39, 32-36;
9. *Hou S.R. Xu X.I., Yi P.*: Nosocomial pneumonia: a report of 372 cases. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih.* 1992, 31, 338-340, 380;
10. *Kropec A. et al.*: Exogenous or endogenous reservoir of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* infections in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1993, 19, 161-165;
11. *Meitert E. et al.*: Caracteristicile biologice ale unor specii de *Pseudomonas* cu implicații în patologia umană. *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.* 1986, 3, 219-234;
12. *Meitert E., Petrescu A.M., Chiru M.*: Activitatea unor asociații de agenți antibacterieni asupra tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa*. *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.* 1986, 3, 263-274;
13. *Pandit D.V. et al.*: Laboratory data from the surveillance of a burns ward for the detection of hospital infection. *Burns*, 1993, 19, 52-55;
14. *Seginkova Z. et al.*: Transductional analysis of imipenem, ceftazidime and azactam resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from nosocomial infection. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 1989, 33, 207-213;
15. *Sitkikersorn J. et al.*: Nosocomial infections in Srinagaring Hospital. *J. Med. Assoc. Thai.* 1989, 72, suppl, 2P, 12-14;
16. *Thabaut A.*: Les antibiotiques anti *Pseudomonas aeruginosa* en 1995: elements microbiologiques. *La Lettre de l'Infectiologue*, 1995, 10, 14-19;
17. *Vazquez F. et al.*: Characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* strains causing septicemia in a Spanish hospital 1981-1990. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1992, 11, 698-703.

THE PRESENCE OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN HOSTIPALS

Felicia Toma, Lilla Lőrinczi, M. Péter, L. László

A study was performed between Jan. and Dec. 1995 to assess the sources of *Pseudomonas aeruginosa* in some units of Tg.-Mureș. A total of 1385 specimens were obtained from patients, hospital personnel, environmental surfaces and air samples. Over 9.6% of samples were positive for *Pseudomonas aeruginosa*. The proportion of healthy carriers on the skin (19.41%), in the respiratory (12%) or intestinal tract (3.3%) demonstrates that person-to-person transfer seems to be the

most important mode of transfer. Only 6 air samples of 80 were positive for *Pseudomonas aeruginosa*. The organism was resistant to most antibiotics. *Pseudomonas aeruginosa* was susceptible to Imipenem (100%), Ciprofloxacin (100%), Amikacin (80%).

Sosit la redacție: 22.04.1996

STUDIUL COMPARATIV AL CONCENTRAȚIEI ALFA-1-ANTITRIPSINEI, ACIDULUI SIALIC DIN GLICOPROTEINELE SERICE ACIDOSOLUBILE ȘI AL ACTIVITĂȚII PLASMATICE BAZALE A LIPOPROTEINLIPAZEI LA BOLNAVI CU BOALĂ CORONARIANĂ

Minodora Dobreanu, J.Máthé, Ibolya András, Anca Dărăbuș, L.Bukaresti

Disciplina de biochimie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Incidența bolilor coronariene este strâns corelată cu instalarea și evoluția leziunilor aterosclerotice; primele leziuni apar încă la vârstă tânără, prezența lor însă devine evidentă (prin forme clinice diverse) mai ales la vârstă adultă. Eforturi de cercetare considerabile se fac pentru investigarea factorilor de risc și a acelor care au valoare predictivă pentru această boală.

În inflamații și leziuni celulare este caracteristică creșterea concentrației plasmatice a reactanților de fază acută (1-3). Aceștia sunt majoritatea glicoproteine, cu un conținut crescut de acid sialic (80% sub formă de acid N-acetil neuraminic, iar 20% sub formă de acid N-acetil 9 O-L-lactil neuraminic) mai ales alfa-1-antitripsina (A-1-AT), glicoproteina alfa-1-acidă, haptoglobina; cel mai ridicat conținut în acid sialic îl are A-1-AT (4). Numeroase studii arată valoarea predictivă a creșterii concentrației acidului sialic pentru mortalitatea prin boli coronariene (5), precum și relația dintre parametrii de fază acută și factorii de risc major în arteriopatii: hipercolesterolemia, fumatul, excesul ponderal, hipertensiunea arterială, lipsa de activitate fizică, consumul de alcool (4). Studii anterioare ale colectivului nostru (6, 7) au arătat că atât concentrația glicoproteinelor serice acidosolubile bogate în acid sialic, cât și concentrația A-1-AT, crește în afecțiunile cu caracter inflamator sau distructiv. Totodată este de remarcat faptul că în cazul mai multor boli (între care și cardiopatia ischemică) valorile obținute pentru ambii parametri, s-au situat între limite

foarte largi, de la valori net subnormale până la valori mult crescute. De asemenea s-a constatat o activitate semnificativ crescută a lipoproteinlipazei (LPL) plasmatice bazale la bolnavi cu afecțiuni vasculare aterosclerotice (cerebrale, coronariene, periferice). De aceea ne-am propus studierea comparativă a activității acestei enzime "cheie" în metabolismul lipidic și a unor reactanți de fază acută (acid sialic și A-1-AT), în dinamică, la bolnavi cu accidente coronariene acute și la bolnavi cu boală coronariană cronică.

Material și metodă

Studiul comparativ a fost efectuat pe 75 de persoane grupate în trei loturi astfel:

- 44 de bolnavi cu infarct miocardic acut (IMA) depistați în primele 3 zile de la accidentul vascular;

- 20 de bolnavi cu diverse forme clinice de angină pectorală instabilă (APi).

- 11 indivizi fără afecțiuni vasculare (M), donatori de sânge ai Centrului de Recoltare și Conservare a Sângelui Tg.-Mureș.

Repartiția pe sexe a fost similară la cele trei loturi: 25% femei și 75% bărbați, iar structura pe grupe de vârstă a loturilor studiate este redată în fig.nr.1.

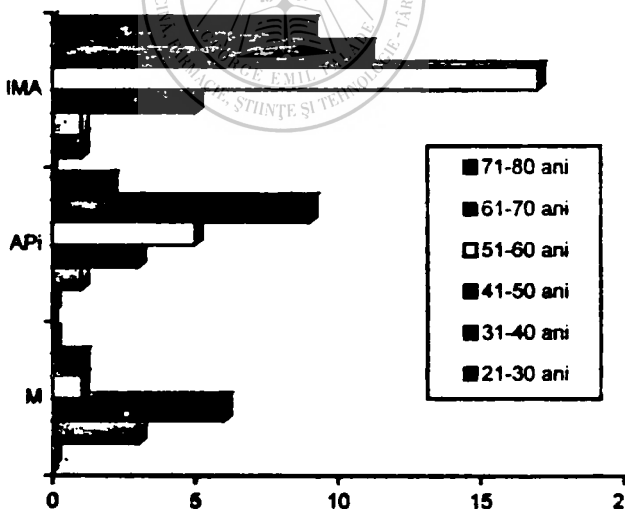


Fig.nr.1: Structura pe grupe de vârstă a loturilor studiate

S-au studiat următorii parametri:

1. Concentrația serică a A-I-AT - prin imunodifuziune radială simplă (tehnica Mancini); valori normale: mai mici de 200 mg%.

2. Concentrația serică a acidului sialic - prin metoda cu difenilamină (Ayala, 8) modificată; valori normale: sub 10 mg%.

3. Activitatea plasmatică a LPL - printr-un procedeu titrimetric cu punct de echilibru obiectivizat; limitele acceptate pentru valorile normale ale activității enzimatică au fost 0-2 UI/l.

Determinările s-au efectuat, pentru majoritatea bolnavilor, în două etape: în primele trei zile de la accidentul vascular (sau de la internare pentru bolnavii API) și după 7-12 zile de la internare.

Prelucrarea statistică s-a făcut prin testul t (Student).

Rezultate

Deoarece unul dintre parametri studiați (activitatea plasmatică a LPL) este profund influențat de prezența/absența heparinei în circulație (heparina eliberează LPL de pe endoteliul vascular), studiul celor trei parametri la loturile de bolnavi s-a făcut separat pentru bolnavii tratați cu heparină și pentru cei fără tratament anticoagulant injectabil. Rezultatele obținute sunt redată în tabelul nr.1 și în figurile 2 a, b, c.

Tabelul nr.1.

Valorile parametrilor studiați la cele trei loturi

Parametrul/Lotul	IMA	API	M
A-I-AT (+H) mg%	398,83±125,826	263,6±31,024	
A-I-AT (-H) mg%	291,88±65,436	274±20,483	256,4±26,979
Ac.sialic (+H) mg%	8,97±3,447	14,54±7,145	
Ac.sialic (-H) mg%	7,88±1,774	9,58±2,246	9,72±2,222
LPL (+H) UI/l	1,00±1,918	3,42±3,281	
LPL (-H) UI/l	0,34±0,907	1,58±2,067	1,62±2,102

Alfa-1-Antitripsina are concentrații mai mari la bolnavii cu IMA tratați cu heparină decât la cei netratați ($0,01 < p < 0,025$). Diferența este de asemenea semnificativă ($0,005 < p < 0,01$) în favoarea bolnavilor IMA tratați cu heparină față de bolnavii API tratați cu heparină și nesemnificativă între cele două tipuri de bolnavi, netratați însă cu anticoagulante injectabile (tabelul nr.1 și fig.nr.2a).

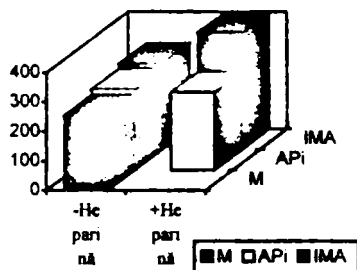


Fig. nr. 2a: Concentrația α-1 Antitripsinei la loturile studiate (în mg%)

Concentrația A-1-AT este crescută relativ semnificativ ($0,05 < p < 0,1$) la bolnavii IMA neheparinizați față de lotul (M). Dinamica modificărilor concentrației A-1-AT s-a arătat semnificativă ($0,01 < p < 0,025$) doar la bolnavii IMA (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

Valorile obținute prin studiul în dinamică al parametrilor

Determinarea/Lotul	IMA (I-a det.)	IMA (a II-a det.)	API (I-a det.)	API (a II-a det.)
A-1-AT(+H)mg%	395,08±159,191	340,92±92,861	274±18,726	270,6±14,411
Ac.sialic(+H)mg%	7,15±3,066	7,45±3,534	12,42±7,273	10,95±2,293
LPL(+H) UI/l	1,26±1,647	2,23±2,794	4,53±3,488	3,01±2,988

În ceea ce privește concentrația serică a acidului sialic din glicoproteinele acide, diferența între bolnavii IMA tratați cu heparină și bolnavii IMA netratați cu heparină, este nesemnificativă; diferența între loturile IMA și API este semnificativă atât pentru cele tratate cu heparină ($0,01 < p < 0,05$) cât și pentru cele netratate cu heparină ($0,05 < p < 0,1$) (tabelul nr. 1 și fig. nr. 2b).

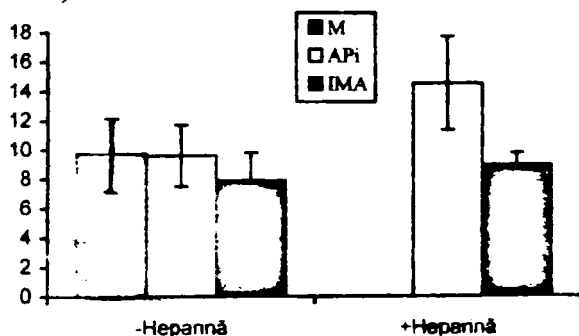


Fig. nr. 2b: Concentrația acidului sialic la loturile studiate (în mg%)

Diferența este de asemenea semnificativă față de lotul martor ($0,025 < p < 0,05$), dar necaracteristică (concentrația acidului sialic la lotul IMA a fost mai mică decât la lotul M). Studiul în dinamică al concentrației acidului sialic la bolnavii IMA și API tratați cu heparină (tabelul nr.2), arată modificări nesemnificative. Studii anterioare (2) au atătat că între accidentul vascular acut și creșterea concentrației acidului sialic există o perioadă "lag" (lipsă de sincronizare).

Activitatea plasmatică a LPL la bolnavii cu IMA și API este ușor crescută ($0,05 < p < 0,1$) la pacienții tratați cu heparină față de cei netratați, comportament explicat de rolul eliberant al heparinei pentru LPL fixat pe endoteliul vascular (tabelul nr.1 și fig.nr.2c).

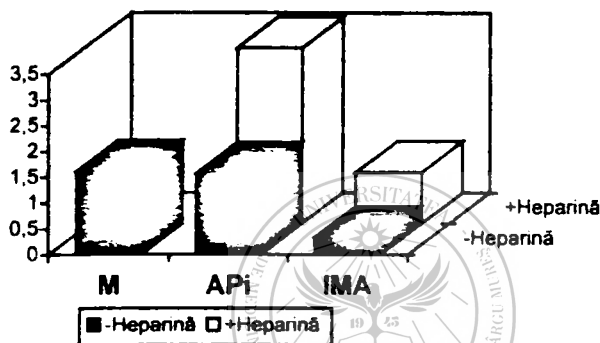


Fig.nr.2c: Activitatea bazală a lipoproteinlipazei (în U.I./l)

Activitatea plasmatică a LPL este scăzută semnificativ ($p < 0,05$) la bolnavii cu IMA tratați cu heparină comparativ cu bolnavii cu API tratați cu heparină; de asemenea o scădere relativ semnificativă ($0,05 < p < 0,1$) a activității plasmatice a LPL, apare la bolnavii IMA netratați cu heparină față de bolnavii API netratați, precum și față de lotul martor ($0,05 < p < 0,1$). Studiul în dinamică al activității plasmatice LPL la bolnavii IMA tratați cu heparină, arată o creștere ușoară ($0,1 < p < 0,2$) a activității după aproximativ o săptămână de la determinare (tabelul nr.2). La bolnavii cu API modificarea este nesemnificativă.

În ceea ce privește comportamentul parametrilor studiați comparativ la loturile API și M (tabelul nr.1 și fig.nr. 2a, b, c), am observat diferențe relativ semnificative ($0,05 < p < 0,1$) doar pentru concentrația A-1-AT, în sensul creșterii acesteia la lotul bolnavilor.

Concluzii

1. Concentrația serică a A-1-AT pare a fi cel mai sensibil parametru (dintre cei studiați); crește semnificativ ($0,005 < p < 0,01$) mai ales la bolnavii

IMA (tratați sau netratați cu heparină), dar și la bolnavii API, însă mai puțin semnificativ ($0,05 < p < 0,1$); acest parametru prezintă de asemenea o modificare dinamică semnificativă ($0,01 < p < 0,025$) la bolnavii IMA, la care scade progresiv după prima săptămână de la debutul accidentului vascular, deci poate fi considerat un parametru care reflectă fidel regresia fenomenului inflamator/distructiv acut.

2. Concentrația serică a acidului sialic din glicoproteinele acid-solubile diferă semnificativ între lotul IMA și celelalte loturi (API și M), dar diferența este necaracteristică. Nu prezintă modificare dinamică la nici unul dintre loturi.

3. Diferențele semnificative ale activității plasmatice a LPL, observate între loturile de bolnavi tratați cu heparină și cele netratate, certifică rolul eliberator de pe endoteliul vascular, pe care heparina îl are pentru LPL. În primele zile după IMA, activitatea LPL este foarte scăzută: revine după 7-12 zile la valori comparative cu cele obținute la bolnavii API. Această evoluție explică observația că în prima săptămână după IMA toți bolnavii au hiperdislipidemii de tip III, IV sau V (cu hipertrigliceridemie).

Bibliografie

1. Faillard H.: The early history of sialic acids. Trends in Biochem Sci. 1989, 14, 237-241;
2. Lindberg G. et al.: Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. British Med.J. 1991, 302, 143-146;
3. Schauer R. et al.: Biochemistry and Role of Sialic Acids. cap.2 in Biology of Sialic Acids, Ed.A.Rosenberg, Plenum Press, New York, 1995, 7-67;
4. Lindberg G. et al.: Serum concentration of total sialic acid and sialoglycoproteins in relation to coronary heart disease risk markers. Atherosclerosis. 1993, 103, 123-129;
5. Lindberg G. et al.: Serum sialic acid concentration predicts both coronary heart disease and stroke mortality: multivariate analysis 54385 men and women during 20.5 years follow up. International J.Epidemiol. 1992, 21, 253-257;
6. Bukaresti L. et al.: Cercetări în legătură cu valoarea clinică a metodelor polarografice. Med. int. 1961, 13, 1027-1036;
7. Bukaresti L. et al.: Posibilități de aplicare a determinării capacității antitripsinice serice în laboratorul clinic. Rev. med. 1981, 27, 81-86;
8. Ayala W., Moore L.V., Hess E.L.: The purple color reaction given by diphenylamine reagent I. With normal and reumatic fever sera. J.Clin.Invest. 1951, 30, 781.

COMPARATIVE STUDY OF SERUM ALPHA-1-ANTITRIPSIN, SIALIC ACID FROM SERUM ACID GLYCOPROTEINS AND OF PLASMA LIPOPROTEIN LIPASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Minodora Dobreanu, J.Máthé, Ibolya András, Anca Dărăbuz, L.Bukaresti

The purpose of this study was to analyse comparatively the modification of some acute phase reactants (Alpha-1-Antitripsin and Sialic Acid from serum acid glycoproteins) and plasma Lipoprotein Lipase (LPL) activity in 44 patients with acute myocardial infarction (AMI), 20 patients with unstable angina (UA) and 11 healthy persons (C=control). Serum Alpha-1-Antitripsin seems to be the most sensible parameter; it increases significantly ($0.005 < p < 0.01$) in AMI patients but also in UA patients (less significantly $0.05 < p < 0.1$); this parameter decreases significantly ($0.01 < p < 0.025$) in the next 14 days after AMI, reflecting the regression of destructive/inflammatory process. Concentration of sialic acid in serum acid glycoproteins was significantly decreased in AMI patients, comparatively with UA patients and C; this parameter does not change significantly in time, in any groups. The significant difference between the plasma LPL activity in patients treated and untreated with heparin is due to the release function of heparin for LPL linked by vascular endothelium. In the treated groups, LPL activity is significantly decreased ($p < 0.05$) in AMI patients; in untreated groups, LPL activity is also decreased in AMI patients as compared with both UA patients and controls, but less significantly ($0.05 < p < 0.1$). During the first week after myocardial infarction, LPL activity is very low; in the next 12-14 days it resumes the value obtained in UA patients; this evolution of LPL activity explains hypertriglyceridaemias observed in the first week after AMI.

Sosit la redacție: 31.05.1996

ACTUALITĂȚI ÎN ETIOPATOGENIA ULCERULUI GASTRIC ȘI DUODENAL

C. Duda, Ligia Bancu

Clinica Medicală nr. 1
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Problematika etiopatogeniei ulcerului gastric și duodenal - UGD - a fost una dintre cele mai complexe și controversate și care a suferit de-a lungul timpului numeroase adăugiri de fapte noi și uneori chiar mutații de concepție.

Două aspecte noi și cu valoare practică deosebită au intervenit în cunoașterea etiopatogeniei UGD în ultimii 20 de ani.

1. Fundamentarea teoretică și experimentală și obținerea, pe această bază, a unor mijloace terapeutice de o eficiență incomparabilă cu cele anterioare (și acestea n-au fost puține!), cum ar fi: blocanții receptorilor histaminici H_2 , sau ai pompei protonice, mai puțin blocanții receptorilor gastrinici sau muscarinici, precum și intervenția substanțelor protectoare ale mucoasei gastrice și mai ales a prostaglandinelor.

2. Descoperirea de-a dreptul neașteptată a rolului cert (dar încă incomplet elucidat) al infecției mucoasei gastrice cu *Helicobacter pylori* - Hp - în producerea UGD, dar și a gastritei cronice și chiar a cancerului gastric. Rolul jucat în etiopatogenia UGD este confirmat de eficiența deosebită a terapiei antiinfecțioase specifice. De această din urmă problemă ne ocupăm în ultima vreme în cadrul colectivului de gastroenterologie de la Clinica Medicală nr. 1.

De aceea, am considerat că este util să trecem în revistă, în mod foarte succint, ceea ce se știe astăzi despre diferitele aspecte de etiopatogenie și fiziopatologie a UGD, în vederea înțelegerii modului de acțiune și a limitelor și problemelor puse de mijloacele de tratament preconizate în ultimii ani în UGD.

Mecanismele care contribuie la inițierea ulcerului și apoi la cronicizarea sa pot fi sistematizate în concepția despre dezechilibrul între (3, 4, 6, 14):

- factorii agresivi, în special acțiunea acidului clorhidric și pepsinei și
- factorii defensivi, de apărare față de agresiunea acido-peptică și de reparare a leziunilor mucoasei gastroduodenale.

În continuare, vor fi analizați pe scurt factorii incriminați în etiopatogenia UGD.

Factorul agresiv acido-peptic este cel mai vechi și bine cunoscut. De la *Schwartz* (1910) a apărut aforismul: "no acid, no ulcer" ("fără acid, nu există ulcer"). Ulcerul apare numai acolo unde există mucoasă gastrică acido-secretantă sau zone de metaplazie de mucoasă gastrică (duoden, esofag, diverticul Meckel) (4, 10).

Un argument major pentru rolul secreției acide în etiopatogenia UGD este corolarul terapeutic: ulcerul se vindecă prin acele mijloace terapeutice - medicamentoase sau chirurgicale - care combat sau chiar suprimă secreția acidă din stomac.

Trebuie precizat că:

- Uneori - mai ales în ulcerul duodenal - există o hipersecreție bazală de acid clorhidric și pepsinogen, datorată existenței unei mase secretante crescute condiționată genetic; alteori există o hipersecreție acidă fără masă secretantă crescută (10);

- În ulcerul gastric aproape întotdeauna, ca și într-o parte din cazurile de ulcer duodenal, există o secreție acidă între limite normale (sau uneori chiar subnormale) (8).

Prototipul cvasiexperimental creat de natură al ulcerului produs aproape exclusiv prin excesul de secreție de HCl îl reprezintă sindromul Zollinger-Ellison.

În ultima vreme s-a demonstrat că pentru producerea UGD este necesară și o hipersecreție de pepsinogen (produs de celulele principale din glandele gastrice și care în prezența HCl se transformă în pepsină activă). La cei cu ulcer duodenal se constată adeseori o hiperpepsinogenemie, chiar și atunci când secreția de HCl este normală (14).

De aceea, s-a spus că aforismul lui *Schwartz* trebuie completat: "fără HCl și pepsină, nu este ulcer".

Din cele de mai sus rezultă rolul important pe care îl joacă activitatea de autodigestie a complexului HCl/pepsină și aceasta mai ales în "cronicizarea ulcerului" (6, 14).

Este util să parcurgem pe scurt ceea ce se știe astăzi despre procesele care se petrec la nivelul celulei parietale din mucoasa gastrică, cea care secretă HCl.

Trebuie reamintit că mucoasa gastrică prezintă o situație biologică unică în organism. Dacă regula de bază a tuturor celorlalte țesuturi vii este că mediul lor intern și cel extern (interstițial) sunt ușor alcaline (pH în jur de

7,3). celulele parietale gastrice produc o secreție intens acidă, cu pH care scade la 2 și chiar la 1, de-a dreptul caustică în sine. Cu toate acestea, celulele parietale suportă prezența acestui acid concentrat și mucoasa gastrică în ansamblul ei "tolerează" prezența unui suc gastric cu pH sub 4, fără ca în mod obișnuit să se producă leziuni de autodigestie (11).

Trebuie deci înțelese două procese complexe și complicate:

- cum se produce secreția concentrată de HCl în celulele parietale?
- cum "rezistă" mucoasa gastrică la contactul cu un suc gastric intens acid și care în sine este de-a dreptul nociv?

Celulele parietale au o alcătuire aparte, cu niște mari canalicule secretorii ramificate și care comunică cu lumenul glandei, o serie de tubulo-vezicule intracitoplasmice și care înconjoară canaliculele, precum și un număr mare de mitocondrii, ceea ce sugerează că aceste celule au o activitate energetică și metabolică intensă (11).

La nivelul celulei parietale se produce secreția de HCl prin activitatea unei *pompe protonice* situată între canaliculele secretorii și tubulo-vezicule. Această pompă protonică, reprezentată de o H^+ , K^+ - ATP-ază, produce schimbul de H^+ , care este combinat cu Cl și eliminat în canaliculele secretorii, contra K^+ care pătrunde în celulă, contra gradientului de concentrație. Astăzi se cunoaște destul de bine acest mecanism de schimb, dar ca și clinicienii ne interesează consecințele practice care decurg: terapia de inhibare a pompei protonice cu omeprazol reduce aproape la zero secreția de HCl (7, 10).

Ca orice funcție biologică și secreția de HCl și pepsină este sub comanda unor *mechanisme regulatorii*, care încep cu sistemul nervos central, se continuă cu diversele nivele ale sistemului nervos vegetativ, precum și cu sistemul endocrin în general, apoi mecanisme de secreție internă "cu rază scurtă de acțiune", cum este gastrina și mecanisme paracrine locale cum este histamina (3, 4, 5).

Multă vreme s-a insistat în cercetări pe *mechanismele de stimulare a secreției gastrice de HCl*, mai ales cele vagale, dar și hormonale (insulină, corticoizi).

În ultima vreme, studiile cu privire la stimularea secreției acide au coborât la nivelul *membranei celulei parietale și la mecanismele intracelulare* care concură la secreția de HCl.

În esență, este de remarcat că membrana celulei parietale prezintă trei *tipuri de receptori specifici* pentru stimularea secreției acide: receptori muscarinici (acetilcolinerfici) M_3 , receptori histaminici H_2 și receptori G gastrinici (3, 4, 9, 11).

Receptori M_3 sunt stimulați fie direct pe cale vagală, fie prin distensia gastrică. Receptori H_2 sunt stimulați de către histamina eliberată de celulele ECL (*enterochromaffine like*) sub efectul stimulării vagale sau gastrinice (9).

Receptorii G sunt stimulați de gastrina produsă de celulele G din antru și duoden, sub efectul unor stimulări din alimente, dar și din stimulări endocrine "locale".

Din nou, din punct de vedere clinic aceste date interesează prin consecințele practice, terapeutice. Astăzi dispunem de mijloace medicamentoase foarte eficiente, care reduc într-o măsură dramatică secreția de HCl (16):

- blocanții receptorilor H_2 (cimetidina și succedaneii: ranitidina, famotidina, roxatidina, nizatidina) care reduc secreția acidă cu 80%;
 - blocanții receptorilor gastrinici (proglumidul, asperlicina etc.);
 - blocanți ai receptorilor muscarinici (pirenzepina, telenzepina);
- aceștia din urmă au o acțiune mai puțin energetică.

Aceste medicamente "moderne" și care fără îndoială au o eficiență de neimaginat în urmă cu două-trei decenii chiar, vindecă ulcerul într-o proporție importantă, între 80-100%, în puține săptămâni, dar experiența arată că după sistarea tratamentului, la un interval de timp variabil de la caz la caz, de la câteva luni până la un an, apar *recidive de ulcer*. Deci nu s-a vindecat boala, ci doar manifestarea ei de suprafață (14).

Rămâne de discutat cealaltă problemă fundamentală a etiopatogeneiei ulcerului UGD: *rolul mecanismelor de apărare a mucoasei gastrice* (4).

Mucoasa gastrică vine în contact foarte frecvent cu elemente "externe": alimente și tot ceea ce se ingerează; ea este supusă astfel la producerea frecventă de mici leziuni.

În mod obișnuit, leziunile mucoasei gastrice se vindecă spontan și repede. Explorarea endoscopică a demonstrat că se pot lua multiple biopsii din mucoasa gastrică chiar și în boala ulceroasă, fără probleme deosebite, deoarece aceste mici leziuni se vindecă spontan foarte repede (13, 16).

În ulcerul propriu-zis, pare că anumite leziuni ale mucoasei nu pot să fie vindecate în timp util și că în continuare intervine acțiunea de autodigestie a HCl/pepsinei, care cronicizează procesul.

Pe de altă parte, este firesc să se fi dezvoltat filogenetic mecanismele de protecție a mucoasei gastrice față de acțiunea corozivă a HCl/pepsinei (16).

Acești *factori protectori* sunt reprezentați de secreția mare de mucus (de o anumită calitate) și de substanțe mucoide, care se depun ca un strat protector ("ca o plapumă"), sub care mucoasa rezistă agresiunii acide și își vindecă repede leziunile.

Acest strat continuu de mucus de la suprafața mucoasei stomacale, explică de ce dacă în cavitatea stomacului pH-ul este între 1-2, în stratul dintre mucus și suprafața epitelială gastrică pH-ul este între 4-5, deci incomparabil mai puțin acid și caustic. Mucusul insuficient sau "de calitate proastă" reduce foarte mult această protecție antiacidă.

La apărarea antiacidă a mucoasei gastrice și la asigurarea capacității ei de reparare a leziunilor contribuie într-o măsură importantă și *fluxul sanguin* din peretele gastric. Sunt vechi observațiile care arată proprietățile funcționale deosebite ale vaselor din peretele gastric (3, 4, 8, 10).

Desigur, contează și rolul jucat de alterarea *colagenului perivascular* și de dincolo de țesutul epitelial al mucoasei gastrice, ca și de *celulele "reparatoare"* (fibroblaști, celule imune etc.). S-a demonstrat că în procesul "de vindecare" a leziunilor mucoasei intervine și un factor de creștere epidermal (EGF: epidermal growth factor) și factorul de creștere transformant alfa (TGFOC: transforming growth factor alpha) (7).

Mai nou, s-a dovedit că unele *prostaglandine* joacă un rol deosebit de important în apărarea mucoasei gastrice, stimulând celulele epiteliale la vindecare.

Prostaglandinele (PG) - și mai ales PGE_2 - cresc rezistența mucoasei la agresiuni și contribuie, împreună cu secreția de bicarbonați, la apărarea antiacidă a mucoasei gastrice (5).

Când se produce o leziune - discontinuitate mai mare - în mucoasă, prostaglandinele nu mai pot acționa local, lipsind ținta lor: celulele epiteliale. S-a vorbit de o "*funcție citoprotectoare*", dar astăzi se acceptă că este vorba nu numai de o protecție a stratului epitelial, ci de o "*protecție a întregii structuri a mucoasei*" (4, 14, 16).

Corolarul clinic al celor de mai sus îl reprezintă efectele terapeutice evidente ale tratamentului cu preparate prostaglandinice gastrice, comparabile cu tratamentul cu blocanți ai receptorilor H_2 .

Două mecanisme noi cu rol important în ulcerogeneză au fost pe larg dezbătute în ultimii ani în literatura de specialitate.

Rolul *antiinflamatoarelor nesteroidice* - AINS -, în primul rând aspirina, dar și toate celelalte astfel de medicamente, a fost sesizat de mai multă vreme, dar este studiat mult mai aprofundat doar în ultimii ani. Între altele, s-a demonstrat că AINS inhibă prostaglandinele gastrice, pe de altă parte că produc și direct leziuni epiteliale, care apoi nu se pot vindeca în timp util (5, 12).

A doua modalitate prin care se poate produce și întreține ulcerul UGD este *infecția cu Helicobacter pylori* - Hp.

Prezența unei bacterii spiralate în mucoasa gastrică la bolnavii ulceroși este semnalată din 1983 (17) și în anii următori se fac numeroase studii (1, 2, 12, 15).

Câțiva ani, această bacterie a fost considerată din genul *Campylobacter*, apoi atribuindu-i-se numele actual de Hp (din 1989).

Prezența cvasi-constantă a Hp și a inflamației mucoasei dată de acest germen în cazul UD și cu frecvență foarte mare (80-90%) în cazul UG au atras atenția asupra rolului etiopatogenetic al Hp în UGD, deși anumite

studii arătau că această bacterie este prezentă în stomac și într-o mare parte a persoanelor fără UGD.

Este interesant că *Hp* se cantonează numai acolo unde există *mucousă gastrică*, inclusiv în insulele de metaplazie din duoden sau esofag.

De remarcat că *Hp* este singurul microb găsit constant în gastrite și ulcer.

Infecția acută cu *Hp* se însoțește de toate semnele acute ale gastritei, așa cum a fost demonstrat inclusiv în experiențe pe voluntari.

S-au găsit anticorpi anti-*Hp* în suc gastric.

Prezența reacției inflamatorii tipice a mucoasei (gastrită) în prezența acestei bacterii și cu răspunsuri imunologice specifice, ca și vindecarea leziunilor de gastrită și a ulcerului în urma tratamentului țintit al infecției cu *Hp*, au dus la concluzia unei legături certe între etiopatogenia UGD și infecția cu *Hp*.

Se fac cercetări intense spre a vedea prin ce mecanisme participă infecția cu *Hp* la producerea ulcerului. Se pare că *Hp* reduce foarte mult o serie de mecanisme de apărare locală.

Factorii virulenți din Hp care contribuie la producerea gastritei și a UGD ar fi reprezentați de (1):

- motilitatea lor (favorizată de forma spiralată și prezența de flageli unipolari);

- capacitatea de a se sustrage efectului nociv al HCl;

- capacitatea de a recunoaște și de a se lega de anumite tipuri de celule gastrice;

- capacitatea de a scăpa de consecințele răspunsului imun al gazdei;

- capacitatea de a produce factori citotoxici (proteineaze, lipaze, fosfolipaze);

- în fine, în ultimul timp s-a demonstrat că *Hp* produce și o mucinază care degradează stratul de mucus protector.

S-a constatat că *Hp* are o activitate ureazică deosebit de intensă, mai mult decât la toate speciile de bacterii cunoscute. Activitatea ureazică, pe lângă un rol metabolic, se pare că joacă rol în asigurarea "toleranței" bacteriei față de prezența HCl (1, 2, 10, 14).

Rolul ureazei în patogeneză nu este încă elucidat. Din punct de vedere practic are însă importanță faptul că testele care se adresează capacității de secreție a ureazei au o mare valoare practică, prezența bacteriei putând fi certificată astfel cu o siguranță mult mai mare (4).

Oricum, astăzi se consideră atât de strâns legate între ele, infecția cu *Hp* și prezența UGD, încât chiar s-a parafrazat axioma lui *Schwartz*: "nu este *Hp*, nu este ulcer". Infecția cu *Hp* este însă frecventă (în 75% din cazuri) și în gastrita cronică activă și în cancerul gastric.

Într-un studiu preliminar efectuat de noi pe 400 de cazuri, extinzându-se la fiecare atât reacția Christensen modificată, pentru punerea în evidență a

ureazii, cât și examinări histopatologice din biopsii de mucoasă gastrică și duodenală prelevate endoscopic, - am constatat că infecția cu Hp este prezentă în 92,44% din cazurile de ulcer duodenal, în 75% din cazurile de ulcer gastric și în 76% din gastritele cronice active, cifre care sunt foarte asemănătoare cu cele deja semnalate în literatura medicală.

Experiența clinică, rezultatele deosebit de bune obținute prin terapia specifică anti-Hp, în special *tripla terapie* cu subcitră de bismut coloidal, metronidazol și amoxicilină, tetraciclină sau claritromicină, sunt argumente majore în favoarea rolului esențial jucat de Hp în patogeniza UGD (2, 7, 13).

Rămâne însă și aici o întrebare: de ce și după încheierea acestei terapii, care o dată cu sterilizarea infecției cu Hp vindecă și UGD, recidivele apar destul de repede (la câteva luni), atât în ce privește infecția cu Hp, cât și UGD?

S-a presupus fie că există și o infecție profundă în mucoasă, de unde bacteria "iese la suprafață" după câțva timp, fie că se face o reinfecție exogenă care antrenează mecanismele gastritei și ale ulcerului.

Studierea infecției cu Hp considerăm că are importanță atât prin corelarea foarte strânsă cu prezența UGD, cât mai ales a gastritei și duodenitei cronice și, fapt deosebit de important, cu posibilitatea favorizării cancerului gastric.

Terapia anti-Hp actuală este deosebit de eficientă (2, 7, 15), dar din păcate cu efecte de scurtă durată și se pune problema găsirii de mijloace care să asigure fie o vindecare de lungă durată, fie chiar suprimarea posibilității de recidivă a acestei infecții.

În concluzie, achizițiile moderne cu privire la mecanismele de producere a secreției de acid clorhidric și pepsină, ca și la etiopatogenia UGD în general, au adus cu sine și posibilități imediate remarcabile, dar rămâne deschisă în continuare problema rezolvării radicale, de durată, a UGD.

Bibliografie

1. Colin-Jones D.G.: *Campylobacter pylori: An Advance in Understanding of Dyspepsia and Gastritis*. In Hunt R.H.: 4, 39-42;
2. George L.L. et al.: *Cure of Duodenal Ulcer after Eradication of Helicobacter pylori*. Med.J. Austr. 1990, 153,145;
3. Harrison's Principles of Internal Medicine - Petersdorf R.G., Adams R.D. Braunwald E., Isselbacher K.J., Martin J.B., Wilson J.D. (Eds.), 12th Ed-McGraw-Hill book Comp. New York, 1991, 1233-1237;
4. Hunt R.H. (Ed): *Advances in Acid Peptic Disorders*. J.Clin. Gastroenterol. 11, suppl.1, 1989;

5. *Johnson L.R. et al.*: Physiology of the Gastrointestinal Tract. Raven Press, New York, 1987, vol.1, 143-165;
6. *Koop H.*: Neue Pathogenetische Prinzipien beim peptisch Ulcus. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1992, 81, 927-8;
7. *Labenz J. et al.*: High-dose Omeprazole plus Amoxicilin or Clarithromycine Cures Helicobacter Pylori Infection in Duodenal Ulcer Disease. Digestion, 1995, 56, 15-20;
8. *Mertz H.R., Walsh J.H.*: Peptic Ulcer Pathophysiology. Med. Clinic of North America, 1991, 75, 799-809;
9. *Modlin I.M.*: From Prout to the Proton Pump. Schnetztor Verlag. Konstanz, 1995;
10. *Nelis G.F., Boeve J., Misiewicz J.*: Peptic Ulcer Disease: Basic and Clinical Aspects. Martinus Nijhoff Publ., Boston, Dordrecht, Lancaster, 1984, 53-59;
11. *Sachs G., Hersey S.J.*: The Gastric Parietal Cell, Oxford Clin. Communic. Oxford, 1990;
12. *Schubert T.T. et al.*: Ulcer Risk Factors: Interactions between Helicobacter Pylori Infection, Nonsteroidal Use and Age. Amer. J. Med. 1993, 94, 413-418;
13. *Segawa K. et al.*: Estimate of Gastric Acid Output by Evaluation of fasting Gastric Juice Collected Endoscopically. Hepato-Gastroenterol. 1993, 38, Suppl.1, 413-418;
14. *Soll A.H.*: Peptic Ulcer Diseases In Hunt R.H. 4, 1-5;
15. *Tytgat G.N.J., Rauws E.A.J., de Koster E.H.*: Campylobacter pylori. Diagnosis and Treatment. In Hunt R.H. 4, 49-53;
16. *Wallace J.L.*: Mucosal Defense: New Avenues for Treatment of Ulcer Disease. Gastroenterol. Clin. North Amer. 1990, 19, 87;
17. *Warren J.R., Marshall B.*: Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis. Lancet, 1983, I, 1273-1275.

RECENT FINDINGS IN THE ETHIOPATHOGENY OF THE GASTRO-DUODENAL ULCER

C. Duda, Ligia Bancu

This is a survey of the modern concepts concerning the ethiopathogeny of the gastro-duodenal ulcer (GDU) and pathophysiology of the gastric acid output. Regarding the acid-peptic aggression, we underline the importance of pepsinogen secretion increase and, above all the cellular mechanisms which stimulate the gastric acid output: the importance of acetylcholine and muscarinic, gastrin, and H_2 histaminic receptors and of the proton pump as well. On the other hand, we discuss the importance of the protection and repair factors and of prostaglandins on gastric epithelium.

We insist on the role played by *Helicobacter pylori* (Hp) infection in GDU and in the chronic active gastritis and gastric cancer.

In a personal study on 400 patients, we found a prevalence of Hp infection in 92.44% in the duodenal ulcer, 75% in the gastric ulcer and 76% in the chronic active gastritis.

All these acquirements opened a way to new therapeutic measures, which can rapidly heal the ulcer. Unfortunately, there is still a high rate of relapses. To solve these therapeutic aspects, further studies are necessary.

Sosit la redactie: 12.12.1995

ÚJABB SZEMPONTOK A MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉG MEGÍTÉLÉSÉBEN ÉS KEZELÉSÉBEN

Ferencz L.

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
2. sz. Belgyógyászati Klinika

A magasvérnyomás-betegség kóreredete ma is tisztázatlan. Kialakulásában számos tényező szerepel. Jelentőségét az adja, hogy a felnőtt lakosság tekintélyes részét érinti és a leggyakoribb betegség, amely szövödményeivel (már munkaképes korban) rokkantsághoz vagy halálhoz vezet. Az utóbbi évtizedekben végzett epidemiológiai vizsgálatok szerint az essentialis hypertonia (HTA) már gyermekkorban kezdődhet, gyakorisága a korral nő és időskorban a lakosság tekintélyes része hipertóniás (2,5,8,19,32,43).

A magasvérnyomás-betegség a nagy és a közepes artériák megbetegedését idézi elő (media-hypertrophia és hyalinisatio), elősegíti és gyorsítja az atherosclerosis kialakulását (coronaria, cerebialis, renalis, nagyér), ezáltal a különböző érszövödmények létrejöttével súlyos szervi károsodásokat (ischaemia), elhalást (infarctus) vagy vérzést (apoplexia) okoz. Az említett morfológiai elváltozásokhoz hemodinamikai hatások is társulnak (az emelkedett perifériás rezisztencia miatt), megterheli a szívet és megváltoztatja a szervek vérellátását (redistributio) (2,13,18,24,45,49).

A prospectiv epidemiológiai tanulmányok egyértelműen bizonyították, hogy kezelés nélkül a cardiovascularis szövödmények gyakorisága jelentősen emelkedik. A megfigyelések ugyanakkor felhívták a figyelmet arra is, hogy a megemelkedett vérnyomás és a határeset hipertónia (borderline hypertension) korai felismerése és kezelése, jelentősen csökkenti a szövödményeket, javítja a beteg életkilátásait. Ez megerősíti azt a

megállapításunkat, hogy a magas vérnyomást, függetlenül az életkortól és a vérnyomás értékétől kezelni kell (nemfarmakológiai vagy gyógyszeres módszerekkel) (7, 31, 40, 41, 42, 44, 47, 48, 50).

Az utóbbi években lényeges szemléletváltozás következett be a magas vérnyomás megítélésében. Így A Joint National Committee állásfoglalása alapján már emelkedett vérnyomásról beszélünk, ha a szisztolés érték meghaladja a 130 Hgmm-t, a diasztolés a 85 Hgmm-t. A határérték hipertónia fontossága is nőtt, a cardiovascularis kockázat már ilyen mértékű emelkedésénél is jelentős. Ezért hangsúlyt nyert a vérnyomás értékek pontosabb meghatározása, a célszervek állapotának megítélése, valamint a kockázati tényezők gondosabb felmérése (19,39,45).

A bal kamra hypertrophia és HTA. Kezdetben a perifériás ellenállás vagy a percterfogot normalis is lehet. Későbbi szakban a perifériás ellenállás már emelkedett. Ez az emelkedett perifériás ellenállás akadályozza a bal kamra ürülését, fokozódik a bal kamra falfeszültsége és a szívizom hipertrófiázal, majd ha ez nem képes a megnövekedett utóterhelést kompenzálni, a bal kamra kitágul (dilatál). Ez a szívteljesítmény csökkenését okozza (11). Ha a magas vérnyomás elhízással társul, volumen-túlerhelés is megfigyelhető (18). A vérnyomás 24 órás mérése (ambuláns automata vérnyomásmérés-monitorozás) rámutatott arra a tényre, hogy az éjszakai, illetve a nappali munkavégzés, tevékenység során ismétlődő stressz a bal kamra hipertrofia kialakulásának meghatározója (20, 21, 23). A megfigyelések felhívták a figyelmet arra is, hogy a felnőttkori szisztolés magas vérnyomás kialakulásának veszélye egyenes arányban áll a bal kamra tömegével és ez a hypertonia kialakulásában elsődleges szerepet játszhat. A bal kamra hipertrofia ugyanakkor fontos kockázati tényező, meglete jelentősen fokozza a mortalitást (coronaria-betegség nélkül is) úgy a férfiaknál, mint a nőknél (12, 15, 18). Az echokardiográfiás vizsgálatok elterjedésével a bal kamra hipertrofia egyre gyakrabban mutatható ki a felnőtt lakosságnál. Szoros összefüggés állapítható meg a bal kamra hipertrofia, a kamrai arhythmia és a hirtelen szívhalál között (9,15,17,18). Az ST-T eltérések a kockázatot növelik. A kamrai elaszticitás (compliance) csökken, emiatt romlik a diasztolés telődés. A kialakuló szerkezeti változások mellett (megnövekedett falvastagság, kollagéntartalom, sejttömeg) a megnövekedett intracellularis kalciumszint is szerepet játszik. A diasztolés telődési zavar megelőzheti a balkamra-hipertrofia létrejöttét (12, 16, 26, 28, 33, 37).

Hypertensiv cardiomyopathia. Hypertonia alkalmával a szívizom jelentős szerkezeti átalakuláson (remodelling) megy át, amelynek végső következménye a szisztolés és a diasztolés diszfunkció. Az estek mint egy egynegyedében a diasztolés diszfunkció megelőzheti a hipertrofia

kialakulását. A compliance csökkenését a dilatáció kialakulása után a **szöveti renin-aldoszteron rendszer** okozta kollagén-felszaporodás, fibrózis **eredményezi.** A hipertrofia és a diasztolés diszfunkció a hipertónia fokától **független hemodinamikai tényezők** (17, 33, 35, 37).

A nagy coronaria ágak atherosclerosis mellett az intramuralis kiserek specifikus elváltozásai alakulnak ki. Ezek együttesen rontják a subendocardialis keringést, a coronaria-keringési tartalék csökken. Az ischaemiás cardiomyopathia és a hipertóniás cardiomyopathia elkülönítésére a terheléses thallium-szcintigráfia alkalmas (11, 14, 18).

Az utóbbi évek vizsgálatai szükségessé tették a hipertenzív szívbetegség kritériumainak módosítását (49). Így a hipertenzív szívbetegség fogalmába beletartozik:

- echokardiográfiával vagy MRI-vizsgálattal igazolt bal kamra hipertrofia (Romhilt-Estes szerint módosított kritériumok),
- diasztolés vagy késői szisztolés szívelégtelenség,
- egyéb okkal nem magyarázható pitvari vagy kamrai arrythmiák,
- bal pitvar megnagyobbodásra utaló EKG- vagy echokardiográfiás lelet,
- angina pectoris, myocardium infarctus, hirtelen szívhalál vagy néma (silent) ischaemia, az epicardialis coronariák atherosclerosis nélkül.

Ez utóbbiak coronaria-betegség következményeinek tekinthetők.

A bal kamra hipertrofia kimutatásának pontosabb módja az echokardiográfia, illetve a MRI (mágneses rezonancia) vizsgálat. Az EKG vizsgálat specificitása megfelelő, de szenzitivitása igen alacsony (26).

Fontos annak a felismerése, hogy megfelelő vérnyomáscsökkentő kezeléssel a bal kamra hipertrofia és a diasztolés diszfunkció visszafejlődhet vagy mérséklődhet, noha ezek nem mutatnak egymással szorosabb összefüggést. Ez az ischaemia megszűnését eredményezheti, csökken a cardiovascularis események kockázata (11,12). A regressziót azokkal a gyógyszerekkel lehet elérni, amelyek a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszere vagy a szimpatikus idegrendszerre hatnak, azok működését befolyásolják (14,30).

Ismert tény, hogy a vérnyomás és a szívritmus napszakos változásokat mutat a testhelyzet, pihenés vagy fizikai aktivitás, érzelmi állapot, gyógyszerek, táplálkozás stb. függvényében (22). A vérnyomásértékek megállapítása szempontjából fontos a vérnyomás mérésének pontos elvégzése (ülő helyzetben, a kar a szív magasságában, legalább öt perces pihenő után, a beteg előtte lehetőleg ne dohányozzon, ne igyon kávé). A vérnyommérést kétpérfeszítéssel 2-3 alkalommal meg kell ismételni. Ha a vérnyomásértékek között nagyobb eltérés van (6-10 Hgmm), további meghatározásokat kell végezni. A magasabb értékek esetén a mérést meg kell ismételni még 2 alkalommal, egy hetes szünettel (1, 39, 46).

Természetesen, hipertónia esetén, szükséges annak okát tisztázni, azaz a tüneti hipertóniákat felismerni. A hipertónia súlyosságának megítélésében továbbra is az EKG és a szemfenék vizsgálat segíthet, noha a bal kamra hipertrófia megítélésére az EKG nem eléggé érzékeny módszer. Szükséges az esetleges szervi károsodások kimutatása: *cardiovascularis* (coronaria-betegség, bal kamra hipertrófia, balkamra-funkciózavar, szívelégtelenség, obliteratív arteriopathia), *cerebrovascularis* (múlt agyi ischamia, stroke), *vese* (emelkedett szérum kreatinin értékek, proteinuria, mikroalbuminuria) vagy *retina* (vérzések, exsudatumok, oedema). Ugyan csak fontos a meglévő *rizikófaktorok* figyelembe vétele (életkor, családi előzmények, dohányzás, dyslipidaemia, bal kamra hipertrófia, diabetes mellitus, obesitas). Ezek ismerete elengedhetetlen a gyógyítható okok (reverzibilis rizikófaktorok) megszüntetésére és az eredményes gyógykezelés alkalmazására (27).

Ambuláns automata vérnyomás-monitorozás. Mivel a magas vérnyomás orvosi, társadalmi és gazdasági következményekkel jár, fontos a magas vérnyomás pontos megállapítása. A JNC-V által javasolt standardizált vérnyomásmérés (noha a gyakorlatban ez alkalmazható) elég nagy szórással jár: a szisztolés nyomás átlagosan 15 Hgmm, a diasztolés 10 Hgmm eltérést mutat. Az orvosi rendelőben végzett vérnyomásmérés (alkalmi vagy kazuális) a betegek 20-25%-ban tévesen magasabb értéket ad (fehér köpeny vagy rendelői hipertónia). Ezt a hátrányt hivatott kiküszöbölni az ambuláns automata vérnyomásmérés. Az automata ambuláns vérnyomásmérés akalmával a készülék beprogramozható arra, hogy bizonyos időközönként mérje a vérnyomást 24 órán vagy akár hosszabb időn keresztül. A készülék nem korlátozza a beteg tevékenységét és a megszokott élet- és munkakörülmények között mérhető a vérnyomás. Bár az automata vérnyomás-monitorozás megbízhatóbb eredményt ad mint a rendelői vérnyomásmérések átlaga, a kettő között elfogadható korreláció van. Ennek ellenére a *cardiovascularis* szövődmények előrejelzésére az automata vérnyomás-monitorozás megfelelőbb. Az automata vérnyomás-monitorozás javallt az álhypertónia kiszűrésére (fehér köpeny hipertónia), a feltételezett gyógyszer-rezisztencia, az alkalmi hipertónia vagy hipertóniás epizódok (epizódikus hypertonia), a carotis sinus hyperaesthesia és pacemaker szindrómák, valamint a rezisztens hipertónia felismerésére. Ezzel a módszerrel biztosan kimutatható a vérnyomás napi ingadozásának (diurnális ritmus) beszűkülése vagy megszűnése (a tüneti hipertónia biztos jele). Ha már szervi károsodások alakulnak ki, monitorozással kimutatható a vérnyomás kóros emelkedése a napi tevékenység folyamán. Az eljárás hátránya annak költséges volta, valamint az epidemiológiai adatok hiánya (3, 6, 20, 21, 22, 23, 25, 37, 38).

Az ambuláns vérnyomás-monitorozás előnye:

• napi többszörös vérnyomásmérést tesz lehetővé:

- a beteg megszokott környezetében,
- az ébrenlét és az alvás ideje alatt,
- előre meghatározott időközönként,

• kimutathatók a rövid vérnyomás-emelkedések,

• meghatározható a napi vérnyomásprofil,

• statisztikai analízisre ad alkalmat.

Az automata vérnyomás-monitorozás jelentős segítséget nyújt az alkalmazott gyógykezelés-, valamint az új antihipertenzív gyógyszerek hatékonyságának megítélésében. Az automata vérnyomásmérésekkel kiküszöbölhető a placebo effektus is (szokványos vérnyomás mérésnél hipertóniásnak találtaknál placeboval is sikerült a vérnyomás csökkentése — placebo hatás) (25). A vérnyomás-monitorozás nem minden esetben szükséges a hipertónia betegség diagnosztikához, de elvégzése indokolt:

1. az egyedi vérnyomásprofil vizsgálata, a betegség súlyossága és a kezelés meghatározása miatt,

2. a betegség egyes sajátosságainak eldöntése céljából (rezisztencia, epizódikus hipertónia, pheochromocytoma, fehér köpeny hipertónia),

3. a veszélyeztetett hipertóniás betegek követésére,

4. a magas vérnyomás következtében kialakuló "cél-szerv" károsodások és a bal kamra hipertrofia hosszú távú vizsgálatára,

5. a gyógykezelés hatásosságának elbírálására.

Izolált szisztolés vérnyomás-emelkedés. Az utóbbi évtizedek epidemiológiai vizsgálatainak igen fontos megállapítása volt, hogy a cardiovascularis károsodások kockázata egyenes arányban áll a szisztolés vérnyomás emelkedésével. Az antihipertenzív kezelés hatásossága, a szövődmények kockázata elsősorban a szisztolés vérnyomás értékével korrelál. Az izolált szisztolés hipertónia (szisztolés érték magasabb mint 140 Hgmm, a diasztolés alacsonyabb 90 Hgmm-nél) elsősorban idős korban gyakoribb, de már fiatalabb korban is megfigyelhető. A korábbi felfogással ellentétben, a vérnyomás emelkedése a korral nem fiziológias, hanem fokozott veszélyt jelent. A klinikai tanulmányok egyértelműen bizonyították, hogy az izolált szisztolés hipertónia kedvezően befolyásolható kis dózisú tiazid diuretikumokkal. A kezelt betegeknek bizonyítottan csökken a cardiovascularis szövődmények száma. Igen jelentős az a tény, hogy főleg idős hipertóniás betegeknek, a hatásos kezelés nem rontotta az életminőséget, sőt javítja az idős betegek életkilátásait, a mellékhatások száma csekély (4,7,9,31,34,36).

A magas vérnyomás kezelése. A magas vérnyomás kezelésében az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

- a kezelés legyen tartós, gyakran az egész élet folyamán kell tartson.

-a kívánt eredmény eléréséhez szükséges a betegek együttműködése (compliance),

-a kezelés eredményességét időszakos vérnyomásméréssel kell ellenőrizni,

-a gyógyszerelést időszakonként újra kell értékelni,

-a hipertenzív sürgősségi állapotokat el kell látni,

-a kialakuló szövödményeket vagy társbetegségeket kezelni kell (1,4,7,9,24,48).

A kezelést minden esetben nem-gyógyszeres úton kell kezdeni. A nem-gyógyszeres kezeléssel az esetek mint egy negyedében sikerült a vérnyomást normalizálni vagy mérsékelni. Erre szolgál a dohányzás elhagyása, elhízott betegeknek a testsúly csökkentése, az alkohol, só és zsírok fogyasztásának korlátozása, az aktív pihenés biztosítása és természetesen a rizikófaktorok korrigálása (24,40,48,50).

A gyógyszeres kezelés célja a vérnyomás normalizálása kell legyen. Ezt úgy kell elérni, hogy a betegek életminősége ne rosszabbodjon, a munkaképesség ne csökkenjen, ne okozzon kellemetlen tüneteket, adagolása kényelmes és egyszerű legyen. Ezeket a célokat az újabb antihipertenzív gyógyszerek már megközelítik. Ha már szervi károsodások is kialakultak, ezek megfelelő kezelése szükséges (24,36).

A gyógyszeres kezelés alkalmazása indokolt, ha:

-a nem-gyógyszeres kezelés 2-4 hét alatt nem hoz javulást,

-a célszervek károsodása kimutatható,

-rizikófaktorok is vannak,

-a vérnyomás értékek tartósan meghaladják a 140/90 Hgmm-t

A hatásos vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel szemben kívánatos, hogy

-a perifériás ellenállás csökkenjen,

-reflexes tachykardiát ne okozzon,

-a perctérfogatot ne csökkentse,

-ne csökkentse a szív, a vese, az agy vérátáramlását,

-vérnyomáscsökkentő hatása legyen,

-társítható legyen más gyógyszerrel,

-ne okozzon kellemetlen mellékhatásokat,

-ne rontsa az anyagcserét,

-ne fokozza a szívizom oxigén-igényét,

-ne legyen költséges.

Az alkalmazott antihipertenzív gyógyszerek az alábbi csoportokból kerülhetnek alkalmazásra, monoterápia vagy kombinált kezelés formájában:

1. diuretikumok:

a. nem-tiazid származékok - sulfonamidok (clopamid, clortalidon, indapamid, mefrusid, piretanid, xipamid),

b. tiazid származékok (bendroflumentiazid, butizid, ciclopentiazid, hidroclorotiazid, tiabutazid, triclormetiazid),

c. kálium-megtakarító diuretikumok (amilorid, spironolakton, triamteren),

d. kacs-diuretikumok (butnoetanid, etakrinsav, furosemid);

2. *béta*blokkolók (acebutolol, atenolol, bisoprolol, dopidolol, cloranolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, timolol);

3. *alfa-1* blokkolók (prazosin, terazosin, doxazosin, trimazosin, tiodazosin);

4. *alfa- és béta receptor blokkolók* (bevantolol, celiprolol, indenolol, labetalol);

5. *a központi- és a perifériás idegrendszerre ható adrenerg gyógyszerek* (reserpin, metildopa, clonidin, guanfacin, guanabenz, xylazin);

6. *angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók* (benazepril, captopril, enalapril, cilazapil, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, alacepril, temocapril);

7. *kalciumcsatorna blokkolók* (amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin, verapamil);

8. *az érfalra ható vasodilatátorok* (candralazin, endralazin, hidralazin, propildazin, minoxidil, diazoxid, molsidomin, pinacidil);

9. *centrális szerotonin-receptor-antagonista és alfa-1-receptor-blokkolók* (ketanserin);

10. *centrális szerotoninreceptor stimuláns* (urapidin);

11. *endopeptidáz bénítók* (candoxatril).

A *diuretikumok*, számos ellentmondó megfigyelés ellenére megőrizték vezető helyüket a magas vérnyomás kezelésében. Adhatók egymagunkban (monoterápia formájában), egymással társítva (tiazid származékok kálium-visszatartó diuretikummal), vagy más vérnyomáscsökkentővel. A vérnyomás csökkentéséhez az esetek nagy részében elegendő kis adagok alkalmazása, napi egyszeri adagban, káliumvesztés veszélye nélkül. Elsőnek választott gyógyszerek a szisztolés magas vérnyomás kezelésében. Kacs diuretikum (furosemid) csak kivételesen, megfelelő javallat alapján adható (hipertenzív krízis, szív- és veselégtelenség).

A *béta*blokkolók alkalmazása szintén indokolt. A szelektív hatású készítmények (atenolol, metoprolol, acebutolol) vagy alfa- és béta blokkoló hatású készítmény (labetolol) alkalmazása előnyösebb a többi készítménnyel szemben. Általában társított kezelés formájában használják őket.

Az *ACE inhibitorok* mint első választott gyógyszer kerülnek alkalmazásra. Az újabb készítmények napi egyszeri adagban adhatók, jól tolerálhatók, nem befolyásolják az életminőséget, kedvezően hatnak a szív hipertófiára, a diabeteses hipertóniás betegeknél is alkalmazhatók.

A *kalciumcsatorna blokkolók* közül az újabb készítmények (amlodipin, felodipin) már napi egyszeri adagban is adhatók. Cardioprotektív- és antiatherogen hatással is rendelkeznek.

Az *alfareceptor blokkolók* használata az utóbbi időben háttérbe szorult, bár az újabb készítmények (terazosin, doxazosin, trimazosin) hatása megbízhatóbb, kevesebb mellékhatással járnak, nem okoznak ún. "első dózis" hypotóniát és impotenciát, kedvezően befolyásolják a vérzsírokat, a tachyphilaxia jelensége nem alakul ki.

Közvetlenül az *érfalra ható gyógyszerek* alkalmazása csak bizonyos esetekben indokolt (hipertóniás krízis, terhesség).

A gyógyszeradagolás egyszerűbbé tételére olyan készítmények kerülnek forgalomba, amelyek két vagy több antihipertenzív gyógyszert tartalmaznak és napi egyszeri adagban adhatók. Hátrányuk az adag megválasztásának a merevsége.

A kezelés megkezdése előtt többszöri vérnyomás méréssel kell a vérnyomás értékeket meghatározni. A műveletet mindannyiszor meg kell ismételni, valahányszor a készítményt vagy a gyógyszeres kombinációt változtatni szükséges. A kezelést terápiás terv alapján kell végezni, melynek során azt is meg kell határozni, hogy milyen értékre kívánjuk a vérnyomást csökkenteni (kitűzött vérnyomás érték — end point pressure). Az ideális cél a vérnyomás értékek 140/90 Hgmm alatt tartása. Ennek elérése során figyelembe kell venni:

- a. a vérnyomás csökkentése ne okozzon hemodinamikai zavarokat az agy, a vese vagy a szív vérellátásában,
- b. idősebb korszályoknál a csökkentés fokozatos legyen és nem szükséges a vérnyomást minden áron normalizálni,
- c. a disztolés vérnyomás ne csökkenjen 85 Hgmm alá, mert fokozza a coronáriás történések veszélyét.

A kezelés végezhető:

1. Monoterápia formájában. A kezelés kezdetén a választott gyógyszert a legkisebb adaggal kezdjük, melyet a maximális dózissig lehet emelni. Ha a monoterápiával a kitűzött cél nem érhető el, úgy társított kezelést alkalmazunk. A kívánt hatás elérése után a kezelést folytatni kell.
2. Ha a fenti kezeléssel a vérnyomást sikerült csökkenteni, a kombinációval valamelyik gyógyszer elhagyható.
3. A mellékhatások csökkentése céljából a kezelés a maximális gyógyszeradagok felével végezhető.
4. Ha valamelyik gyógyszer vagy gyógyszer-kombináció maximális adagjával sem sikerül a vérnyomást csökkenteni, a gyógyszert el kell hagyni és másokkal kell próbálkozni.

A kezelés beállítása során a betegek vérnyomását legalább két hetente kell megmérni.

Az elsőként választott gyógyszer lehet diuretikum, ACE inhibitor vagy bétablokkoló. A JNC-V tanulmány a monoterápiát bizonyítottan hatékonynak véli, amellyel a szövődmények gyakorisága csökkenthető. Sikeresen alkalmazható kalcium-antagonista vagy alfa-1 adrenoceptor gátló gyógyszer is.

A kombinált kezelés alkalmazásával a következőket kell figyelembe venni:

- az alkalmazott gyógyszerek egymás hatását egészítsék ki,
- az egyik gyógyszer okozta reflexválaszt (hemodinamikai vagy humorális) a másik védje ki,
- kisebb gyógyszeradagok szükségesek a kívánt hatás eléréséhez, ezért a mellékhatások elkerülhetők.

Társbetegségek vagy szövődmények esetén (bal kamra hipertrófia, szívelégtelenség, ischaemiás cardiopathia, diabetes mellitus, veseérintettség, agyi vagy perifériás keringési zavarok, stb.) ezek kezelése elengedhetetlen. A gyógyszerek megválasztásánál ezekre tekintettel kell lenni (tiazid származékok ronthatják a cukor toleranciát, ACE gátlók fokozhatják a veseelégtelenséget, bétablokkolók ellenjavalltak obstruktív bronchopneumoniában stb.).

Káliumpótlást akkor kell végezni, ha hypokalaemia alakul ki ($K < 3,8 \text{ mM/l}$), vagy a beteg digitáliszt kap.

A kezelés sikertelenségének oka lehet:

- a beteg nem tartja be a kezelési utasításokat (nem a szükséges ritmusban vagy adagban szedi a gyógyszereket, gazdasági okok - költséges gyógyszerek - kellemetlen gyógyszer mellékhatások, stb.).
- nem megfelelő gyógyszerelés (elégtelen adag, nem megfelelő gyógyszer kombináció, előnytelen gyógyszer kölcsönhatások - nem szteroid gyulladáscsökkentők, kortikoszteroidok, antidepresszánsok).
- társuló obesitás, alkohol abúzus,
- secundær hypertonia,
- volumen túlterhelés miatt (elégtelen diuretikus kezelés, túlzott só fogyasztás, veseelégtelenség).

Az egyre hatásosabb és egyszerűbb adagolást lehetővé tevő gyógyszerek megjelenése javította ugyan a hipertónia kezelését, de az ideális vérnyomáscsökkentő gyógyszer után tovább folynak a kutatások. Törekvések vannak olyan gyógyszerek vagy gyógyszer kombinációk előállítására, amelyek hatása elhúzódó (slow release és retard), napi egyszeri adagban adhatók.

Az *intracelluláris kalcium-felszabadulását gátló* anyagok alkalmazásával vérnyomás csökkentése mellett antianginás és antiarrhythmias hatást lehet elérni. Csökkentik a szívizom oxigén-felhasználását.

A kálium-csatornára ható gyógyszerek hatására (pinacidil, nicorandil, cromakalim) megnyílnak a K-csatornák, csökken a sejtek kálium-tartalma és közvetve az intracelluláris kalcium is, ami a simaizmok relaxációját és így vasodilatációt okoz. Hátrányuk a reflexes tachycardia. Előnyösen befolyásolják a zsranyagcserét.

A dopaminreceptor stimulánsok, amelyek szelektív dopamin-1 receptorokra hatnak periferiás vasodilatációt és vérnyomáscsökkenést okoznak (1, 4, 7, 9, 24, 27, 29, 39, 40, 41, 47, 48, 50).

Irodalom

1. Ajkai Z., Arnold Cs., Dechatel R. és mtsai: A Hypertonia Munkacsoport ajánlása a magasvérnyomás betegség gondozási programjához. Orv. Hetil. 1985, 50, 3157-3161;

2. Clausen J., Jansen G.: Blood pressure and mortality: an epidemiological survey with 10 years follow-up. J. Hum. Hypertens., 1992, 2, 53-59;

3. Coats A.J., Radaelli A., Clark S.J. és mtsai: The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. J. Hypertens. 1992, 4, 385-391;

4. Cushman W.C., Khatrri I., Materson B.J. és mtsai: Treatment of hypertension in the elderly. III. Response of isolated systolic hypertension to various doses of hydrochlorothiazide. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Arch. Intern. Med. 1991, 10, 1954-1960;

5. Daniels S.R.: Primary hypertension in childhood and adolescence. Pediatr. Ann. 1992, 4, 224-2234;

6. Enstrom L., Thulin T., Lindholm L.: How good are standardized blood pressure recordings for diagnosing hypertension? A comparison between office and ambulatory blood pressure. J. Hypertens. 1991, 6, 561-566;

7. Ferencz L., Nagy L., Ferencz G., Nagy E.: Efectul tratamentului antihipertensiv asupra mortalității cardiovasculare (studiul longitudinal 10 ani). III. Congres Național de Cardiologie, București, 1985, Extr.vol. p.82;

8. Ferencz L., Szabó M., Főrika Gy.: A magas vérnyomás és a családorvoslás. Orvostud. Értesítő. 1994, 67, 103-105;

9. Goldstein G., Materson B.J., Cushman W.C. és mtsai: Treatment of hypertension in the elderly. II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Hypertension 1990, 4, 361-105;

10. Havlik R.J.: Predictors of hypertension. Population studies. Am. J. Hypertens. 1991, 11, 5869-5895;

11. Houghton J.L., Carr A.A., Prisant L.M. és mtsai: Morphologic, hemodynamic and coronary perfusion characteristics in severe left ventricular

hypertrophy secondary to systemic hypertension and evidence for nonatherosclerotic myocardial ischemia. *Am.J. Cardiol.* 1992, 3, 757-761;

12. *Kannel W.B.*: Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J. Hypertens.* 1991, 9, Suppl. 2, 3-9;

13. *Kannel W.B.*: Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1974, 1, 5-25;

14. *Kass D.A., Wolff M.R., Ting C.T.* és mtsai: Diastolic compliance of hypertrophied ventricle is not actually altered by pharmacologic agents influencing active processes. *Ann. Intern. Med.* 1993, 6, 466-473;

15. *Levy D., Anderson K.M., Savage D.D.*: Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am. J. Cardiol.*, 1987, 7, 560-565;

16. *Levy D., Garrison R.J., Savage D.D.* és mtsai: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 22, 1561-1566;

17. *McLenachan J.M., Henderson E., Morris K.I.* és mtsai: Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 13, 787-792;

18. *Messerli E.H., Ventura H.O., Elizardi D.J.* és mtsai: Hypertension and sudden death: increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 1, 18-22;

19. *Morgenstern N., Byyny R.L.*: Epidemiology of hypertension in the elderly. *Drugs Aging.* 1992, 3, 222-242;

20. *Parati G., Pomidossi G., Albini F.* és mtsai: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J. Hypertens.*, 1987, 1, 93-98;

21. *Perloff D., Sokolow M., Cowan R.*: The prognostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA.* 1983, 20, 2792-2798;

22. *Pickering T.G., Harshfield G.A., Kleinert H.D.* és mtsai: Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise: comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA*, 1982, 7, 992-996;

23. *Pickering T.G., James G.D., Boddie C.* és mtsai: How common is white coat hypertension? *JAMA.* 1988, 2, 225-228;

24. *Poulter N.R.*: Management of multiple risk factors for coronary heart disease in patients with hypertension. *Am. Heart J.*, 1991, 1, 246-249;

25. *Prisant L.M., Bottini P.B., Carr A.A.*: Clinical utility of ambulatory blood pressure monitoring in target organ complications and equipment choices. *J. Clin. Pharmacol.*, 1992, 7, 620-626;

26. *Prisant L.M., Carr A.A.*: Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic left ventricular wall thickness and mass. *Am. J. Hypertens.* 1990, 2, 81-89;

27. *Prisant L.M., Carr A.A.*: Initial evaluation of the hypertensive patient. *Postgrad. Med. J.*, 1988, 8, 197-217;
28. *Prisant L.M., Houghton J.L., Bottinin P.B., Carr A.A.*: Hypertensive heart disease. *Postgrad. Med. J.* 1994, 6, 16-29;
29. *Ramsay L.E., Yeo W.W. Jackson P.R.*: Thiazide diuretics: firstline therapy for hypertension. *J. Hypertens.*, 1992, 3, Suppl. 29-32;
30. *Schmieder R.E.*: Risk reduction following regression of cardiac hypertrophy. *Clinical-Experimental Hypertens.* 1990, 5, 903-916;
31. *Silagy L.E., McNeil J.J.*: Epidemiologic aspects of isolated systolic hypertension and implications for future research. *Am.J.Cardiol.*, 1992, 3, 213-218;
32. *Singh H, Hurley R.M., Myers I.F.*: Neonatal hypertension: Incidence and risk factors. *Am. J. Hypertens.* 1992, 2, 51-55;
33. *Sloan P.J.M., Beevers D.G.*: Hypertension and the heart. *Europ. Heart J.* 1983, 4, 215-222;
34. *Staessen J., Amery A., Fagard R.*: Isolated systolic hypertension in the elderly. *J. Hypertens.* 1990, 5, 393-405;
35. *Topol E.J., Traill T.A., Fortuin N.J. és mtsai*: Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N.Engl. J. Med.* 1985, 5, 277-283;
36. *Turner R.R.*: Role of quality of life in hypertension therapy: implication for patient compliance. *Cardiology.* 1992, Suppl., 1, 11-22;
37. *Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M. és mtsai*: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation.* 1990, 2, 528-536;
38. *Weber M.A., Drayer J.L.*: Role of blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension. *J. Hypertens.* 1986, 4, 325-327;
39. *XXX*: The Joint National Committee. Joint National Committee on Detection, Evolution and Treatment of High Blood Pressure: The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch. Intern. Med.* 1993, 2, 154-183;
40. *XXX*: MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in elder adults: principal results. *Brit. med. J.*, 1992, 6824, 405-412;
41. *XXX*: Actualități în medicină internă. Editura Medicală. București, 1985 - Gherasim L., Dorobanțu N.: Actualități în hipertensiunea arterială esențială;
42. *XXX*: The systolic Hypertension in the Elderly Program (SHIEP) Cooperative Research Group: Rationale and design of a randomized clinical trial on prevention of stroke in isolated systolic hypertension. *J. Clin. Epidemiol.*, 1988, 12, 1197-1208;

- 43.XXX: The Working Group on Hypertension in the Elderly. Statement on hypertension in the elderly. JAMA., 1986, 1, 70-74;
- 44.XXX: Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. JAMA., 1979, 23, 2562-2571;
- 45.XXX: Hypertension Detection and Followup Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. II. Mortality by race, sex and age. JAMA., 1979, 23, 2572-2571;
- 46.XXX: National High Blood Pressure Education Program Working Group report on ambulatory blood pressure monitoring. Arch. Intern. Med. 1990, 11, 2270-2280;
- 47.XXX: SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA., 1991, 24, 3255-3264;
- 48.XXX: The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch. Intern. Med. 1988, 5, 1023-1038;
- 49.XXX: The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria of diagnosis of diseases of the heart and great vessels; 8th ed. Little Brown. Boston, 1979;
- 50.XXX: Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension: I. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. JAMA. 1967, 3, 116-118.

NEW ASPECTS IN ESTIMATION AND TREATMENT OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

L. Ferencz

Hypertension is a major public health problem in most societies all over the world. The value of reducing blood pressure in preventing cardiovascular disease has been shown in controlled studies. The prospective epidemiological trials demonstrated that the mortality and morbidity due to the elevated blood pressure can be reduced with antihypertensive drugs. Furthermore, blood pressure reduction seems beneficial even for individuals with borderline hypertension or elevated blood pressure.

Issues of the correct blood pressure measurement and the criteria in diagnosis of hypertension, the problems of left ventricular hypertrophy, the hypertensive cardiomyopathy and the ambulatory blood pressure monitoring are discussed in this study.

Also, aspects of antihypertension treatment - non-pharmacologic and pharmacologic - and the perspective of treatment of arterial hypertension are presented.

Sosit la redacție: 9.01.1996

INDICATORI AI PROLIFERĂRII CELULARE. EXPRESIA LOR ÎN DIFERITE TUMORI ȘI ÎN CARCINOAMELE CU CELEULE TRANZIȚIONALE

Angela Borda, Nicole Berger*, E.Piaton**

Disciplina de histologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

*Laboratorul de Anatomie Patologică

Hotel Dieu, Lyon, Franța

**Laboratorul de Histologie

Universitatea de Medicină Grange Blanche, Lyon, Franța

Evaluarea proliferării tumorale este unul din aspectele cele mai moderne și actuale ale patologiei umane. Scopul ei este de a furniza clinicianului cele mai multe informații posibile asupra unei tumori, în vederea stabilirii unei atitudini terapeutice cât mai corecte.

Carcinoamele cu celule tranziționale (CCT) ale vezicii urinare au un prognostic biologic variabil, prognostic ce poate fi corelat în cea mai mare parte a cazurilor cu gradul și stadiul tumoral, stabilite prin examen microscopic (1). Există însă situații în care aspectul microscopic nu este un indicator prognostic suficient de fidel.

Acesta este motivul pentru care, în momentul de față, interesul cercetătorilor se îndreaptă spre descoperirea unor criterii suplimentare celor clasice, de apreciere a agresivității tumorale. În acest sens, evaluarea proliferării tumorale a CCT ar putea fi utilizată ca metodă complementară parametrilor histologici clasici, pentru o mai corectă apreciere a evoluției tumorale.

Există deci în prezent, mai multe procedee de investigare a ciclului celular și deci a proliferării celulare, atât clasice cât și moderne. O clasificare a acestor metode utilizate în prezent, a fost făcută de Hall (2) :

I. Numărarea mitozelor

II. Aprecierea conținutului în ADN :

- marcajul cu timidină tritrată
- marcajul cu bromodeoxiuridină (BrdU)
- citometria în flux și analiza de imagine

III. Colorarea organizatorilor nucleolari

IV. Metode imunohistochimice

I. NUMĂRAREA MITOZELOR

Faza mitotică este singura fază a ciclului celular ce poate fi recunoscută în rutină, prin simplul examen microscopic. Este metoda cea mai veche și cea mai simplă de cuantificare a proliferării celulare și ea poate fi evaluată pe colorațiile standard uzuale (2).

Exprimarea numărului de mitoze la 100 de celule tumorale, poartă numele de *index mitotic* (IM), și pare metoda cea mai reproductibilă și în același timp cea mai corectă, deoarece ține cont și de volumul celular (3).

Există numeroase studii care investighează valoarea IM în diferite tumori. Astfel, în cancerul ovarian, câțiva autori au găsit IM ca fiind un important factor prognostic (4). În cancerul de sân, se pare că el este cel mai bun factor prognostic, lucru demonstrat încă acum 50 de ani (5). În câteva tumori mai rare, IM este considerat important pentru a face distincția între o creștere tumorală benignă și malignă (6).

Pentru CCT, numărul de mitoze este inclus ca și criteriu de gradare a tumorilor în clasificarea OMS 1973.

Unii autori consideră că în cazul CCT ale vezicii urinare, atât numărul mitozelor, cât și indexul mitotic nu pot fi folosiți ca parametri independenți, de apreciere a proliferării celulare, activitatea mitotică putând fi luată în considerare doar împreună cu alți indicatori prognostici fie clinici, fie patologici (3).

Pentru alți autori, indicele mitotic ar oferi o excelentă informație prognostică (7). Studiile statistice uni și multivariate, mai recente ale lui *Lipponen* și *Eskelien* analizează relația dintre diferiți factori clinici, histologici, morfometrici și supraviețuirea bolnavilor. Dacă gradul histologic (WHO 1973), stadiul tumoral (categoria T), densitatea infiltratului limfocitar, aspectul papilar sau nodular al tumorilor au fost găsiți ca având o valoare prognostică pe termen scurt, singura variabilă cu valoare prognostică independentă și pe termen lung, a fost indexul mitotic (8,9). Mai mult, ei demonstrează statistic că, pe baza analizei frecvenței mitotice, carcinoamele cu celule tranziționale pot fi împărțite în categorii cu valoare prognostică, sugerând un nou sistem de clasificare pentru CCT superficiale (10).

II. CONȚINUTUL IN ADN

O metodă modernă de investigare a cineticii celulare este investigarea procesului de sinteză a ADN-ului.

O celulă somatică normală are un genom diploid; sinteza ADN-ului pe parcursul fazei S a ciclului celular, duce la dublarea informației genetice și celula devine temporară din diploidă, tetraploidă. Acest proces poate fi revelat și măsurat prin mai multe modalități:

1. Marcajul cu timidină triturată

Introducerea timidinei triturate și a tehnicilor de autoradiografie cu înaltă rezoluție prin anii 1950, a făcut ca acest marcaj să fie considerat ca un "Gold Standard" în studiul cineticii celulare (2). În momentul de față, datorită numeroaselor sale inconveniente, această tehnică are doar un interes istoric.

Timidina este încorporată în ADN-ul celulelor vii în cursul fazei S a ciclului celular. Aceasta presupune fie administrarea in vivo a timidinei marcate radioactiv, ceea ce rar este justificat în practica curentă, fie incubarea in vitro a celulelor imediat după recoltare și înainte de fixare. Se efectuează apoi autoradiografii, determinându-se numărul de celule marcate în comparație cu cele nemarcate (2).

Indicele de colorabilitate cu timidină a fost considerat ca indicator prognostic în numeroase afecțiuni maligne, ca de exemplu în cancerul de sân, mielomul multiplu, limfoamele non-hodgkiniene sau ca marker al predispoziției genetice pentru cancer de colon.

În ultimii ani, mai ales după punerea la punct a altor tehnici, acestei metode i se aduc numeroase critici, mai ales faptul că necesită celule vii și manipularea de substanțe radioactive, ceea ce îi limitează mult utilizarea în practica curentă (11).

2. Incorporarea bromodeoxiuridinei (BrdU)

Bromodeoxiuridina (BrdU) este un analog al pirimidinei, care este încorporată rapid în celule în cursul fazei de sinteză a ADN-ului. Avantajul față de timidină este că BrdU având structură antigenică, a permis elaborarea unor anticorpi monoclonali specifici anti-BrdU de către Gratzner (12). Această posibilitate de a o pune în evidență prin metode imunohistochimice, înlătură marele dezavantaj al timidinei și anume manipularea de substanțe radioactive.

Marcajele cu timidină triturată și cu BrdU, dau rezultate similare, ambele marcând celulele aflate în faza S a ciclului celular.

Dezavantajele metodei sunt aproximativ similare cu cele ale încorporării de timidină, în special necesitatea administrării in vivo, ceea ce pune uneori probleme etice, fie a încorporării in vitro, pe celulele vii, ceea ce nu este totdeauna la îndemână în practica curentă.

Pentru tumorile de vezică urinară, în cele câteva studii experimentale publicate până în prezent, marcajul cu BrdU este considerat ca un bun indicator al proliferării celulare pe țesuturi proaspete, unii autori considerând că marcajul cu BrdU are o bună valoare prognostică (13) mai ales în corelație cu alți indicatori ai proliferării celulare, ca evidențierea imunohistochimică a PCNA și Ki-67 (14), sau cu faza S a ciclului celular determinată prin citometrie în flux (15). Acest marcaj este de un real folos pentru evaluarea rapidă a fracțiunii proliferative a unei tumori vezicale, dar faptul că încorporarea BrdU se face numai în celule vii, îi limitează utilizarea în practica curentă.

3. Citometria în flux

Citometria în flux (CMF), permite caracterizarea profilului conținutului în ADN și aprecierea proliferării celulare pentru un număr mare de celule aflate într-o suspensie monodispersată. Ea permite punerea în evidență a clonelor celulare cu un conținut anormal în ADN (ADN aneuploid) și în acest fel permite evaluarea potențialului proliferativ al unei tumori.

Principiul citometriei în flux

După cum s-a amintit mai sus, într-o populație celulară asincronă (de exemplu în creștere exponențială) o parte a celulelor se află în faza G0 sau G1 a ciclului celular; ele au un conținut fix în ADN, egal cu $2c$. O altă parte, dar în cantitate mai mică, se află în faza G2 sau M a ciclului celular și au un conținut în ADN egal cu $4c$. În fine, celulele care se afla în faza S, au un conținut în ADN, cuprins între $2C$ și $4C$. (16).

Această repartizare a celulelor pe parcursul ciclului celular, se poate reprezenta sub forma unei histogramme teoretice, ce are aspectul celei din figura 1a.

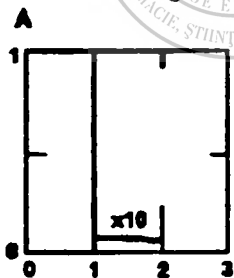


Fig. nr. 1a: Histograma teoretică a conținutului în ADN al unei populații celulare. O parte a celulelor are un conținut de ADN egal cu $2C$ (faza G0/G1). O parte are un conținut în ADN egal cu $4C$ (faza G2/M). O altă parte are un conținut în ADN cuprins între $2C$ și $4C$ (faza S).

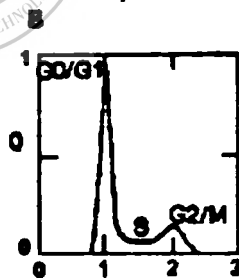


Fig. nr. 1b: Histograma reală a conținutului în ADN al unei populații celulare obținută prin CMF. Vârfurile G0/G1 și G2/M prezintă o distribuție gaussiană a intensităților de fluorescență a ADN-ului.

Dacă un marker fluorescent (în particular iodura de propidium, IP) este fixat de ADN, înaintea examinării celulelor prin citometrie în flux, cantitatea de fluorescență emisă de marker, se poate corela cu cantitatea de ADN conținută în nucleu (16). Rezultatele se exprimă cel mai des sub formă de histograme, ca cea reprezentată în fig. 1b. Diferențele dintre histograma teoretică și cea reală, se datoresc erorilor proprii citometrului pe de o parte, pe de altă parte, variațiilor de marcaj ale ADN-ului.

Parametrii determinați în citometria în flux

Cu ajutorul citometriei în flux se pot determina mai mulți parametri:

A. Profilul conținutului în ADN

Determinarea conținutului în ADN este fondată pe marcajul ADN-ului cu fluorocromi, în mod particular IP. Cantitatea de fluorocromi legați de celulă, și în consecință intensitatea de fluorescență emisă, depinde de cantitatea de ADN conținută în nucleu și doar în mai mică măsură de conformația cromatinei, care condiționează accesibilitatea ADN-ului la fluorocromi.

Profilul conținutului în ADN este observat pe histograme de fluorescență: pe ordonată - numărul elementelor analizate ce se proiectează în fiecare canal de intensitate, iar pe abscisă - intensitatea de suprafață a semnalului de fluorescență emis de fiecare dintre elementele analizate. Această histogramă este realizată numai pentru elementele ce se proiectează în zona de interes delimitată printr-o fereastră.

Profilul conținutului în ADN este caracterizat prin (17,18) :

a) numărul de (populații) clone celulare prezente în eșantion, clone identificate prin cantitatea de fluorocrom (IP) intercalat în ADN;

b) indexul ADN al(e) clonei(lor) celulare, ce corespunde valorilor modale ale vârfurilor GO/G1 ale celulelor de analizat și ale celulelor normal diploide deci ale standardului intern. Indexul ADN al unei populații celulare ce are un conținut normal de ADN este egal cu 1;

c) caracterul omogen sau heterogen al cantității de IP intercalată, care se va exprima prin CV al vârfurilor.

Profilul conținutului în ADN este normal, când este prezentă o singură populație (clonă) celulară și indexul său ADN este egal cu 1. Vârful GO/G1 al acestei clone este fin (CV mic), cantitatea de IP intercalată în ADN-ul fiecărei celule este omogen. Această populație celulară este *diploidă*.

Profilul conținutului în ADN este anormal când:

- în eșantionul examinat este prezentă o singură clonă celulară iar indexul său ADN este diferit de 1. Această populație celulară este o populație *aneuploidă*;

- sunt prezente în eșantion una sau mai multe clone celulare, cu un conținut de ADN anormal dar omogen;
- este prezentă o singură populație celulară ce intercalează IP în mod heterogen.

B. Proliferarea celulară

Citometria în flux permite culegerea de informații asupra proliferării celulare, prin determinarea :

- proporției de celule prezente la un moment dat în diferitele faze ale ciclului celular,
- proporției de celule ce exprimă diferiți indicatori ai proliferării celulare,
- proporției de celule ce sintetizează ADN-ul.

În urologie, pentru tumorile vezicale, CMF nu poate fi utilizată ca metoda de depistaj pentru o populație expusă profesional, nici ca metoda de supraveghere și depistare sistematică. Această metodă trebuie folosită numai pentru bolnavii ce prezintă o tumoră vezicală deja diagnosticată, fie pentru verificarea diagnosticului histopatologic, fie pentru evaluarea eficacității unui tratament deja aplicat (19).

Pentru mulți autori, ploidia ADN-ului pare a fi cea mai corectă determinare din CMF, prezintă corelații semnificative cu gradul și stadiul tumorilor vezicale și acesta este de fapt domeniul care este exploatat cu prioritate.

Dacă tumorile diploide au un risc redus de recidivă, cele aneuploide evoluează frevent spre recidivă și infiltrație (20). Se pare că este posibilă în acest fel, identificarea unor grupe de pacienți cu CCT, care necesită fie o urmărire clinică mai atentă, fie un tratament mai agresiv de la început (21).

Valoarea indexului ADN are de asemenea o valoare prognostică, valoarea lui fiind invers proporțională cu activitatea mitotică a tumorii respective: cu cât indexul ADN crește de la 1,5 spre 2, cu atât activitatea mitotică diminuează. Astfel că, tumorile aneuploide cele mai agresive sunt cele care au indexul ADN cel mai scăzut, deci în jurul valorii de 1,5.

Prognosticul defavorabil al CCT cu index ADN în jurul valorii de 1,5, este deci consecința unei activități mitotice ridicate. O proliferare rapidă permite acestor celule să parcurgă în mod accelerat etapele ciclului celular, pentru a ajunge rapid la regiunea triploidă de index 1,5, caracteristică infiltrației.

Se poate spune în sfârșit că avantajul citometriei în flux este de a putea analiza în câteva secunde mai multe mii de celule și că informația furnizată este reprezentativă datorită numărului mare de celule examinate. În același timp informația este obiectivă și reproductibilă, mai ales în cazul determinării ploidiei și a indexului ADN.

Cel mai mare dezavantaj este prețul mare al echipamentului necesar, faptul că țesuturile trebuie disociate pentru a fi analizate, pierzându-se în acest fel relația spațială dintre celule, precum și dificultatea unui control histologic al fragmentului analizat. În plus, după cum s-a amintit mai sus, CMF nu poate detecta nici micile clone aneuploide și nici anomaliile minime ale cromozomilor.

III. COLORAREA ORGANIZATORILOR NUCLEOLARI

Organizatorii nucleolari, sau NOR (nucleolar organiser regions) reprezintă fragmente de ADN, care conțin genele pentru ARN-ul ribozomal asociate unor proteine acide nucleare a căror funcție nu este încă pe deplin înțeleasă.

Aceste proteine sunt argirofile și sunt cunoscute sub denumirea de AgNOR. Argirofilia și deci posibilitatea de a le pune în evidență printr-o simplă colorație cu argint, a fost descoperită de *Goodpasture* (22) și popularizată de *Crooker* (23). Pe preparatele histologice, ele apar sub forma unor mici puncte negre, permițând cuantificarea lor.

Tehnica simplă și reproductibilă a făcut ca mulți cercetători să-și îndrepte atenția spre AgNOR, unii dintre ei găsind corelații semnificative între numărul AgNOR și gradul sau stadiul diferitelor tumori: melanoame (24), limfoame (25), tumori cutanate (26). Nu aceleași corelații semnificative s-au găsit de exemplu în tumorile de sân sau în tumorile "borderline" (27).

Pentru tumorile de vezică urinară, tehnica AgNOR nu pare a avea o valoare deosebită, de vreme ce rezultatele exprimă modificările a 50-100 de celule, ceea ce nu este reprezentativ pentru tumori heterogene cum sunt carcinoamele cu celule tranzitoriale (28,29).

IV. IMUNOHISTOCHEMIA

Numeroase studii au identificat în ultimii ani, proteine nucleare, a căror expresie este strâns legată de pasajul celulelor prin ciclul celular și de transformarea lor malignă. Aceste proteine au o structură antigenică, și se pot pune în evidență prin tehnici de imunohistochimie, cu ajutorul anticorpilor monoclonali specifici. Cum aceste antigene sunt prezente doar în celulele care proliferază, studiul imunohistochimic a devenit un important mijloc de evaluare a proliferării celulare. Diferiți anticorpi monoclonali îndreptați împotriva acestor antigene, măsoară faze diferite ale ciclului celular: antigenul Ki-67 este exprimat de celulele aflate în faza G1, S și G2/M, PCNA de celulele aflate în faza S, ADN polimeraza alfa și p105 de celulele prezente în toate fazele ciclului celular, cu excepția fazei G0.

Cele mai studiate în prezent, sunt antigenul Ki-67 și PCNA-ul.

1. Antigenul Ki-67

Antigenul Ki-67 constituie un paradox: el este foarte mult utilizat în practica citologică și histologică, dar natura și funcția sa sunt încă destul de puțin cunoscute, la mai mult de 10 ani de la punerea sa în evidență pentru prima dată.

Anticorpul anti-Ki-67 identifică deci un antigen slab caracterizat, dar asociat ciclului celular și exprimat de celulele aflate în toate fazele ciclului celular, cu excepția fazei G0 și începutul fazei G1.

Tumorile benigne au puține celule Ki-67 pozitive, totdeauna mai puțin de 10%, valorile medii oscilând între 1,1 și 4,4%. În carcinoame, procentajul de celule Ki-67 pozitive este foarte variabil, ajungând până la 60%. Deși există variații în procentajul obținut de diferiți autori, toți găsesc o corelație semnificativă între procentajul de celule marcate Ki-67, aspectul histologic, gradul tumoral și supraviețuirea bolnavilor.

De exemplu în tumorile de sân, carcinoamele lobulare ar fi mai puțin proliferative decât cele canalare, iar cele medulare cu un prognostic rezervat, au un procentaj de celule Ki-67 foarte ridicat (30).

Diferiți autori au raportat în studii preliminare o bună corelație între pozitivitatea celulelor la anticorpul anti-Ki-67 și celelalte tehnici de investigare a proliferării tumorale, în diferite tumori umane: tumori ale țesuturilor moi (30), tumori pulmonare (31), limfoame non-hodgkiniene (32).

Studiile în legătură cu expresia anticorpului Ki-67 la nivelul tumorilor uroteliale sunt recente și cuprind până în prezent un număr mic de lucrări. În cea mai mare parte a cazurilor, indexul Ki-67 (procentul de celule pozitive la 100 de celule tumorale), prezintă o corelație pozitivă cu gradul și stadiul tumoral și pare să aibă un real interes prognostic (33,34).

Dacă la începutul deceniului 9 se constată o diminuare marcată a interesului pentru acest antigen, datorită pe de o parte faptului că el putea fi pus în evidență doar pe fragmente congelate datorită sensibilității epitopului la procesele de fixare, iar pe de altă parte, datorită apariției pe piață a anticorpului anti-PCNA, evaluabil pe secțiuni la parafină, începând din anul 1993 se constată o revigorare a interesului pentru antigenul Ki-67, o dată cu comercializarea anticorpului MIB1, elaborat de *Gattoretti* (35). Acest anticorp, utilizabil pe fragmente fixate și incluse în parafină, elimină cel mai mare dezavantaj al anticorpului Ki-67, acela de a putea fi utilizat numai pe fragmente proaspete.

2. PCNA

Mult mai utilizat în ultimul timp decât Ki-67, este anticorpul anti-PCNA, PCNA (proliferating cell nuclear antigen) fiind o proteină nucleară.

PCNA este o polipeptidă nucleară non-histonice, care funcționează ca și cofactor pentru polimeraza delta a ADN-ului. Studii recente, sugerează că PCNA este absolut necesar pentru sinteza ADN-ului nuclear, iar rata de sinteză este în strânsă

corelație cu rata de proliferare celulară și cu fazele ciclului celular. Astfel, cantitatea sa, se dublează sau se triplează la sfârșitul fazei G1, imediat înaintea sințezei ADN-ului, devine maximă și se menține în platou pe parcursul fazei S, pentru ca apoi să scadă rapid la începutul fazei G2. Celulele aflate în mitoză nu exprimă acest antigen (36,37).

O adevărată explozie de studii în legătura cu PCNA-ul a apărut o dată cu comercializarea anticorpilor utilizabili pe secțiuni la parafină. Acești anticorpi au permis efectuarea de studii retrospective ce au avut drept scop găsirea unor corelații pozitive între PCNA și alți factori cu importanță prognostică cunoscută: gradul și stadiul tumoral, indicele mitotic, încorporarea de timidină și de BrdU, alți markeri imunologici ai proliferării nucleare (Ki- 67) și mai ales cu faza S a ciclului celular, determinată în citometria în flux, cu evoluția bolnavului.

Cele mai bune corelații între indexul PCNA (procentul de celule marcate la 100 de celule tumorale) și faza S a ciclului celular, s-au găsit în limfoamele gastrice (38). Alți autori, studiind tumori fixate în metarcan (39) găsesc și ei o corelație pozitivă între indexul PCNA și faza S a ciclului celular cu mențiunea că indexul PCNA a fost găsit mai ridicat decât populația de celule aflate în faza S.

Din contră, Jain (40) pentru carcinoamele gastrice și Yu (41) pentru hemangiopericitoame nu au găsit o corelație pozitivă statistic semnificativă între acești doi parametri.

Explicația acestor discordanțe constă în primul rând în calculul fazei S, calculată în CMF. Proporția de celule calculată automat de ordinator, nu exprimă totdeauna o valoare reală, fie datorită contaminării celulelor tumorale cu celule stromale și inflamatoare, fie heterogeneității intrinseci a tumorii, fie datorită faptului că populații mici aneuploide nu pot fi detectate prin CMF. În al doilea rând, unele discordanțe se datorează și PCNA-ului. Fixarea prelungită, precum și uscarea lamelor la o temperatură mai ridicată de 60°C, poate masca situsurile specifice și poate determina o subestimare a acestei determinări. Aceasta ar fi una din explicațiile posibile pentru unele diferențe de colorabilitate nucleară în interiorul aceleiași tumori (37). De asemenea, compararea diferitelor clone de anticorpi anti-PCNA, trebuie făcută cu prudență, deoarece ele marchează epitopuri diferite și au o distribuție diferită pe parcursul ciclului celular.

În ceea ce privește tumorile de vezică urinară, până în prezent există foarte puține studii, dar în totalitate sunt de acord că imunomarcajul cu PCNA prezintă o corelație pozitivă, statistic semnificativă cu gradul și stadiul tumoral (42,43). Numeroase studii (44,45,46,47) au permis stabilirea unor corelații semnificative și cu alți indicatori ai proliferării celulare: indexul ADN, fracțiunea mitotică, AgNOR, precum și cu rata de supraviețuire a bolnavilor.

În acest context, imunomarcajul anti-PCNA, metodă foarte simplă de efectuat, pare una dintre cele mai promițătoare metode pentru practica curentă, pe fragmente fixate fie în formol, fie în soluție Bouin. Dar cum anticorpii anti-PCNA sunt achiziți recent, sunt necesare studii mai ample pentru a le demonstra valoarea prognostică.

După enumerarea celor mai cunoscute metode de evaluare a proliferării tumorale, trebuie să ne punem câteva întrebări :

- se pot folosi oare acești indicatori ai cineticii tumorale în practica clinică ca indicatori prognostici?

- pot ei oare identifica subgrupe de pacienți cu risc de progresiune a bolii și deci cu o supraviețuire mai scurtă?

- rezultatele pot fi ele utilizate pentru nuanțarea terapiei?

- oare aceste metode merită să fie făcute?

Pentru moment nu există un răspuns tranșant la aceste întrebări. Nici unul din parametri enumerați mai sus, nu poate defini singur capacitatea reală de creștere a unei tumori sau potențialul său metastatic sau de recidivă, dar pentru cea mai mare parte a autorilor, ei pot constitui indicatori foarte utili.

Dacă ținem cont și de faptul că metodele de evaluare a markerilor de proliferare nucleară, trebuie să fie simple, reproductibile, aplicabile pe materiale prelucrate convențional, simple la interpretare, puține dintre ele pot fi utilizate în mod efectiv, în rutină, multe constituind încă doar obiect de cercetare.

Nici una dintre aceste metode nu poate fi utilizată singură pentru a aprecia evoluția tumorală, ci ca o ramură a unui arbore decizional, deci ca metodă complementară parametrilor histologici clasici, care rămân încă suverani. Unele dintre ele necesită încă standardizări ale tehnicii și ale evaluării rezultatelor, care trebuie încă definite, acceptate și implementate în practică în mod uniform.

Singura utilizată în prezent în practica curentă este numărarea mitozelor, datorită simplității ei. Cea mai fiabilă este determinarea ploidiei și a indexului ADN-ului tumoral. Cele mai promițătoare în acest moment sunt metodele de imunomarcaj anti-PCNA și anti-MIB1, care pot fi efectuate de o manieră simplă, în orice laborator dotat pentru tehnici imunohistochimice, pe țesuturi fixate și incluse în parafină. Buna corelație cu criteriile histologice clasice, și cu alți indicatori ai proliferării celulare, buna valoare prognostică, încurajează cercetările viitoare asupra aplicabilității imunomarcajului anti-PCNA și a fracțiunii proliferative în evaluarea prognostică a tumorilor în general și deci și a carcinoamelor uroteliale.

Bibliografie

1. *Lipponen P.K.* et al.: Classic prognostic factors, flow cytometric data, nuclear morphometric variables and mitotic indexes as predictors in transitional cell bladder cancer. *Anticancer Res* 1991, *11*, 911-916;

2. *Hull P.A., Levison D.A.*: Review: Assessment of cell proliferation in histological material. *J.Clin.Pathol.* 1990, *43*, 184-192;

3. *Quinn C.M., Wright N.A.*: The clinical assessment of proliferation and growth in human tumors : Evaluation of methods and applications as prognostic variables. *J.Pathol.* 1990, *160*, 93-102;

4. *Haapasalo H.K.*, et al.: Comparison of three quantitation methods for PCNA immunostaining: applicability and relation to survival in 83 astrocytic neoplasms. *J. Pathol.* 1993, *171*, 207-214;

5. *Bloom H.J.*, *Richardson W.W.*: Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J. Cancer* 1957, *11*, 359-365;

6. *Silverberg S.G.*: Reproducibility of the mitosis count in the histologic diagnosis of smooth muscle tumors of the uterus. *Hum. Pathol.* 1976, *7*, 451;

7. *Vasko J.* et al.: Prognostic value of a systematized method for determination of mitotic frequency in bladder cancer assisted by computerized image analysis. *J. Urogenital Pathol.* 1991, *1*, 53-59;

8. *Lipponen P.K.*, *Eskelinen M.J.*: How to count mitoses in bladder cancer grading? *Anticancer Res.* 1991, *11*, 825-829;

9. *Lipponen P.K.* et al.: Clinical prognostic factors in transitional cell cancer of the bladder. *Urol. Int.* 1993, *50*, 192-197;

10. *Lipponen P.K.* et al.: Grading of superficial bladder cancer by quantitative mitotic frequency analysis. *J. Urol.* 1993, *149*, 36-41;

11. *Smallwood J.A.*, *Cooper A.*, *Taylor L.*: The errors of thymidine labelling in breast cancer. *Clin. Oncol.* 1983, *9*, 331-335;

12. *Gratzner H.G.*: Monoclonal antibody to 5-bromodeoxyuridine: A new reagent for detection of DNA replication. *Science*, 1982, *218*, 474-475;

13. *Popert R.J.* et al.: Bromodeoxyuridine labelling of transitional cell carcinoma of the bladder - an index of recurrence? *Br J. Urol.* 1993, *71*, 279-283;

14. *Tsujihashi H.* et al.: Cell proliferation of human bladder tumors determined by BrdUrd and Ki-67 immunostaining. *J. Urol.* 1991, *145*, 846-849;

15. *Tachibana M.* et al.: Prognostic significance of bromodeoxyuridine high labeled bladder cancer measured by flow cytometry: does flow cytometric determination predict the prognosis of patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 1993, *149*, 739-743;

16. *Lacombe F.*: Techniques d'étude du cycle cellulaire par cytométrie en flux en hématologie et en cancérologie. *Rev. Fr. Lab.* 1991, *218*, 29-36;

17. *Vago P.*: Clinical flow cytometric DNA analysis of human solid tumors. *Bull. Cancer*, 1995, *82*, 122-128;

18. *Hedley D.W.*, *Shankey T.V.*, *Wheless L.L.*: DNA cytometry consensus conference. *Cytometry*, 1993, *14*, 471-477;

19. *Lipponen P.K.*: Review of cytometric methods in the assessment of prognosis in transitional cell bladder cancer. *Eur. Urol.* 1992, *21*, 177-183;

20. *Hamano K.*, *Kinjo M.*, *Kumazawa J.*: Flow-cytometric deoxyribonucleic acid analysis of human bladder cancers with reference to histopathological findings. *Eur. Urol.* 1992, *22*, 153-157;

21. *Norming U.* et al.: Prognostic significance of mucosal aneuploidy in stage Ta/T1 grade 3 carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 1992, *148*, 1420-1426;

22. *Goodpasture C., Bloom S.E.*: Visualisation of nucleolar organiser regions in mammalian chromosome using silver staining. *Chromosoma* 1986, 53, 37-50;

23. *Crocker J.*: Nucleolar organizer regions. In : Underwood JCE, ed. Current topics in pathology: Nuclear pathology. Berlin: Springer Verlag, 1989.

24. *Leong A. S-Y, Gilham P.*: Silver staining of nucleolar organizer regions in malignant melanoma and melanotic nevi. *Hum. Pathol.* 1989, 20, 257-262;

25. *Crocker J., McCrorty J.C., Smith P.J.*: Correlation between DNA flow cytometric and nucleolar organizer region data in non-Hodkin's lymphoma. *J. Pathol.* 1988, 154, 151-160;

26. *Egan M.J., Crocker J.*: Nucleolar organizer regions in cutaneous tumours. *J. Pathol.* 1988, 154, 247-253;

27. *Lipponen P.K., Eskelinen M.J.*: Nucleolar organizer regions (NORs) in bladder cancer, relation to histological grade, clinical stage and prognosis. *Anticancer Res.* 1991, 11, 75-80;

28. *Limas C. et al.*: Proliferative activity of urothelial neoplasms. Comparison of BrdU incorporation, Ki-67 expression and nucleolar organiser regions. *J. Clin. Pathol.* 1993, 46, 159-165;

29. *Charpin C. et al.*: Fraction de croissance (Ki-67), balance de ploïdie et index de prolifération dans les tumeurs du tractus urogénital et du sein. *Ann Pathol.* 1989, 9, 331-339;

30. *Ueda T. et al.*: Prognostic significance of Ki-67 reactivity in soft tissue sarcomas. *Cancer*, 1989, 63, 1607-1611;

31. *Gatter K.C. et al.*: New approach to assessing lung tumors in man. *J. Clin. Pathol.* 1986, 39, 590-593;

32. *Veneroni S. et al.*: Comparative analysis of ³H-thymidine labelling index and monoclonal antibody Ki-67 in non-Hodgkins lymphoma. *Hematol. Oncol.* 1988, 6, 21-28;

33. *Mudler A.H. et al.*: Prognostic factors in bladder carcinoma: histologic parameters and expresion of a cell cycle related nuclear antigen (Ki-67). *J. Pathol.* 1992, 166, 37-43;

34. *Fontana D. et al.*: Monoclonal antibody Ki-67 in the study of proliferative activity of bladder carcinoma. *J. Urol.* 1992, 148, 1149-1151;

35. *Gattoreti G. et al.*: Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB1 and MIB2) detect proliferating cells in microwave-processed formalin fixed paraffin sections. *J. Pathol.* 1992, 168, 357-363;

36. *Bravo R. et al.*: Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase delta. *Nature*, 1987, 326, 515-517;

37. *Hall P.A. et al.*: Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalisation in paraffin sections: an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *J. Pathol.* 1990, 162, 285-294;

38. Woods A.L.L. et al.: The prognostic value of PCNA (proliferating cell nuclear antigen) immunostaining in gastrointestinal lymphomas. *J Pathol.* 1990, 161-342A;
39. Garcia R.L., Coltera M.D., Gown A.M.: Analysis of proliferative grade using anti-PCNA/cyclin monoclonal antibodies in fixed, embedded tissues. Comparison with flow cytometric analysis. *Am. J. Pathol.* 1989, 134, 733-739;
40. Jain S. et al.: Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 1991, 44, 655-659;
41. Yu C. et al.: Immunohistochemical staining with a monoclonal antibody to proliferating cell nuclear antigen may be a good indicator of prognosis in haemangiopericytomas. *J. Pathol.* 1990, 161, 342A;
42. Skopelitou A., Korkolopoulou P., Papanicolau A.: Comparative assessment of proliferating cell nuclear antigen immunostaining and of nucleolar organiser regions staining in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. *Eur. Urol.* 1992, 22, 235-240;
43. Lipponen P.K., Eskelinen M.J.: Cell proliferation of transitional cell bladder tumors determined by PCNA/cyclin immunostaining and its prognostic value. *Br. J. Cancer*, 1992, 66, 171-176;
44. Kuczyk M.A. et al.: Value of proliferation status (PCNA) and p53 immunohistochemistry as a prognostic factor for clinical course of superficial cancer of urinary bladder. *Urology*, 1995, A 34, 146-152;
45. Pick A. et al.: Cell proliferation indices, morphometry and DNA flow cytometry provide objective criteria for distinguishing low and high grade bladder carcinomas. *Wirchows Arch.* 1994, 424, 143-148;
46. Serio G.: PCNA/cyclin expression in transitional cell carcinomas of the human bladder: its correlation with Ki-67 and epidermal growth factor receptor immunostainings. *Pathologica*, 1994, 86, 161-166;
47. Hattori K. et al.: Proliferating cell nuclear antigen/cyclin in human transitional cell carcinoma. *Br. J. Urol.* 1995, 75, 162-166.

CELL PROLIFERATION MARKERS. THEIR EXPRESSION IN DIFFERENT TUMOURS AND IN TRANSITIONAL CELL CARCINOMA

Angela Borda, Nicole Berger, E. Piaton

Cell kinetic information is at present an important adjunct to histologically-based tumour classification. In this article, we present the most important methods to assess cell proliferation in different tumours and in transitional cell carcinoma of the bladder: mitosis count, the DNA content, nucleolar organiser regions and the immunohistochemical demonstration of Ki-67 and PCNA antigens. For each of these methods, the advantages and the disadvantages are discussed.

Sosit la redacție: 24.05.1996

PROCEDEU PENTRU TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ABCESULUI PULMONAR CU FISTULĂ BRONȘICĂ PRIN "APLATIZARE-PLICATURARE"

Brevet de Invenție, OSIM, Nr. 100135/1989

A.Boțianu, A.Dobre, Alexandrina Ioniță, Anca Roșca, D.Coza, D.Redis*,
F.Gomotârceanu, V.Damian

Clinica de Chirurgie nr.2
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
*Centrul de Cercetări Medicale Târgu-Mureș

Ideea nesuturării fistulelor bronșice și a utilizării lor ca o cale naturală de drenaj a mai fost folosită în următoarele procedee:

1.Procedeul *Guejd-Melnikov*, utilizat în tratamentul chirurgical al chistului hidatic pulmonar, în care după chistectomie și perichistectomie minimă, se introduce în cavitatea perichistică antibiotic, după care aceasta se închide prin surjet sau cu fire separate. Cavitatea propriu-zisă nu se capitonează. Indicația procedurii o constituie chisturile hidatice mici, periferice, nesupurate.

Cu toate acestea, procedeul a înregistrat eșecuri prin suflajul cavității și supurația cavității chistice restante.

2.Procedeul *Coman* pentru tratamentul chirurgical al chisturilor aeriene la copil.

Procedeul nostru este în același timp "suficient și economic" rezecând strict țesutul patologic compromis de procesul supurativ și utilizând fistulele bronșice ca o cale naturală de drenaj a secrețiilor purulente.

Pentru a crește șansele de reușită ale procedurii este necesar ca bolnavul să îndeplinească următoarele condiții, care sunt de dorit în chirurgia oricărei supurații pulmonare:

a) Condiții generale:

-bolnavul să fie afebril în momentul operației;

-constantele biologice (hemogramă, proteinogramă, ionogramă) să fie cât mai apropiate de valorile normale;

- bolnavul să aibă tendința netă de a câștiga în greutate.

b) Condiții locale:

- să existe fistule bronșice permeabile în momentul intervenției;

- cavitatea abcesului ce urmează a fi aplătată și plicaturată să fie preoperator uscată și aseptizată perfect prin: tratament antibiotic general, asociat corect, în doze suficiente; drenaj postural adecvat; gimnastică respiratorie; aerosoli; spălături locale alternative la 12 ore cu soluții antiseptice și antibiotice, urmând ca pioscleroza în parenchimul pulmonar restant să fie limitată cât mai mult posibil;

- expectorația purulentă să fie practic nulă sau minimă;

- rezecția pulmonară să aibă contraindicații majore.

Procedeul nostru a fost aplicat și la cazuri la care nu toate condițiile au fost îndeplinite. A fost vorba despre bolnavi ce au necesitat intervenția chirurgicală în "urgență amânată", după doar 3-4 zile de pregătire, aflați în stare critică, la care prelungirea pregătirii și deci abstenția chirurgicală ar fi pus în pericol viața bolnavului. În aceste cazuri, starea septică a fost întreținută de însăși existența abcesului, ce nu a răspuns la tratamentul antiinfecțios.

Prin "*stare critică a unui bolnav cu abces pulmonar*" se înțelege un pacient cu o infecție ce nu poate fi controlată prin antibioterapie, probe funcționale sub limita rezecției pulmonare, insuficiente de organ (hepatică, renală, cardiacă), boli asociate (diabet zaharat), sau care necesită o *operație asociată obligatorie care nu poate fi ocolită* (decorticare obligatorie). În aceste condiții, efectuarea rezecției pulmonare ar pune în pericol prognosticul vital al bolnavului.

Descrierea procedeului

Se face referindu-se la figura nr. 1 (a, b, c) care reprezintă:

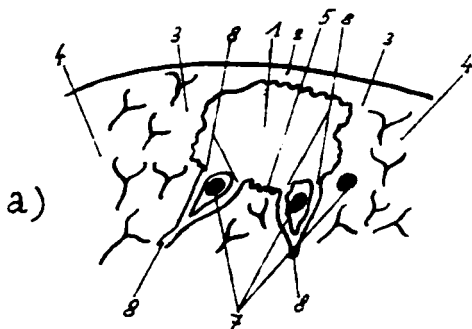


Fig. nr. 1a: Abcesul pulmonar existent

b)

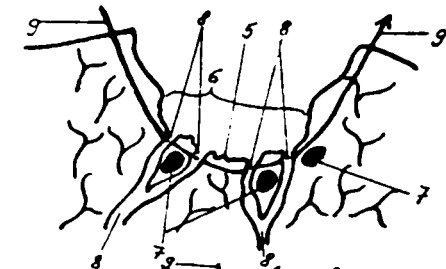


Fig.nr. 1b: Abcesul
după excizia
"capacului"

c)

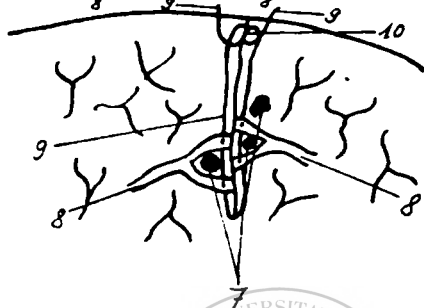


Fig.nr. 1c: Abcesul
plicaturat

Întreg procedeul se execută în pleură liberă, în anestezie generală IOT, utilizând o toracotomie postero-laterală prin spațiul VI intercostal sau cu rezecția extraperiostală a coastei a VI-a.

După identificarea abcesului se execută următoarele etape chirurgicale:

I. Aplatizarea abcesului pulmonar 1 prin rezecarea capacului 2 al acestuia și a țesutului patologic 3 pulmonar compromis până la limita cu țesutul pulmonar sănătos 4 și a unei hemoragii minime rezonabile.

II. Deterjarea cu compresă a fundului 5 al cavității restante 6 a abcesului 1, cavitate ce rămâne pe loc, având grijă deosebită de a nu deschide vasele 7, ce pulsează în zonă, deoarece hemoragia din peretele cavității restante 6 compromise plicaturarea.

Subliniem că NU se suturează fistulele bronșice 8 existente în fundul 5 al cavității restante 6 și care în primele 24-72 ore de la plicaturare constituie calea cea mai bună de drenaj a eventualelor secreții, fiind calea naturală de evacuare a acestora. Aceste fistule se închid de la sine în momentul în care nu mai există secreții purulente de drenat.

III. Plicaturarea cavității restante 6 a abcesului se execută cu fire neresorbabile 9 de perlon, sau tardiv resorbabile de Dexon, folosindu-se acul rotund de seroasă și ocolindu-se cu grijă vasele 7, identificate cu atenție în peretele cavității restante 6, precum și orificiile și traiectul intrapulmonar

al fistulelor 8, care nu trebuie interceptate de firele neresorbabile 9. Firele 9 de plicatură se strâng în așa fel încât marginile pleurale să se afrezeze, pentru a ușura începutul procesului de vindecare, pleura fiind țesutul cel mai bine vascularizat din regiune. Dacă există suspiciunea unei leziuni tuberculoase, cavitatea restantă se poate pudra cu Sinerdol.

După strângerea firelor 9 de plicatură, *nodul 10 trebuie să dispară în țesutul pulmonar, îngropându-se ușor în parenchim.* În acest fel firele de plicatură împing orificiile fistulare în profunzimea parenchimului pulmonar, evitându-se astfel fuga aeriană imediată, și recidiva tardivă a fistulei bronșice, deoarece separă spațiul pleural de fosta cavitate a abcesului pulmonar.

Astfel, se evită sutura strictă a orificiilor fistulelor bronșice, cu toate dezavantajele acestei suturări menționate mai sus.

IV. În perioada postoperatorie se asociază obligatoriu drenajul postural corespunzător poziției teritoriului pulmonar operat, gimnastica respiratorie și fluidificantele.

În primele 4 zile postoperator, se folosește o aspirație foarte blândă, (cu bateria Sweet, montată în varianta Mathey-Evrest cu supapele deschise) atât cât să fie îndepărtate secrețiile obișnuite. Menținerea aspirației foarte blânde permite *amorsarea procesului de vindecare* a suturilor plicaturii.

Din ziua a 5-a postoperator se trece la o aspirație maximă pentru a aduce plămânul la peretele toracic și a-l fixa.

Intraoperator, după plicaturare, și postoperator prin drenuri în primele 3 zile, se poate face lavajul mării cavități pleurale cu soluții dezinfectante și soluții de antibiotice, care se schimbă alternativ. între o soluție dezinfectantă și una de antibiotic, efectuându-se obligatoriu o spălătură suplimentară cu ser fiziologic.

În cazul unor secreții hemoragice se fac spălături pleurale cu coagulante de suprafață (Adrenostazin) sau în caz de fibrinoliză cu acid epsilon-amino-caproic, care se introduc pe tubul de dren, ce se pensează pentru 20 de minute.

Așadar, procedeul propus de noi prin etapele sale operatorii realizează următoarele:

- prin "*aplatizare*" înlătură strict parenchimul pulmonar bolnav, irecuperabil "*anatomic și funcțional*";
- prin "*plicaturare*", întrerupe comunicarea cu marea cavitate pleurală, permițând reexpansiunea plămânului și evitând reinfecțarea cavității pleurale;
- prin "*nesuturarea fistulelor bronșice*" drenează eventualele secreții purulente postoperatorii pe cale naturală.

Procedeuul prezintă următoarele *avantaje*:

- se poate executa la bolnavii critici cu probe funcționale respiratorii la limită, la care rezecția pulmonară este contraindicată;
- evită riscul tehnic vascular al rezecției pulmonare în supurațiile cronice, riscul fistulei postoperatorii de bont bronșic și ale empiemului lojei de rezecție, deoarece nu abordează arterele și venele pulmonare, nici bronșia;
- rezolvă problema fistulelor bronșice existente în cavitatea abcesului, folosindu-se ca o cale naturală de drenaj a secrețiilor, până la închiderea fistulelor de la sine;
- prin plicaturare înlătură pericolul infectării în continuare a mării cavități pleurale, întrerupându-se comunicarea dintre aceasta și cavitatea abcesului;
- executându-se în pleură liberă, permite efectuarea unor operații asociate (decorticare, toracopleuroplastie etc.);
- evitând rezecția pulmonară, reduce la minimum riscul anestezic și chirurgical.

Procedeuul a fost utilizat în Clinica de Chirurgie nr.2 Târgu-Mureș, între anii 1985-1995, la un număr de 24 de bolnavi, cu două decese (prin HDS recidivantă și prin insuficiență respiratorie gravă pe fondul unei stări septe severe cu insuficiență hepato-renală).

Procedeuul se adaugă celorlalte metode "minore" sau "de depanare": pneumotomia; puncția evacuatoare, urmată sau nu de drenajul percutanat; excizia abcesului; cateterismul transnazal prelungit; plombajul abcesului; pneumotoraxul combinat sau nu cu pneumoperitoneu; drenajul endocavitar à la Monaldi.

Bibliografie

1. Akzhigitov G.N., Bessarabov V.L., Andreev D.A.: Choice of the Method of Treatment of Children with Destructive Pneumonia. Grudnaia hirurghia, 1984, nr.4, 53;

2. Bercea O.: Supurațiile pulmonare. Tratat de medicină internă, vol.I. Aparatul respirator-sub reacția Radu Păun, Editura Medicală, București, 1983, 316-331;

3. Blades B.: Lung Abscess. Surgical-Diseases of the Chest. C.V.Mosby Company, St. Louis, 1961, 130-134;

4. Bocharova V.M., Nedvetskaia L.M.: Organ Preserving Operations in Lung Abscess. Grudnaia hirurghia, 1983, nr.3, 130-134;

5. Borisov V.V., Faronov E.T.: Temporary Endobronchial Occlusion. Grudnaia hirurghia, 1986, nr.4, 49;

6. Brigand H.Le.: Traitment chirurgical de suppurations pulmonaires chroniques de l'adulte. Revue Practicien, Paris, 1970, 20, 2397-2412;

7. *Brigand H.Le.*: Les grands principes techniques des exéreses pulmonaires (pneumectomies et lobectomies). *Journal de Chirurgie*, 1965, 89, 623-631;

8. *Brekhov E.I., Sidarenko L.N., Sadov A.Yu.*: The CO₂ Laser in Surgical Treatment of Suppurative Processes in the Lungs. *Grudnaia hirurgia*, 1989, nr.2, 48-53;

9. *Bulynin V.L., Koshelev P.I., Barsokov V.A.*: Treatment of Acute Pulmonary Abscesses with the use of Hyperbaric Oxygenation. *Grudnaia i serdešno-sosudistaia hirurgia*, 1990, nr. 5, 37;

10. *Boțianu A., Negruț I.*: Tratatamentul chirurgical al abcesului pulmonar prin "aplatizare-plicaturare", procedeu personal. Comunicată la Sesiunea de comunicări științifice a personalului didactic și de cercetare de la catedrele Institutului Târgu-Mureș, 29 XI 1986. Comunicată la Consfătuirea de chirurgie toraco-pulmonară: "Stadiul actual al chirurgiei pulmonare" Iași, 23 X 1987. Brevet de Invenție OSIM Nr. 100135, Hotărârea Nr. 817/30 sept. 1989 înregistrat sub Nr. 00372/1101 1988;

11. *Cărpinișan C., Coman C., Turbatu D.*: Particularitățile tehnice în chirurgia supurațiilor bronho-pulmonare. *Chirurgia* 1966, nr.2, 26, 143-149;

12. *Cleland W.P.*: Lung Abscesses. *Chest Diseases*, Kenneth W.A. Perry, Sir Thomas Holmes Sellors, Vol.I, Butterworth, London, 1963, 127-174;

13. *Coman C.*: Cum tratăm supurațiile bronho-pulmonare. Editura Medicală, București, 1977, 50-53, 108-110, 126-130;

14. *Depievre R., Brigand H.Le.*: Les problemes thérapeutiques des abcès du poumon. *Enc.Med.Chir. (Poumon-Plevre-Mediastin)* Paris, 1965, 6009 A. 70, 1-3;

15. *Derra E., Drewes J.*: Der Lungenabzess. *Handbuch der Thoraxchirurgie*, vol. III, Berlin, 1958, 530-549, 606-608;

16. *Gilevich Yu.S. et al.*: Differentiated Therapeutic Tactics in Acute Purulent Destructive Pneumonia in Children. *Grudnaia hirurgia* 1982, nr.1, 34-37;

17. *Gorelov F.L. et al.*: Rehabilitation of patients and prevention of Invalidation after Surgical Treatment of Pulmonary Abscess. *Grudnaia hirurgia*, 1989, nr.4, 55-58;

18. *Iselin M.*: La pneumotomie en un temp (d'après 54 interventions). *Rapport J.Quénu. Acad.Chir.* 71, 1945, 428-433;

19. *Küttner H.*: Das Verfahren bei Lungenabzess und Lungengangrän, Bier-Braun-Kümmell, *Chirurgische Operationslehre*, Band II, Johann Ambrosius Barth-Verlag, Leipzig, 1917, Zweite vermehrte Auflage, 597-600;

20. *Lesnitsky L.S., Kostyucenko A.L., Tulupov A.N.*: Some Problems of Pathogenesis and Therapeutic Tactics in Gangrene of the Lungs. *Grudnaia hirurgia*, 1989, nr.4, 39-41;

21. *Lukomsky G.I. et al.*: Late Results of Treatment of Pulmonary Abscesses by filling the with Frething polymer composition. Grudnaia hirurghia, 1988, nr.5, 69-73;

22. *Neuhoff et Touriaff.* Acute Putrid Abscess of the Lung: Principle and Operative Treatment (86 cases), Surg.Gyn.Obst. 1936, 63, 353;

23. *Ogirenko A.P. et al.*: Organ-preserving Surgical Treatment of Large and Multiple Lung Abscess. Grudnaia hirurghia, 1984, nr.6, 39;

24. *Ovchinnikov A.A. et al.*: Prolonged Transnasal Catheterisation in the Treatment of Patients with pulmonary Abscesses. Grudnaia hirurghia. 1986, nr.8, 45-49;

25. *Salzer G.*: Lungenabzess und Lungengangrän. In Bier-Braun-Kümmel, Chirurgischen Operationslehre, Achte Auflage, Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1971, 362-366;

26. *Sergent A., Baumgartner Kourilsky R., Iselin M.*: Traitment méd.-chir. des abcès du poumon. XXII Congrès de Médecine, Paris, 1932, 241-252;

27. *Weissenberg D.O.V.*: Percutaneous Drainage of Lung Abscess. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 87, 308-312.

SURGICAL TREATMENT OF THE PULMONARY ABSCESS WITH BRONCHIAL FISTULA THROUGH THE "FLATTENING-FOLDING" METHOD

A. Bopariu, A. Dobre, Alexandra Ioniță, Anca Roșca, D. Cozma, D. Rediș, F. Gomotârceanu, V. Damian

This method has in view patients with pulmonary abscess with permeable bronchial fistula, patients who are in a critical state and for whom pulmonary resection is a contraindication.

Through "flattening" only the pulmonary parenchyma is removed (anatomically and functionally unrecoverable).

Through "folding" communication with the big pleural cavity is interrupted.

It allows the re-expansion of the lung and avoids the reinfection of the pleural cavity; the lack of suture of the bronchial fistulas helps to the draining of the possible postsurgical purulent secretions.

The method was used in 24 cases, over a period of 10 years. There were only 2 deaths.

The method belongs to the "minor" series of methods which offer an extra chance both to the patient and to the doctor.

Sosit la redacție: 4.12.1995

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

AVANTAJE ȘI INCONVENIENȚE ÎN CARIO-PROFILAXIA PRIN METODA SIGILĂRII

Mariana Păcurar

Disciplina de pedodonție
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

În practica stomatologică, alături de fluoroprofilaxie, sigilarea este o metodă folosită tot mai frecvent în colectivitățile de copii, cu rezultate bune, reprezentând de fapt cea mai eficientă metodă profilactică împotriva cariilor ocluzale.

Acastă metodă preventivă a fost sugerată de *Wilson* în 1895, dar s-a impus după 1967, după ce *Cueto* și *Buonocore* au prezentat rezultatele aplicării clinice a cianoacrilatului peste suprafața ocluzală gravată. În prezent, sigilarea șanțurilor și fosetelor ocluzale ale molarilor de 6 ani, respectiv 12 ani se practică pe scară largă, iar sub forma de sigilare lărgită reprezintă o alternativă în cazul proceselor carioase incipiente.

Scopul acestei lucrări este prezentarea unui studiu privind rezultatele obținute în urma sigilării unui lot de copii, arătând și avantajele acestei metode profilactice pe care o recomandăm colegilor din rețeaua de stomatologie infantilă.

Material și metodă

Am ales un număr de 90 copii, elevi ai clasei I de la patru școli generale din Tg.-Mureș, cu molarii de 6 ani erupți și indemni și i-am împărțit în 3 grupe de câte 30, la fiecare grupă efectuând sigilarea cu un alt material. Am folosit produsul românesc Sigilar, realizat la Institutul de Chimie Cluj-Napoca și două materiale fotopolimerizabile: Fissurit și Liquicoat.

Sigilarea șanțurilor și fosetelor molarilor de 6 ani s-a realizat la Policlinica de Stomatologie Infantilă, după un examen clinic minuțios și întocmirea fișei standard pentru fiecare copil și a vizat numai 2 molari

(superiori, inferiori sau unul superior și unul inferior), ceilalți doi rămași nesigilați reprezentând lotul martor.

Au fost respectați cu rigurozitate timpii operatori:

- curățirea suprafeței dentare cu ajutorul unor perii profilactice din trusă;

- izolarea cu ajutorul rulourilor de vată și aspiratorului de salivă;

- demineralizarea smalțului cu un gel ce conține acid fosforic 37%, timp de un minut, aplicarea gelului făcându-se prin mișcări ușoare de atingere. Suprafața smalțului nu trebuie frecată, deoarece se produce netezirea suprafeței demineralizate și compromiterea viitoarei legături smalț-sigilant,

- spălarea și uscarea suprafețelor gravate acid;

- aplicarea materialului de sigilare;

- controlul în relații ocluzale și retușurile necesare după priza completă a materialului.

Rezultate și discuții

Un prim rezultat benefic este câștigarea încrederii micului pacient față de o manoperă medicală nedureroasă, ceea ce reprezintă de fapt o reușită pe plan psihologic pentru tratamentele stomatologice de viitor.

La 6 luni de la aplicarea sigilării, prin control clinic și examen fotografic, rezultatele sunt satisfăcătoare, în sensul că materialul persistă pe suprafața ocluzală a molarilor în procent de 60% în cazul Sigilarului, 71% la Fissurit și 83% la Liquicoat (tabelul nr.1).

Tabelul nr.1

Materiale de sigilare utilizate	Nr. copii	Nr. de dinți sigilați	Nr. de dinți cu materialul de sigilare păstrat	Procentaj
Sigilar	30	60	36	60%
Fissurit	30	60	43	71%
Liquicoat	30	60	50	83%
Total	90	180	129	70%

Un alt rezultat benefic constatat este persistența efectului carioprofilactic la dinții ce au pierdut materialul de sigilare mai repede de 6 luni. Astfel, numai 7 din cei 24 de dinți ce au pierdut Sigilar prezintă procese carioase incipiente, 5 din cei 14 dinți ce au pierdut Fissurit s-au cariat și 3 din cei 10 dinți ce au pierdut Liquicoat au prezentat carii superficiale, așa cum se observă în tabelul nr.2.

Tabelul nr.2

Materialul de sigilare	Sigilar	Fissurit	Liquicoat
Nr. total de dinți sigilați	60	60	60
Nr. de dinți cu materialul de sigilare pierdut	24	17	10
Nr. de dinți cu materialul de sigilare pierdut și cu carii	7	5	3

Acest inconvenient reprezentat de pierderea materialului de sigilare poate fi remediat prin repetarea manoperei de sigilare, inclusiv la dinții cu marmoratii și carii incipiente.

În tabelul nr.3 este redată rata proceselor carioase la dinții sigilați în comparație cu lotul martor reprezentat de dinții nesigilați din aceeași cavitate bucală, deci aceleași obiceiuri alimentare, aceleași condiții de igienă buco-dentară. Menținerea protecției anticarioase după pierderea materialului de sigilare se explică prin faptul că suprafețele de smalț demineralizate sunt mai rezistente la un atac acid ulterior, decât smalțul sănătos, datorită fenomenului de remineralizare a smalțului în contact cu saliva și a pătrunderii în profunzimea smalțului a "traseelor" de material de sigilare (Wei). Aceste "trasee", pe lângă rolul de retenție mecanică a sigilantului, înconjoară cristalele de hidroxiapatită și le conferă rezistență la atacul acid, iar la interfața smalț-rășină creează o barieră de protecție împotriva colonizării microorganismelor și nu permit trecerea în șanțul ocluzal a substratului nutritiv.

Tabelul nr.3

	Total	Dinți cu procese carioase	Procentaj
Nr. de dinți nesigilați	180	27	15%
Nr. de dinți sigilați	180	15	8%

Concluzii

1. Sigilarea șanțurilor și a fosei ocluzale reprezintă, alături de fluorizare, igiena alimentației și igiena buco-dentară, una din cele patru metode recomandate de OMS pentru prevenirea cariei dentare, constituind metoda profilactică cea mai eficientă împotriva cariilor ocluzale.

2. Avantajele multiple ale acestei metode (ușor de aplicat, nedureroasă, preț de cost acceptabil și cel mai important, stoparea proceselor carioase) indică sigilarea ca o metodă importantă a stomatologiei preventive,

iar sub forma sigilării lărgite se poate folosi și în procesele carioase incipiente, înlocuind printr-o tehnică conservatoare, obturațiile clasice cu amalgam de argint.

3. Dintre materialele de sigilare testate, cel mai eficient s-a dovedit materialul fotopolimerizabil Liguicoat, iar inconvenientul dat prin desprinderea sigilantului poate fi remediat prin repetarea sigilării cu o tehnică riguroasă, astfel încât prin generalizarea acestei metode în toate colectivitățile de copii să contribuim la îmbunătățirea stării de sănătate dentară a pacientului copil și adolescent, cu implicații majore pentru pacientul adult.

Bibliografie

1. *Bratu D., Mikulik L., Munteanu D.*: Tehnici adezive în stomatologie. Editura Facla, Timișoara, 1982, 54-56;

2. *Hicks M.J.*: The acid-etch technique in caries prevention: pit and fissure sealants and preventive resin restorations *Pediatric Dentistry*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, 452-454;

3. *Luca Rodica*: Metode locale de prevenire a cariei în șanțuri și fosete. Editura Cerna, București 1992, 25-30;

4. *Mafeni O.J., Messer Louise*: Parental knowledge and attitudes towards pit and fissure sealant. *Australian Dental Journal*, 1994, 30, 173-175;

5. *Mjor A. Ivar*: Modern Concepts in Operative Dentistry. Munksgaard, Copenhaga, 1988, 67-73;

6. *Silverstone L.M.*: Remineralization phenomena, *Caries Research*, 1987, 11, 59-61;

7. *Zărnea Livia*: Pedodontie. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1993, 205-206.

THE ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF DENTAL DECAY PROPHYLAXIS BY SEALING

Mariana Păcurar

Besides fluoride prophylaxis, sealing is used as a more and more efficient device for children's treatment, producing very good results.

The sealing of grooves and molar pits has become established lately, in the field of infantile dentistry, owing to its several advantages: it is painless, easy to deal with, the cost price is reasonable, and the results is a significant diminution of dental decay possibility.

This paper is a study presenting results of sealing applied to a group of children and using various sealing materials.

Sosit la redacție: 05.06.1995

ADATOK MAROSVÁSÁRHELY GYÓGYSZERTÁRAIRÓL, ALAKULÁSUKTÓL 1949-IG

Hajdu Á.*, Péter H. Mária

*Marosvásárhelyi AESCULAP Gyógyszerkereskedelmi Vállalat

"Az ember történelmében a gyógyszereknek épp oly fontos szerepe van, mint az egészségnek és betegségnek, s ha a történelem a társadalmi élet iskolája, a gyógyszertárak történelme talán még fontosabb tanulságokat rejthet magában az emberi élet fenntartására, mint a történelmi hősöknek leginkább embertársaik pusztításával járó cselekedete" — írja *Orient* Gyula az Erdélyi és Bánati Gyógyszerészet története c. könyvében. (1)

A marosvásárhelyi gyógyszertárak történetére vonatkozóan, főleg ami az első gyógyszertárak megjelenését illeti, aránylag kevés adattal rendelkezik az erre irányuló irodalom és a létező adatok is nemileg ellentmondóak. *Orient* Gyula szerint az első patika Marosvásárhelyen 1760-as alapítási évvel és a Wladár Ádám féle második gyógyszertár 1792-ben létesült. Könyvének egy másik fejezetében az 1750 és 1800 között létező gyógyszertárak felsorolásánál a második gyógyszertár alapítási évét már 1762-nek tünteti fel (1).

A marosvásárhelyi Állami Levéltárban talált okiratok némi fényt derítenek az első marosvásárhelyi gyógyszertárak történetére. Ezen adatok alapján *Spielmann* József és munkatársai tisztázták Marosvásárhely első két gyógyszertára megalakulásának körülményeit, tulajdonviszonyaikat (2).

1782 és 1790 között tehát 2 patika működött Marosvásárhelyen, a Mauksch János alapította, valamint a Wladár Ádám féle patika, melyet 1790-ben Mauksch Tóbiás vett meg és "Aranyszarvashoz" elnevezéssel ruházott fel.

A Mauksch János alapította patika a "Magyar Korona" elnevezést később kapta. További tulajdonosok a feldolgozott adatok birtokában (3): ifj. Benkő Sándor (1872-1875), Binder Károly örökösei (1896). 1897. január 1 előtt Beck Béla bérelte, január 1 után pedig dr. Stenner Vilmos 1902-ig. 1902-től Binder A. és K. a tulajdonos, majd 1912-től dr. Stenner Vilmos

említi az irodalom. 1916-1949-ig, az államosításig Gyalui Pál rendelkezik a gyógyszerár tulajdonjogával. Mint bérlő dolgozott nála Lázár István gyógyszerész, alkalmazott volt Lázár Istvánné, sz. Szilágyi Anna gyógyszerész, és 1942-43 között pedig fia, Gyalui István gyakornokoskodott itt (5,6,7,8,9).

Wladár Ádám a Toldalagi István féle házban levő gyógyszerárát (ma a Rozsák tere 11 sz., a Megyei Múzeum épülete) 1789-ben bekövetkezett haláláig vezette. Ezután minden java öccsére, Wladár Mátyásra maradt, aki a patika vezetését Krupiczai gyógyszerész magisterre bízta. Anyagi nehézségek miatt 1790 májusában eladja MaukschTóbiás kolozsvári gyógyszerésznek. Gyógyszerész gondnokai 1799-ig Eördögh, Wohlmann, Hönsch, Roll és Mauer nevű vásárhelyi gyógyszerészek. A patikák vizitációs jegyzőkönyvéből kitűnik, hogy ifj. Mauksch János Márton 1813-ban még ennek a patikának tulajdonosa, de már 1819-ben dr. Gecse Dániel orvos-fizikus áltai megejtett patikalátogatás alkalmával Brandecker Simon gyógyszerész találta a gyógyszerár élén. 1869-1875 között Görög Jozsefné, sz. Brandecker Anna (talán a fent említett gyógyszerész leánya) a patika tulajdonosa, bérlője pedig Jenei Albert, ki oklevelét a bécsi egyetemen szerezte.

1878-ban, miután Bernády Dánielt felveszik Marosvásárhelyen a jogárok listájára, és ezután patikavásárlási engedélyt kap, megveszi Görög Józsefnétől az "Aranyszarvas" gyógyszerárát. Fia, Bernády György (1864-ben született Bethlenben, a marosvásárhelyi kollégiumban érettségizett), aki egyetemi tanulmányait Pesten végezte és gyógyszerész doktor lett (majd állam-és jogtudományi diplomát szerez), rövid ideig vezeti az örökölt patikát. Később megvált a gyógyszerártól, politikai pályára lépett és a város polgármestereként alkotott maradandót.

Bernády után 1912 és 1927 között dr. Hints Zoltán okleveles gyógyszerész lett a tulajdonos, aki az előtt a patika bérlője volt Bernády György országgyűlési képviselővé való megválasztásának pillanatától kezdve. Erről tanuskodik a Gyógyszerészeti Közlönyben 1896-ban megjelent hirdetés is. (cit. 2). A későbbiekben Kővári József vette át a gyógyszerár vezetését 1943-ig, majd ettől kezdve az 1949-es államosításig Berekméri József gyógyszerész vezeti nagy szakértelemmel Marosvásárhely második gyógyszerárát (5,6,7,8,9).

A harmadik és negyedik gyógyszerár felállításáról és működéséről irattári adatok és a hajdani napilapokban megjelent közlemények alapján alkothatunk átfogó képet (cit. 3).

A harmadik gyógyszerár története egyelőre még kevésbé ismert, az eddigi adatok birtokában elmondhatjuk, hogy alapítása Kovács József nevéhez fűződik, aki eziránti kérelmét még 1812-ben előterjesztette a Tanácshoz, az engedélyt meg is kapta 1812. október 23-án, de a gyógyszerár megnyitása csak 1814. március 15-én valósulhatott meg. E

patika "Szent Lélek" elnevezésével már egy 1819-es patika-vizitációs jegyzőkönyvben találkozunk, de minden bizonnyal már előbb viselte a fenti nevet. Elhelyezése a piactéren volt, jelenleg a Rózsák tere 48 sz. (a volt Optica helyiségében). Későbbi tulajdonosok: Csiki Ferencz és utódai (1867), majd Burdács Alajos (1872), Burdács Béla (1899-1912), Burdács Alajos örökösei (1916-1922). 1927-től az államosításig Dávid János gyógyszerész szerepel a tulajdonosok listáján, aki ezt megelőzően 1920-22 között a patika kezelője volt. A gyógyszertár bérlői között szerepel Bíró Mór (1867-1869), Binder Károly (1875), majd később 1888-ig Nagy Sándor, 1916-ban dr. Jeney István, az alkalmazottak között pedig olyan gyógyszerészek nevét kell megemlítenünk, mint Berekméri József, Grosz Nándor, Grünbaum Szidónia és Bagotay Andor (5,6,7,8).

1872-ben a negyedik gyógyszertárat szerették volna létesíteni Marosvásárhelyen. Hints Gergely okleveles gyógyszerész kéréssel fordult a városi tanácshoz, hogy engedélyezze egy új gyógyszertár felállítását. Ennek érdekében báró Orbán Balázs, 1871-ben megválasztott országgyűlési képviselő, emiékiratban fordult a belügyminiszterhez, melyben többek között így ecseteli a gyógyszertár létesítésének szükségességét: "Hints Gergely okleveles gyógyszerész, ki 1870. július 7-én a pesti egyetemen nyerte oklevelét, s ki Pécsváradon és Kolozsivárt két évig volt provizori minőségben alkalmazva, múlt év augusztus 8-án a marosvásárhelyi tanácshoz kérelmet adott be egy ezen városban állítandó negyedik gyógyszertár iránt" (cit. 3).

Marosvásárhely képviselő bizottmánya 1872. december 2-án az engedélyt megadta és azt a belügyminisztériumhoz megerősítés végett felterjesztette. A belügyminisztérium nem hagyta jóvá az új gyógyszertár felállítási engedélyét és így Marosvásárhelyen a Szent-György utcai negyedik gyógyszertár létesítése csak 1889-ben valósult meg. Nagy Sándor gyógyszerész kapta meg a miniszteri engedélyt a negyedik gyógyszertárnak a Szent György utcába való felállítására (cit.3). 1889 júliusában Nagy Sándor gyógyszerész újonnan megnyitott patikáját "Vöröskereszt" elnevezéssel hirdeti. 1896-tól a hatóságokkal való nézeteltérések következtében "Aranykereszt"-re változtatta a gyógyszertár nevét. Ő volt a patika tulajdonosa 1916-ig. 1917-1927 között Osváth Károly gyógyszerész bérelte a fenti gyógyszertárat, majd 1941-től az államosításig Widder Endre a gyógyszertár tulajdonosa (5,6,7).

1916 és 1922 között 7 gyógyszertár nyert alapítási jogot, ezek közül ötnök sikerült követnünk fennállását 1949-ig (4,5). Ezek a következők:

1. Dr. Jeney István gyógyszertára (1916-1919) az "Órangyal" elnevezést kapta. A Domokos szálloda épületében az akkori Dr. Gecse Dániel utca 1. szám alatt (ma a Bolyaiak tere 2. szám) működött. Ma itt van

a "Magnólia" gyógyszerész. Itt dolgozott dr. Debitzky Mihály (1924), Kolozsvári József (1927). Osváth Károly 1936-tól az államosításig a patika tulajdonosa volt.

2. Weinrich Károly és Czitrom Vilma gyógyszerésztára (1916). 1918-ban a "Sas" elnevezést kapta, melynek jelenlegi megfelelője a Főter 35. szám alatti gyógyszerész, tulajdonosai között szerepelt Császár Ernő (1925-28), Kovács Andor (1934-) gyógyszerészek, alkalmazottak voltak Kozma János, Luka Edith és Márkus Ödön.

3. 1920-1921-ben Neagoş Sabin alapított patikát "Fehérkereszt" (Vöröskereszt) néven a Kossuth Lajos utca 55. szám (ma 58. szám) alatt. Ennek tulajdonosa 1934 és 1949 között Izmael Márton gyógyszerész. Ott dolgozott alkalmazottként, majd bérlőként városunk kiváló gyógyszerésze, dr. Ajtay Mihály. Jelenleg itt működik az "Iris" gyógyszerész.

4. 1921-ben Nagy Jenő gyógyszerész létesítette "Szent-György" nevű gyógyszerészét, a Szent György tér 4. szám alatt, melyet az államosításig vezetett. Ma itt működik a "Mária" patika.

5. 1922-ben Hermann János "Rekord" nevű gyógyszerészét, a Főter 52.sz. alatt nyitotta meg, amit 1940 és 1941 között Stănescu Vasile bérelt, majd 1945-től Holitska István kiváló gyógyszerésznőnk végezte odaadással a gyógyszerész vezetését 1949-ig, az államosításig.

1922-ben még két gyógyszerész létesítésére adnak jogot az irodalom szerint (5), úgy mint a Wellmann Károly és Bogoşan Aurel gyógyszerészeknek, azonban ezek működéséről jelenleg még nincsen adatunk.

1945 után még 5 gyógyszerész alapítására adtak ki engedélyt:

1.) Grosz Ferdinánd gyógyszerésznek a Főter 27. szám alatt. Ez az államosítás után a Vasúti Minisztérium fennhatósága alá került, majd lebontották;

2.) Dr. Ajtay Mihály gyógyszerésznek, a Szántó utca és Sándor János utca sarkán (ma 1918 december 1 Sugárút és a Dózsa György utca sarka), az államosítás után az 5-ös számú gyógyszerész nyert elhelyezést benne, majd lebontották;

3.) Sándor Zoltán gyógyszerésznek, a Kossuth Lajos utca 97. szám alatt (az "Arany Kakas" vendéglő épülete), az államosítás után megszűnt;

4.) Osváth Elemér és Neagoş Sabin gyógyszerészeknek az Eminescu és Lenin utca sarkán, az államosítás után itt létesült az első gyermekgyógyászati, később az épületet lebontották, a gyógyszerész elköltözött;

5.) Suciu Adela gyógyszerésznőnek a Rózsák tere 17. szám alatt. Államosítás után az 1-es számú gyógyszerésznőnek a helyiségei voltak itt. Ma a "Salvia" magángyógyszerész.

Ezzel a rövid történeti áttekintéssel folytatni akartuk tanítómesterünk, néhai Spielmann József professzor és munkatársai által megkezdett munkát, mellyel városunk első 2 patikájának megalakulását követte. Emléket akartunk állítani gyógyszerészeinknek és egyúttal megismertetni fiatal

kollegáinkkal Marosvásárhely gyógyszerértési hálózatának fejlődését. Hisszük, hogy kevés város büszkélkedhetik olyan gazdag és szinte kimeríthetetlen patikáriusi múlttal, mint Marosvásárhely.

Az 1949-es államosítástól napjainkig működő gyógyszertárak történetét egy következő dolgozatban fogjuk ismertetni.

Irodalom

1. *Orient Gyula*. Az erdélyi és bánati gyógyszerészet története, Kolozsvár, 1926;
2. *Spielmann J., Lázár-Szini Karola, Orbán J.*: Adatok a marosvásárhelyi gyógyszertárak történetéhez I.-IV.: Orvosi szemle 1969, 15, 366-369; 1972, 18, 479-486; 1973, 19, 167-174; 1976, 22, 77-80;
3. *Toducz E.*: Adalékok Marosvásárhely egészségügyi történetéhez a XIX. század II-ik feléből. Államvizsga dolgozat, OGYI, Marosvásárhely, 1977;
4. XXX Almanahul oraşului municipal Târgu-Mureş. T.v.h. joggal felhatalmazott város Almanachja, anul I.-évf. red.: Julius Ghila, Francisk Parizek, Târgu-Mureş, 1924;
5. XXX Almanahul Farmaceutic—Gyógyszerészek Zsebnaptára—Pharmazeutischer Almanach II. évf. 1922, szerk.: Mólitórisz Pál és Nagy Jenő;
6. XXX Almanahul farmaciştilor din România - Romániai Gyógyszerészek Zsebnaptára II, III évf., szerk.: Nagy Samu, Cluj-Kolozsvár, 1924, 1926, 1927;
7. XXX Gyógyszerészek zsebnaptára, 1902. 31. évf.; 1917. 46. évf.; 1941. 69. évf.; 1942. 70. évf.
8. XXX Gyógyszerészeti Almanach 1942. és 1943. évre. A Gyógyszerész Szemle kiadása. Összeállította Szász Tihomér, Budapest, 1942, 1943.
9. XXX Gyógyszerészek Évkönyve 1941. 20. évf.; 1942. 21. évf.

DATA ON THE TG.-MUREŞ CHEMIST'S SHOPS, BEGINNING FROM THEIR FOUNDATION UNTIL 1949

A. Hajdu, Mária Péter H.

This work relates about the foundation of the Tg.-Mureş chemist's shops, their owners, their renters and the relations between them.

The first apothecary was built in 1760, the second in 1792. Professor J. Spielmann and his collaborators found a rich documentation about the circumstances of the foundation and the owners of these chemist's shops.

In this work we follow up the second chemist's shop's history from 1900 till 1949, the year of nationalization.

Before 1900 two more chemist's shops were founded, five more in the period of 1916-1922, and another five before 1949, the year of nationalization.

Sosit la redacţie: 5.07.1996

ANIVERSĂRI

UN MAESTRU AL FIZIOLOGIEI CONTEMPORANE

A. Cojocaru

Disciplina de istoria medicinei
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

În acest an, profesorul *Ion Baci*, membru titular al Academiei Române, a împlinit 75 de ani. La originea acestei cronici stă conștiința faptului că tinerele generații de studenți și medici transilvăneni (și nu numai) au datoriat morală de a-i cunoaște pe creatorii de școală care contribuie prin eforturile lor generoase la prestigiul medical internațional al României (22, 23).

Născut în 22 martie 1921 în comuna Orăștioara de Sus (Hunedoara) în familia modestă a unui învățător, profesorul *Baci* a absolvit Liceul "Aurel Vlaicu" din Orăștie și Facultatea de Medicină din Cluj, după reîntoarcerea acestuia de la Sibiu, unde se refugiasse în urma dictatului de la Viena.

Promovează în 1946 doctoratul "magna cum laude" cu teza: *Rolul sistemului nervos central în reacția fagocitară* elaborată sub conducerea prestigiosului savant român, acad. Grigore Benetato (1905-1972), directorul Institutului de Fiziologie din Cluj.

Numit în 1943 preparator la Institutul de Fiziologie pe când era student în anul III de facultate, profesorul *Baci*, devine asistent în 1946 și conferențiar de fiziologie în 1948, iar din 1951 este transferat la Disciplina de fiziopatologie a I.M.F. Cluj pe care, înfruntând mari greutatea materiale, o creează realmente "ex nihilo" - contrariu celebrului vers al lui Lucrețiu -, cu ajutorul profesorilor Grigore Benetato, Aurel Moga, Rubin Popa și Viorel Gligore și al unor valoroși colaboratori la a căror formare științifică a contribuit cu generozitate (M.Cucuianu, M.Dorofteiu, E.Neumann, P.Pitea, E.Rosenfeld, M.Rusu, G.Stoica, V.Șoltuz, A.Suciu, V.Al.Vasile), unii dintre aceștia devenind ei înșiși profesori universitari la Cluj (Mircea Cucuianu, Mircea Dorofteiu) sau București (Valeriu Șoltuz).

În 1955 medicina românească suferă o grea pierdere prin moartea acad. Daniel Danielopolu, creatorul Institutului de Fiziologie Normală și Patologică din București. Acad. Grigore Benetato preluând în 1958 conducerea acestui institut, profesorul *Baci* revine la fiziologie fiind numit în 1961 profesor, șef de catedră.

În cei 52 de ani de învățământ superior și cercetare științifică profesorul *Ion Baci* a instruit și educat cu inefabilă competență serii întregi de studenți și a creat o prestigioasă școală românească de fiziologie normală și patologică, formând pe calea doctoratului numeroși specialiști.

Mulți dintre mentorii de azi ai învățământului universitar medical din Cluj-Napoca și Târgu-Mureș și ai ~~cercetării medicale~~ din Transilvania (și nu numai) sunt elevii săi.

A creat prin eforturi indelebile laboratoare de cromatografie, electrofiziologie, radioizotopi, biochimie și enzimologie; a abordat probleme de hepatologie și imunologie; a efectuat importante cercetări de fiziologia muncii. Mi-l reamintesc, între altele, (eram student pe atunci în cercul științific studentesc condus de acad. Grigore Benetato, unde i-am avut colegi pe viitorii profesori L.Gozariu și M.Dorofteiu), venind acasă seară de seară târziu, după orele 1-2 din noapte din laboratoarele fiziopatologiei, unde reușise să confecționeze cu mijloace "tradiționale" un performant ~~foto~~metru cu coardă de quartz.

De o inteligență relevantă, vie și iscoditoare, cu o putere de muncă titanică, dotat cu o memorie prodigioasă, de o abilitate tehnică de excepție și de o mare ingeniozitate în montarea experiențelor, având capacitatea de a sesiza din noianul de informații biomedicale ceea ce era cu adevărat important (mi-aduc aminte de caietele în care-și rezuma ideile esențiale din articolele științifice parcurse- și era întotdeauna cu lectura la zi), profesorul *Baci* însușește tot ceea ce atinge: *spiritul său creator domină materia inertă, indiferentă la imperioasa noastră nevoie de cunoaștere și îi impune vocația sa demiurgică.*

Constrâns de spațiu, mă limitez la câteva din descoperirile și lucrările sale originale - unele prioritare - care au impus fiziologia românească în contextul științelor fiziologice ale statelor lumii.

În deceniul al șaselea, la un an după descrierea metodei de către W.Grassmann, K.Hanning și M.Knedel (1951), profesorul *Baci* introduce în premieră pe țară *separarea electroforetică* a proteinelor serice; demonstrează cu M.Cucuianu și alți colaboratori *rolul suprarenalelor* în menținerea proteinemiei și în sinteza anticorpilor (1953-1956); fracționează electroforetic *proteazele granulocitare* și aduce din 1957 contribuții originale asupra *fibrinolizei* demonstrând pentru prima dată creșterea inhibitorilor fibrinolizei în hiperlipemii și ateroscleroză (19).

Edificatoare sunt în privința rolului suprarenalelor în menținerea echilibrului proteic, a raportului adecvat dintre procesele anabolice și catabolice, cercetările efectuate pe animalele supuse efortului imunobiologic și adrenalectomizate (Gr.Benetato, I.Baci, M.Cucuianu, 1957).

Studiile sale asupra *reglării eritropoiezei* (5) începute la fiziopatologie și continuate la fiziologie (1956-1974), efectuate împreună cu prof. M.Dorofteiu, conf. Eva Rosenfeld, conf. V.A.I. Vasile, prof. Șt.Secăreanu, prof. C.Oprîșiu și alți valoroși colaboratori, au dus la identificarea eritropoietinei cu o alfa glicoproteină - hormon din grupa citokinelor - obținută în penultimul deceniu al acestui secol prin inginerie genetică (1985). În 1995 conf. Adina Mureșan din aceeași școală a profesorului Baciuc publică o lucrare monografică asupra acestui subiect. *În timp* însă, profesorul Baciuc a extras eritropoietina din plasma și urina animalelor anemice, purificând-o, a demonstrat producerea ei extrarenală și împreună cu T.Pavel a evidențiat proprietățile ei radioprotectoare.

Profesorul Baciuc, deși experimentator înăscut, a fost constant preocupat de introducerea unor noi *metode de laborator în clinică*. Sub acest raport a fost un colaborator prețios al academicienilor Iuliu Hațieganu și Aurel Moga. Continuându-și cercetările în domeniul laboratorului clinic, într-o strânsă colaborare cu prof. M.Cucuianu, profesorul Baciuc descoperă pentru prima dată în țară hiperimunoglobulinemiile monoclonale (19) și descrie în premieră mondială, înaintea lui Ludwig Heilmeyer (1) un caz de atransferinemie la un bolnav studiat clinic de regretatul colonel dr. C. Prundeanu și alți medici de la Spitalul Militar din Cluj-Napoca.

Continuând studiile lui Gr. Benetato asupra efortului fizic și al schimburilor energetice (10, 11) profesorul Baciuc a efectuat cercetări extinse de *ergonomie* (1950-1986) cu un vast colectiv de colaboratori din care au făcut parte de-a lungul timpului: P.Derevenco, Gh.Donovan, R.Budai, E.Rosenfeld, V.Vasilescu, B.Cuparencu, T.Toader, G.Grosu, A.Cojocaru, I.Anghel, L.Tomuş, V.Derevenco, V.Mareş, Gh.Nadudvari, M.Costiniu, G.Brief, I.Bohaciu, E.Florea, I.Brăilă et al., cercetări care s-au concretizat în *Bazele fiziologice ale ergonomiei* (9) fiind continuate de P.Derevenco, I.Anghel și Adriana Băban prin studiul stresului și explicitate într-o monografie apărută recent (20).

Promovând în România încă din anii '50 *biologia moleculară*, profesorul Ion Baciuc demonstrează în 1953 existența unui mecanism molecular colinergic în retină și începe un amplu studiu asupra macromoleculilor proteice și peptidelor cu funcție biologică, cu deosebire a celor implicate în reacția imună.

Între anii 1958-1961 profesorul Baciuc și colaboratorii Domniei Sale *fracționează în premieră națională γ -globulinele pe coloană cu derivații de celuloză* (7, 14). Urmează alte lucrări importante utilizând aceeași tehnologie, demonstrând eterogenitatea globulinelor și evidențiind fagocitostimulinele din măduva osoasă (I.Baciuc, Gr.Benetato, Șt.Secăreanu, A.Cojocaru et al. 1961). Aceste lucrări au fost comunicate la cel de al V-lea

Congres Internațional de Biochimie (Moscova, 1961) și publicate în *Revue des Sciences Médicales* (1962) și *Studii și Cercetări de Fiziologie* (1962) (14).

Pentru a întreprinde aceste cercetări laborioase a fost necesară prepararea în țară a ioniților derivați ai celulozei (CMC și DEAE) și construirea unui colector automat de fracțiuni, valuta derizorie de care beneficia cercetarea medicală, nepermițând importul de reactivi și aparatură decât cu parcimonie. În pofida dificultăților materiale, cu tenacitatea-i caracteristică profesorul *Ion Baci* a abordat cu curaj dificila temă conducând cu competență cercetările interdisciplinare aferente.

La câțiva ani de la debutul acestor cercetări (1958), profesorul *Ion Baci* publică în 1965 un studiu privind purificarea cromatografică pe coloană cu DEAE-celuloză a γ -globulinelor (8), echipa condusă de Domnia Sa demonstrând astfel pentru prima dată că distribuția anticorpilor precipitanți și sensibilizanți cutanați este inegală în fracțiunile cromatografice ale γ -globulinelor, concentrându-se în primele două fracțiuni, ceea ce permitea obținerea lor într-un stadiu mai avansat de purificare față de procedeele de precipitare. O distribuție inegală a peak-urilor cromatografice se constată și pentru aglutinine (15). Ce sărbătoare a fost pentru noi, colaboratorii Domniei Sale, atunci când academicianul Șt.M.Milcu s-a interesat personal de prima instalație din țară de cromatografie a proteinelor pe coloană cu schimbători de ioni celulozici! *Mais où sont les neiges d'antan?*

Preocupat de studiul proteinelor și peptidelor implicate în mecanismele de reglare a funcțiilor, în fiziopatologia și terapia bolilor, profesorul *Baci* descrie la sfârșitul deceniului al șaptelea efectul stimulator al scăderii *insulinei* asupra activităților fagocitare (1957) și demonstrează structura peptidică a *reticulinei-M* (I.Baci, L.Tomuș, A.Cojocaru, 1960) descrisă de profesorul Iuliu Moldovan în 1923, studiind influența sa asupra anafilaxiei pasive cutanate și a fenomenului Schultz-Dale, contribuind ulterior (1993-1994) la extragerea și purificarea ei. Preocupările sale legate de anafilaxie și atopie vor fi continuate de unul din elevii săi și aprofundate prin studiul imunosupresiei (13, 16, 17, 18).

Profesorul *Baci* și colaboratorii săi (L.Grosu, Eva Rosenfeld, A.Olteanu, D.Porufiu, Silvia Dancea et al.) elucidează *transportul activ pe calea veziculelor al macromoleculelor proteice* prin peretele endoteliului capilar (*Clujul Medical*, 1961), transport confirmat cu tehnici perfecționate de regretatul profesor N.Simionescu, de Maya Simionescu și de prestigiosul savant american de origine română laureat al premiului Nobel pentru fiziologie și medicină George Emil Palade (1972).

În orice colaborare, ca și în acelea la care m-am referit în acest articol, dedicat unuia dintre cei mai prestigioși fiziologi contemporani, intervin

inevitabil - fără să impiezeze asupra respectului ce-l datorăm maeștrilor noștri - controversate, dar *ceea ce un colectiv științific condus de un savant de elită face efectiv pentru medicina țării sale și pentru recunoașterea ei internațională mi se pare indestructibil*. Acest fapt îți dă sentimentul permanenței. Și academicianul Ion Baciș a făcut enorm de mult, ca om de știință și cultură, pentru patria sa.

M-aș referi, în fine, la succesul extraordinar pe care l-au avut cercetările sale recente asupra neuroimunomodulării ale căror origini trebuie căutate, iatroistoriografic, în propria sa teză de doctorat (1946).

În 1984 profesorul Ion Baciș participă la primul congres internațional asupra neuroimunomodulării (Bethesda, S.U.A.) organizat de profesorul Novera Herbert Spector și devine membru fondator al Societății de Neuroimunomodulare (ISNIM) creată în 1988 și editor al revistei de prestigiu internațional *The International Journal of Neuroscience* (Secția de Neuroimunomodulare).

Memoria imună și cerebrală se intersectează în această viziune nouă asupra proceselor imune, pentru noul tip de activare a memoriei imune pledând cercetările lui Metalnikof (1924), elev al lui Pavlov, Nicolau și Antinescu-Dimitriu (1929), Benetato, Baciș și colab. (1952), Ader (1981) și Spector (1984-1994) (citați de I. Baciș) (4).

Cercetările efectuate de profesorul Ion Baciș împreună cu colaboratorii săi A. Olteanu, T. Prodan, M. Băiescu și A. Vaida (23) au demonstrat existența unui intens bioritm circadian al activității fagocitare, rezultatele analizate matematic de profesorul Franz Halberg (Universitatea din Minnesota, Minneapolis, S.U.A.) și Germaine Cornelissen, colaboratoarea "părintelui cronobiologiei", fiind publicate recent în Revista "*Chronobiology*" (1994).

Didact eminent (în 1974 i-a fost conferit titlul de profesor emerit), autor al unui remarcabil manual de fiziologie, editat în 1970 și reeditat în 1977; la care au colaborat prof. L. Grosu și prof. M. Dorofteiu (1) și a peste 300 de remarcabile lucrări științifice, preocupat de difuzarea cunoștințelor științifice în sfera publicului larg (*Fiziologia în viața omului contemporan*, 1971; *Cum funcționează creierul?* 1974) (2, 3), interesat de istoria medicinei și de evoluția științelor fiziologice în special (6) pe care le vede integrate în istoria generală a științei (12), colaborator la reviste de prestigiu ca: *Tribuna*, *Steaua*, *Contemporanul* ș.a., angrenat în conducerea I.M.F. (actuala U.M.F. "Iuliu Hațieganu") din Cluj-Napoca ca decan, prorector și rector, unde a militat între altele pentru introducerea disciplinelor facultative în învățământ în vederea modernizării acestuia (4, 21), sprijinind - în perioada postdecembristă din istoria noastră națională - Universitatea din Oradea ca profesor titular de fiziologie, acad. Ion Baciș nu a părăsit

niciodată cercetarea academică, crezul suprem al întregii sale vieți, fiind prezent frecvent la nenumărate congrese și manifestări științifice naționale și internaționale, rămânând mereu un deschizător de drumuri. O atare aserțiune, este atestată de bogata sa corespondență și de largul schimb de publicații științifice. N.H. Spector îl considera recent pe profesorul *Ion Baci* "unul dintre marii pionieri ai științei secolului al XX-lea" (23).

Distins cu titlul de cetățean de onoare al Clujului, profesorul *Ion Baci* a fost ales în 1969 membru al Academiei de Științe Medicale, președinte al filialei Cluj a Academiei de Științe Medicale (1991), membru corespondent (1991) și apoi membru titular (1993) al Academiei Române.

Fie ca Indra, întruchiparea energiei sub multiplele ei forme în panteonul indian, să-i hărăzească în continuare academicianului *Ion Baci* aceiași forță de muncă creatoare cu care și-a obișnuit elevii pe care i-a format și colaboratorii, precum și concretizarea tuturor proiectelor sale de viitor pe traiectoria impresionantului său destin.

Bibliografie

1. *Baci I.*: Fiziologie. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1977;
2. *Baci I.*: Fiziologia în viața omului contemporan. Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1971;
3. *Baci I.*: Cum funcționează creierul? Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1974;
4. *Baci I.*: Privire în oglindă. Steaua, 1996, XLVII, 52;
5. *Baci I.*: Homeostazia oxigenului. Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1980;
6. *Baci I.*: Fiziologia normală și patologică, în V.L.Bologa (sub îngrijirea): Istoria medicinei universale. Editura Medicală, București, 1970, 374-386;
7. *Baci I.* et al.: Fracționarea proteinelor plasmatiche pe coloană cu derivații de celuloză, I. Cromatografierea gama-globulinelor. Studii și Cercetări de Medicină (Cluj), 1961, 12, 177-188;
8. *Baci I.* et al.: Purificarea cromatografică pe coloană cu DEAE-celuloză a γ -globulinelor. Fiziologia Normală și Patologică, 1965, 11, 439-449;
9. *Baci I., Derevenco P.*: Bazele fiziologice ale ergonomiei, vol. I și II. Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1984 și 1986;
10. *Benetato Gr.*: Efortul fizic în lumina cercetărilor de laborator. Tip. Transilvania, Cluj, 1933;
11. *Benetato Gr.*: Problema alimentației pentru individ și colectivitate. Tip. Cartea Românească, Cluj, 1939;

12. *Cojocaru A.*: Istoria medicinei, Lit. U.M.F. Târgu-Mureș, 1995, 1-3;
13. *Cojocaru A.* et al.: Untersuchungen über die Wirkung des Chlorpromazins auf den anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens. Allergie und Immunologie, 1971, 17, 285-296;
14. *Cojocaru A.*: Cercetări experimentale asupra fracțiunilor cromatografice ale globulinelor serice în cursul reacției de adaptare la stimuli nespecfici și antigenici. Teză, Cluj, 1965;
15. *Cojocaru A.* et al.: Distribuția aglutininelor în fracțiunile cromatografice ale imunoglobulinelor. Revista medicală, 1966, 12, 281-283;
16. *Cojocaru A. (Romania)*: In *Roth A.* (edited by): Allergy in the World, The University Press of Hawaii, Honolulu, 1978, 134-137;
17. *Cojocaru A., Iazigian A., Borgovan E.*: Effect of Levofalan on the splenic synthesis of haemolysins. 6th International Congress of Immunology, Abstracts. 1986, 5, 42, 1;
18. *Cojocaru A.* et al.: Recherches Expérimentales Concernant l'Étude des Possibilités d'Immunosuppression par des Dérivés de l'Hydrazine, Allergologia et Immunopathologia, 1976, 4, 208;
19. *Cucuianu M.*: Cercetătorul în fiziologie. Steaua, 1996, XLVII, 51;
20. *Derevenco P., Anghel I., Băban Adriana*: Stresul în sănătate și boală. Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1992;
21. *Gozariu L.*: Profesorul Ion Baciș la 75 de ani. Steaua, 1996, XLVII, 50;
22. *Ifimovici R.*: Istoria medicinei, Editura All, București, 1994, 278;
23. *Mircioiu C.*: Un prestigiu medical internațional. Steaua, 1996, XLVII, 51.

A MASTER OF CONTEMPORARY PHYSIOLOGY

A. Cojocaru

The author presents the main biographic and bibliographic data about Acad. Ion Baciș on his 75th anniversary, about his successful didactic and scientific efforts, including the setting-up of the Romanian school of normal and pathologic physiology which won an international reputation.

Acad. I. Baciș's fundamental contributions to the study of serum proteins, the role of the corticosuprarenal gland in maintaining protein balance, his research on the adjustment of erythropoiesis, studies on ergonomics, neuroimmunomodulation are mentioned, as well as their international impact.

Stress is laid on his qualities as a remarkable professor and researcher, a highly cultivated man - an example for the young generations.

Sosit la redacție: 12.09.1996

MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE - RECENZII

PROIECTUL ICTEC GRUPUL REGIONAL DE LUCRU - ROMÂNIA

În perioada 23-24 aprilie 1996 la U.M.F. Târgu-Mureș în cadrul Proiectului European de Cercetare a Icterului - ICTEC - sub egida Comunității Europene, s-a întrunit grupul regional de lucru al medicilor români.

Din partea echipei europene de conducere a proiectului au fost prezenți prof. S.M. Lavelle și dr. Joan Kavanagh de la Institutul de Cercetări Clinice, Galway, Irlanda.

Grupul român a fost constituit din 17 specialiști cu preocupări în domeniul bolilor icterice, din centre universitare (Cluj-Napoca, Iași, Timișoara, Tg.-Mureș) precum și din alte centre medicale (Bistrița, Reghin, Gheorgheni, Sighișoara, Tg.-Neamț).

Sub îndrumarea prof. S.M. Lavelle, dr. Joan Kavanagh și dr. Ana Bratu s-a constituit echipa română de cercetare, care va fi inclusă în programul european multicentric de cercetare a icterului.

Participanții workshop-ului au studiat și dezbătut secvențele stabilirii diagnosticului etiologic al icterului, operând cu datele clinice, testele de laborator și imagistice, considerate concludente de experții europeni în acest domeniu și incluse într-o PROFORMA.

Exercițiile practice, clinice, de completare a PROFORMEI, codificarea diagnosticului, introducerea datelor în calculator, au avut ca intenție realizarea unei interpretări identice a instrucțiilor programului ICTEC, de a observa dificultățile și de a da sugestii.

Acest tip de activitate științifică reprezintă o premieră în viața medicală românească.

Membrii echipei române vor contribui prin *performanțele* completate la alcătuirea bazei de date europene, pentru evaluarea impactului pe care fiecare test îl are în diagnosticul bolnavului icteric.

Titlul Proiectului ICTEC "Contribuția cantitativă a tehnologiei în diagnosticul bolnavului icteric" indică faptul că obiectivul final al acestui program este evaluarea contribuției tehnologiei în diagnosticul bolilor icterice.

Dr. Ana Bratu
Organizatoare pentru România
a grupului de lucru ICTEC

AL II-LEA CONGRES MONDIAL DE BIOLOGIE CELULARĂ ȘI MOLECULARĂ, OTTAWA, CANADA, 3-7 SEPTEMBRIE 1996

Între 3 și 7 septembrie a avut loc în capitala administrativă a Canadei, Ottawa, cel de al II-lea Congres Mondial de Biologie Celulară și Moleculară, organizat sub egida Societății Mondiale cu același nume, la inițiativa întemeietorului acestei societăți, profesorul Raymond Wegmann de la Institutul de Histochimie Medicală al Universităților din Paris. Un rol deosebit în organizarea congresului l-a avut profesorul Mustapha M. Ennaji, de la Institutul Steach pentru Științe Moleculare din Ottawa, copreședinte al societății menționate.

Deschiderea Congresului a avut loc la Centrul pentru Congrese de pe dealul Parlamentului, în inima capitalei canadiene. Cuvântul inaugural a fost ținut de savantul american de origine japoneză Leo Esaki, laureat al premiului Nobel pentru fizică, descoperitorul sau inventatorul dispozitivului de semiconductori denumit dioda tunel Esaki, actualmente profesor la universitatea din Tsukuba, Japonia. Pornind de la importanța capitală a calculatorului, telecomunicațiilor și microelectronicii în viața zilnică, s-a subliniat noua concepție a mecanicii cuantice în conformitate cu care electronii, ca și alte particule, prezintă dubla calitate de particulă și undă, în funcție de circumstanțe, amintind pe Janus, zeul roman cu două fețe. Adresându-se tinerilor cercetători cu îndemnul lui Einstein: "Dacă vrei să înțelegi cum lucrează omul de știință, nu-l asculta ce-ți spune, ci observă ce face!", în încheiere, profesorul Esaki a formulat 5 reguli de comportare care ar putea duce la obținerea premiului Nobel: 1. nu te lăsa constrâns de experiența anterioară; 2. nu te lăsa copleșit de autoritățile domeniului în care lucrezi; 3. nu te preocupa de ceea ce nu te interesează; 4. nu evita confruntările; 5. nu-ți pierde curiozitatea din copilărie.

Felicitat pentru titulatura dată societății și congresului, profesorul Raymond Wegmann a trecut în revistă succesele, dar și dificultățile întâlnite în ultimii ani, inclusiv în organizarea actualului congres, conceput pentru a dezbate punctele fierbinți ale biologiei celulare și moleculare.

Cele peste 160 comunicări au fost susținute de cercetători din lumea întreagă, reflectând caracterul mondial al societății și congresului, în majoritatea lor canadieni și americani, dar și japonezi, indieni, chinezi, brazilieni, argentinieni, cubanezi, francezi, germani, suedezi, englezi, italieni, marocani, tunisieni, kenieni și chiar din Europa răsăriteană (letoni și români). Aceste comunicări au tratat de fapt punctele fierbinți ale acestui domeniu de importanță capitală al biologiei, medicinei și societății contemporane. Pe lângă probleme de fiziologie și patologie celulară și

moleculară cu semnificații mai generale, s-au discutat aspecte particulare de microbiologie, parazitologie, virusologie, toxicologie și xenobiotică, biologie vegetală, acvatică sau marină, raporturi între dezvoltarea industrială și științele biologice, inclusiv de etică a științelor biologice. De deosebit interes s-au bucurat expunerile asupra progreselor tehnice realizate în microscopie, autoradiografie, spectrofotografie, culturi de țesuturi, analize citospectrale, enzimologie, imunochimie și anticorpi monoclonali, rezonanță magnetică nucleară, reacția lanțurilor de polimerază.

Participarea românească s-a realizat sub forma unei lucrări asupra modificărilor imunohistochimice din organele limfoide ale copiilor infectați cu virusul imunodeficienței umane, efectuată de un colectiv din Tg.-Mureș.

Caracterul mondial al societății de biologie celulară și moleculară a fost confirmat și de faptul că următorul congres va avea loc în anul 2000 în Maroc.

Prof.dr. G.Simu



GERONTOLOGIA

Sub redacția conf.dr. I.Romoșan

Ed. Dinamis Print, Timișoara

Editura Dinamis Print din Timișoara prezintă cititorilor o nouă monografie "Gerontologia", redactată sub coordonarea conf.dr. Ioan Romoșan.

Rezultat al unei activități de echipă, unind eforturile unor cercetători și clinicieni din țară și de peste hotare, lucrarea se înscrie ca o reușită deplină în peisajul publicisticii medicale, abordând o problemă în general neglijată în literatura de specialitate - patologia vârstei a treia, cu particularitățile sale etiologice, fiziopatologice și de diagnostic.

Monografia este logic structurată în două volume: fiecare capitol al acestei monografii necesită o analiză aparte, constituind o sinteză a problematicii vârstei a treia; densitatea și complexitatea acestei monografii a impus o prezentare succintă.

Volumul I, structurat în 31 capitole, debutează cu descrierea aspectelor anatomico-fiziologice ale procesului de senescență, încercând să delimiteze componenta patologică de cea fiziologică, degenerativă a procesului (cap.1-4).

Patologia vârstei a treia, cu aspectele semiotice particulare (cap.5) este prezentată din punctul de vedere al specialistului cardiolog, gastroenterolog, hematolog, pneumolog, oncolog, ORL-ist, oftalmolog,

psihiatru, infecționist, neurolog, dermatolog, endocrinolog, stomatolog, reumatolog, ginecolog (cap. 6-14, 18-20, 22-26, 28-31).

Un capitol important este dedicat problemelor complexe pe care le ridică intervenția chirurgicală și terapia intensivă la această categorie de bolnavi (cap. 21, 15).

În etapa actuală de îmbătrânire demografică, problema de mare actualitate a asistenței medicale a pacientului de vârstă a III-a asigurată de medicul de familie este prezentat într-un capitol special (cap. 17).

De mare interes sunt actualitățile referitoare la modificările imunologice survenite o dată cu înaintarea în vârstă (cap. 4, vol. II), iar ca utilitate remarcăm capitolul referitor la farmacoterapia bolnavului vârstnic.

Volumul II "Gerontonefrologie", inclus în ciclul publicațiilor elaborate de școala timișoreană de nefrologie, întemeiată de prof.dr.C.Zosin și strălucit continuată de conf.dr. Ioan Romoșan, prezintă o premieră editorială în literatura medicală românească, susținând aspecte specifice ale suferinței renale la vârstnici și totodată problemele sociale ce se ridică în privința terapiei prin hemodializă extracorporeală, dializă peritoneală și transplant renal.

Partea a doua a volumului, realizată cu participarea unor nume cunoscute ale nefrologiei mondiale, aduce în atenție cele mai actuale preocupări în domeniu.

Este impresionantă remarcabila unitate a monografiei, realizată prin contribuția unui mare număr de coautori, numărul mare de referințe bibliografice, condițiile grafice deosebite și iconografia adecvată.

Considerăm că prin lărga sa adresabilitate, această lucrare își găsește loc în biblioteca medicului practician.

Prof.dr. D.Bratu

ÎN ATENȚIA AUTORILOR I

Revista de Medicină și Farmacie - Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle publică articole din orice domeniu al cercetării și practicii medicale în limbile română, maghiară sau limbi de circulație internațională, cu tematica grupată în următoarele secțiuni: (1) *Studii clinice și experimentale*; (2) *Referate generale*; (3) *Prezentări de cazuri clinice*. Revista publică de asemenea scurte informații legate de apariții editoriale, participări la manifestări științifice, stagii de pregătire sau orice aspecte ale vieții medicale și universitare. Textele propuse spre publicare vor fi depuse în 4 exemplare la Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, cam. 143, sau trimise pe adresa.

Revista de Medicină și Farmacie
Universitatea de Medicină și Farmacie
str. Gheorghe Marinescu 38
4300 - Târgu-Mureș
ROMANIA

Redactarea manuscrisului va fi făcută la două rânduri pe hârtie format A4, cu păstrarea unei margini libere în fiecare sens de 2.5 cm și folosind un set de caractere ușor lizibile (tabelele, rezumatul cu cuvintele cheie, figurile și legenda figurilor se vor redacta pe pagini separate).

Lucrarea va include: (a) titlul articolului, în aceeași limbă ca și textul propriu-zis; (b) numele complet al autorilor, locul de muncă; (c) numele și adresa autorului responsabil pentru corespondență.

Textul articolului va fi structurat pentru studiile clinice și experimentale din următoarele părți: (a) *Introducere*; (b) *Material și metodă*; (c) *Rezultate*; (d) *Discuții*; (e) *Concluzii*. Lungimea articolului nu va depăși 6 pagini pentru studiile clinice și experimentale, 12 pagini pentru referatele generale și 3 pagini pentru prezentările de cazuri clinice; textele cu caracter de informații generale nu vor depăși 2 pagini. Numerotarea paginilor se face în colțul din dreapta sus.

Rezumatul, de maxim 200 de cuvinte, se redactează în mod obligatoriu în limbile română și engleză, fiind precedat de titlul articolului în aceeași limbă. Rezumatul nu va conține tabele sau figuri și nu va fi împărțit în paragrafe; abrevierile se admit doar pentru noțiunile folosite de cel puțin trei ori, incluzând prima citare. Pe aceeași pagină pot fi menționate, tot în limba engleză, cei mult 5 cuvinte cheie sugestive pentru tematica articolului.

Bibliografia se numerotează în ordinea citării în text (stilul Vancouver), numărul fiind menționat în text în paranteze drepte [2]. Pentru fiecare referință vor fi menționați cel mult trei autori, pentru restul folosindu-se abrevierea *et al.* Abrevierea titlului revistelor citate în bibliografie va fi făcută în conformitate cu cea din Index Medicus. U.S. National Library of Medicine.

Articole din reviste - Exemplu

1. Chen SA, Chiang CE, Yang CJ, et al: Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1994; 90: 1262-1278.

Cărți - Exemplu

2. Franz RM: Monophasic action potential mapping, in Shenasa M, Borggrefe M, Breithardt G (eds): *Cardiac Mapping*. Mount Kisco, NY, Futura Publishing Co.Inc. 1993, pp 565-583.

Figurile se redactează fiecare pe pagină separată fiind numerotate în ordine cu cifre arabe. Reproducerea lor în revistă va fi făcută prin scanare la rezoluția maximă de 300 dpi, prelucrarea lor ulterioară vizând doar atributele de contrast și luminozitate. Pentru realizarea unei acurateți maxime de reproducere, este de preferat ca imaginile să fie furnizate pe dischetă, prelucrate de autor. Tabelele se redactează de asemenea fiecare pe o pagină separată, fiind numeotate cu cifre romane. Tabelele și figurile vor fi citate în text în paranteze rotunde (tabel I, figura 1).

Se recomandă respectarea cu strictețe a prevederilor Legii nr. 8/1996 privind dreptul de autor și drepturile conexe, responsabilitatea revenind autorului.

Pentru a crește operativitatea prelucrării materialelor, este de preferat ca manuscrisul să fie însoțit de o dischetă conținând aceleași informații. Pentru fișierele text este acceptată redactarea cu orice versiune a editorului de texte Word for Windows. Fișierele grafice sunt acceptate în formatul *.doc (editorul grafic din Word for Windows), *.pcx, *.bmp, *.cdr (Corel Draw), *.cch (Corel Chart), *.xls (Excel).